

**CAVELIER**

ABOGADOS

www.cavelier.com  
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO  
CARRERA 4 N  
BOGOTA 8, C

Teléfono: (57-1) 347 3611  
(57-1) 711 8650  
1814  
1660

Señora Jefe de la  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES  
Superintendencia de Industria y Comercio  
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-009551- -00003-0000

Fecha: 2009-08-05 17:27:50 Dep. 2020 NUECREACIONE  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 17

Trámite : 011  
Evento : 379  
Actuación : 444

Referencia : Expediente No. 06009551  
Asunto : SOLICITUD DE PATENTE PARA:  
"SALES DE MELDONIO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y  
COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ELLAS"  
Solicitante : JOINT STOCK COMPANY "GRINDEKS"  
Clase : A61K 031/205, C07C 053/000, C07C 243/012  
Fecha de Solicitud: Febrero 1 de 2006

1. Yo, Emilio FERRERO, obrando como apoderado del solicitante en el asunto antes identificado, me refiero al Oficio No. 5205 notificado por fijación en lista del 8 de Mayo de 2009.

2. Mediante el Oficio No. 5205 se puso en conocimiento del solicitante el informe del examen de fondo que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Atiendo a las observaciones de la manera siguiente:

### **3. Claridad del capítulo reivindicatorio y descriptivo:**

3.1 Con el fin de atender las observaciones realizadas en cuanto a la claridad del capítulo descriptivo y reivindicatorio y de conformidad con lo establecido en el artículo 34 de la Decisión 486, se presentan nuevos capítulos reivindicatorio y descriptivo como sustitutos de los anteriormente presentados, en los cuales se corrigieron los errores de traducción y se tuvieron en cuenta las objeciones realizadas por su Despacho, realizando los siguientes cambios:

- En el nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio se corrige el rango de 0.5-5gr de la sal de meldonio a 0.01 a 0.5gr.
- En la reivindicación 1 se borra el término aniones de la frase "aniones orotato".

# CAVELIER

ABOGADOS

- Con relación a la objeción realizada a la falta de soporte de la estabilidad térmica de las sales reivindicadas, mostramos a continuación una tabla comparativa que muestra las propiedades de las sales de meldonio con respecto a las que se encuentran en el estado del arte previo:

Nota: según fig 2-6, ésta es la humedad inicial  
a las 24h. a 100% se no cambia

| SAL                               | PUNTO DE FUSIÓN, °C | % HUMEDAD ABSORBIDA |                |
|-----------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|
|                                   |                     | DESPUÉS DE 24h      | DESPUÉS DE 96h |
| MELDONIO DIHIDRATADO              | 40-45*              | 10                  | -              |
| OROTATO DE MELDONIO               | 211-214             | 0,39                | 0,28           |
| FOSFATO DE MELDONIO DIHIDROGENADO | 158-160             | 0,08                | 0,06           |
| FUMARATO DE MELDONIO HIDROGENADO  | 140-142             | 0,18                | 0,08           |
| MELDONIO YODADO (Estado del arte) |                     | 3,62                | 16,41          |

Sin descomposición

\* No es punto de Fusión, sino la temperatura a la cual se deshidrata a la forma

De la anterior tabla se pueden observar las ventajas de la presente invención con respecto al estado del arte, como es la no-higroscopicidad y el incremento en la estabilidad térmica.

anhídrido que es inestable y muy higroscópico (Folios 108 y 109-2)

- En cuanto a la objeción presentada a la reivindicación 14, la misma ha sido suprimida del nuevo pliego reivindicatorio, subsanando de esta forma las objeciones realizadas por su Despacho.

Teniendo en cuenta las modificaciones efectuadas en el pliego reivindicatorio y en la descripción, se puede concluir que la presente invención sí cumple con el requisito de claridad establecido en los artículos 28 y 30 de la Decisión 486.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación.

## 6. Anexos:

- Nuevo pliego reivindicatorio, conformado por trece (13) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.
- Formulario para modificaciones.

Bogotá,  
Señora Jefe,



EMILIO FERRERO  
T.P.A. No. 31.929

COLO-14652-841-001-3  
LMAILMAID-155362WPC14652  
No. M-2009-155362LMA

**FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES**

|                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1</b>                                         | <b>SOLICITUD DE:</b><br><input type="checkbox"/> Corrección de Error Material <input checked="" type="checkbox"/> Modificación a una solicitud                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>2</b><br><b>SOLICITANTE</b>                   | <b>Nombre:</b> JOINT STOCK COMPANY "GRINDEKS"<br>Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Latvia.<br><b>Dirección:</b> Krustpils street 53,<br>Riga- 1057<br>Latvia<br><b>Domicilio:</b> Riga,<br>Latvia<br><b>Teléfono:</b> 546 09 70 <b>Fax:</b> 249 40 70<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:clientes@cavelier.com">clientes@cavelier.com</a>                        | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: _____                                      |
| <b>3</b><br><b>REPRESENTANTE<br/>O APODERADO</b> | <b>Nombre:</b> Emilio FERRERO<br><b>Dirección:</b> Carrera 4ª No. 72-35<br><b>Teléfono:</b> 347 36 11 <b>Fax:</b> 217 92 11<br><b>E-mail:</b> <a href="mailto:cavelier@cavelier.com">cavelier@cavelier.com</a>                                                                                                                                                                   | <b>IDENTIFICACION</b><br>C.C. <input checked="" type="checkbox"/> NIT <input type="checkbox"/><br>C.E. <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/><br>Número: <u>438.019</u> TP <u>31.929</u> |
| <b>4</b>                                         | <b>Número de expediente:</b> <u>06.009.551</u>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>5</b>                                         | <b>Descripción de la corrección o modificación solicitada:</b><br>Presento nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio compuesto por 13 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas. |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>6</b>                                         | <b>Comprobante de pago No.</b> _____ <b>Fecha:</b> _____                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>7</b>                                         | <b>Anexos</b><br><input type="checkbox"/> Comprobante de pago de la tasa por \$111.000, por concepto de modificaciones.<br><input type="checkbox"/> Poderes, si fuere el caso<br><input type="checkbox"/> Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.                                                             |                                                                                                                                                                                                          |
| <b>8</b>                                         | <b>NOMBRE:</b> EMILIO FERRERO                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <b>FIRMA:</b> <br>C.C. 438.019. de Usaquén T.P.A. 31.929                                                             |

## SALES DE MELDONIO, MÉTODO PARA SU PREPARACIÓN Y COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS BASADAS EN ELLAS.

### CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCION

5

La presente invención está relacionada con sales de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato de fórmula general  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$  en donde X es un anión ácido seleccionado de entre el grupo compuesto por fosfato ácido, fumarato ácido, oxalato ácido, maleato ácido o pamoato ácido, orotato, galactarato, sulfato, dicloroacetato, galactarato ácido, fumarato, taurato, maleato, aspartato ácido, creatinato, sulfato, succinato de magnesio, citrato ácido, citrato, succinato, succinato ácido, adipinato, tartrato y lactato ácidos, los cuales se distinguen del dihidrato de 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato por la baja higroscopicidad o la elevada estabilidad térmica o su acción duradera. Esta invención también guarda relación con el método de preparación de dicha sal y con formulaciones farmacéuticas en cuya composición entran dichas sales.

10

15

### ANTECEDENTES DE LA INVENCION

20

EL 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato se revela en la Patente Estadounidense No. 4481218.

25

Es bien conocido que el 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio) propionato como dihidrato (sustancia que se conoce con el nombre internacional no protegido por marca o patente de meldonio) se usa ampliamente para controlar el cociente de la concentración de carnitina y gamma-butirotetina y, en consecuencia, la velocidad de la beta-oxidación de los ácidos grasos en el organismo (Dambrova M., Liepinsh E., Kalvinsh I. Mildronate: cardioprotective action through carnitine-lowering effect. Review. //Trends Cardiovasc. Med. -2002. -Vol. 12, No. 6.

30

P. 275-279. Rupp H., Zarain-Herzberg A., Maisch B. The use of partial fatty acid oxidation inhibitors for metabolic therapy of angina pectoris and heart failure // Herz, 2002. = Vol. 27, N. 7. -P. 621-636. Mildronate, Met-88. —Drugs Fut. 2001, 26 (1), p. 82).

35

Debido a estas propiedades, el meldonio (registrado bajo la marca comercial de "MILDRONATS", "MILDRONATE", "MIIJIPOHAT") goza de extensa aplicación en medicina como fármaco anti-isquémico y protector contra el estrés para el tratamiento de diversas enfermedades cardiovasculares y otras patologías que involucran la isquemia tisular (R. S. Karpov, O. A. Koshelskaya, A. V. Vrublevsky, A. A. Sokolov, A. T. Teplyakov, I. Skarda, V. Dzerve, D. Klintsare, A. Vitols, I. Kalvinsh, L. Matveyeva, D. Urbane. Eficacia

y seguridad clínicas del Mildronato en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica e insuficiencia cardíaca crónica. Kardiologiya, 2000, Vol. 6, -P. 69-74.) No obstante, el meldonio como dihidrato adolece de inconvenientes esenciales, el principal de los cuales es su higroscopicidad bastante elevada. Ya después de las 24 horas mantenimiento al  
5   aire con una humedad de 100%, la masa del meldonio ha aumentado en 10% a causa de la absorción de agua, y la sustancia se ha transformado en un jarabe.

Otro problema esencial del meldonio tiene su origen en su periodo de vida media de eliminación que equivale a 4-10 horas en los seres humanos en tanto que el fármaco  
10   ha de ser utilizado 2-4 veces al día en la clínica (V. Dzerve. Mildron ts. PAS "Grindeks", 1999, p.1), aunque es aún más largo en los estudios realizados en ratas (K. Yoshisue, Y. Yamomoto, K. Yoshida, M. Saeki, Y. Minami, Y. Esumi, Y. Kawaguchi. Farmacocinética y destino biológico del 3-(2, 2,2- trimetilhidrazinio) propionato (MET-88), un novedoso agente cardioprotector, en la rata. Drug Metabolism and Disposition, Vol. 28, No 6, 687-  
15   694).

Dado que el meldonio dihidratado es inadecuado para la administración en dosis única oral diaria, uno de los objetivos de la presente invención fue encontrar otras formas farmacológicamente aceptables del meldonio que se puedan administrar en dosis única  
20   diaria. Es bien sabido que las sales de betaína de aminoácidos suelen tener una buena solubilidad en agua. Si se seleccionan ácidos farmacológicamente aceptables, la farmacocinética de la reabsorción y la eliminación y la actividad biológica de estas sales por lo general no difiere mucho de los parámetros del compuesto inicial.

Además, el meldonio no es muy estable: cuando se calienta, rápidamente pierde el agua de los cristales hidratados. A su vez, la forma anhidra del meldonio es inestable y en extremo higroscópica. En dicha forma, este compuesto pronto se torna coloreado y adquiere un olor desagradable característico. Así pues, la higroscopicidad y la falta de  
30   estabilidad térmica del meldonio dihidratado suponen importantes desventajas que restringen las posibilidades de preparar diferentes formas de dosificación del fármaco para uso oral y externo. Además, el meldonio dihidratado se deshidrata activamente a temperaturas bajas, de 40-45°C. Esto significa que el almacenamiento confiable de las formas de dosificación de meldonio que contienen hidrato en cristales es bastante engorroso en países de clima caliente.

Dado que el meldonio dihidratado no es fácil de aplicar para producir formas de dosificación oral, otro de los objetivos de la presente invención fue encontrar otras sales farmacológicamente aceptables del meldonio que carezcan de higroscopicidad o que

Higroscopicidad  
por humedad

Inestabilidad Térmica

sean térmicamente estables y se puedan almacenar en cualquier zona climática durante tiempo prolongado.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

5

Las propiedades farmacocinéticas de las sales de meldonio prácticamente no difieren de las descritas para el meldonio. En consecuencia, el uso de de estas sales para preparar composiciones farmacéuticas al parecer no tiene desventajas en comparación con el meldonio.

10

Lo sorprendente ha sido encontrarse de improviso con que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos farmacéuticamente aceptables constituyen una excepción a este respecto; aunque son fácilmente solubles en agua, en esencia difieren del meldonio en sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

15

El descubrimiento fue asombroso porque no hay un argumento teórico que ayude a explicar por qué las sales de meldonio, que son fácilmente solubles en agua, tienen una reabsorción y una velocidad de eliminación diferentes de las del meldonio.

20

No obstante, logramos encontrar entre las sales arriba mencionadas algunas sales específicas de meldonio dotadas de farmacocinética y farmacodinámica apropiadas que hacen posible su uso diario; éstas son:  $X-(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$  en donde X es el anión de ácidos seleccionados de entre el grupo de ácido fumárico monosustituido, ácido fosfórico monosustituido, ácido oxálico monosustituido, ácido maleico monosustituido y ácidos galactárico o pamoico mono o bi-sustituidos y ácido orótico.

25

Es de conocimiento común que las betaínas de los aminoácidos son de ordinario sustancias relativamente estables. También es bien sabido que estos compuestos son fácilmente solubles en agua y que la actividad biológica de sus sales farmacológicamente aceptables no suelen diferir de la del compuesto inicial.

30

Con todo, el meldonio y las sales farmacéuticamente aceptables de ácidos monobásicos, dibásicos y tribásicos tienen higroscopicidad igual o aún mayor que la del meldonio mismo. Más aún, muchos de ellos son del todo imposibles de preparar en forma cristalina porque forman jarabes que contienen cantidades variables de agua.

35

Las sales de ácidos tanto fuertes como débiles, a saber, sulfato, clorhidrato, acetato, lactato, citrato de meldonio, al igual que las sales de muchos otros ácidos farmacológicamente aceptables son higroscópicas. En consecuencia, se considera que el

uso de estas sales para preparar composiciones farmacéuticas para uso oral no es preferible al uso del meldonio.

De forma por completo inesperada observamos que las sales de meldonio de algunos ácidos polibásicos farmacéuticamente aceptables son excepcional a este respecto: probaron ser prácticamente no higroscópicas pero tener una fácil solubilidad en agua. Notamos que estos compuestos también son muy estables cuando se mantienen tanto a temperatura ambiente como a temperaturas de hasta 50°C durante periodos prolongados. De manera parecida, obtuvimos el resultado imprevisto de que dichos ácidos monobásicos específicos como el ácido orótico forman también una sal no higroscópica de meldonio. Todas las sales reivindicadas probaron ser más estables a la temperatura que el meldonio.

El meldonio administrado por vía oral está fácilmente biodisponible también a partir de estas sales; por tanto, estas sales son mucho más adecuadas para preparar diversas formas de dosificación medicamentosa que el meldonio higroscópico y térmicamente inestable. Se trata de un sorprendente descubrimiento porque no hay base teórica que permita suponer que existen diferencias entre orotato o las sales de ácidos polibásicos de meldonio, las cuales también son de fácil disolución en agua, y otras sales en lo que hace a la higroscopicidad.

Ya que no son higroscópicas o tienen mayor estabilidad térmica, estas sales son fáciles de manipular y son adecuadas para la manufactura de formas sólidas de administración. Sus soluciones acuosas son menos ácidas que las de los cloruros correspondientes: por tanto, estas sales también resultan más apropiadas para la manufactura de formas de administración inyectable. Los siguientes ejemplos no limitantes ilustran la preparación de las sales conforme a la presente invención.

#### EJEMPLO 1

30

Se pueden aplicar los siguientes métodos para la preparación de estas sales.

El meldonio se disuelve en agua o en otro solvente adecuado, se le añade una cantidad equimolar de un ácido polibásico seleccionado de entre el grupo compuesto por ácido fumárico, ácido fosfórico, ácido aspártico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, o ácido orótico (este último tomado en cantidad semi-molar), y la mezcla se agita a una temperatura de 20 a 50°C hasta cuando se forma la sal correspondiente. En la segunda etapa tecnológica, las sales de meldonio se evaporan hasta que se secan de ser

necesario. En la tercera etapa tecnológica, en caso de necesidad las sales obtenidas se vuelven a cristalizar a partir de un solvente adecuado.

#### EJEMPLO 2

5

Las sales mencionadas también se pueden preparar a partir de los intermediarios de la producción de las sales de meldonio correspondientes, a saber, los ésteres metílico o etílico del 3-(2,2,2, trimetilhidrazinio) propionato, éste último habiendo sido calentado junto con los ácidos correspondientes en soluciones acuosas o acuosas-alcohólicas, y los consiguientes tratamiento, educación y purificación se llevan a cabo por analogía con el primer método de preparación.

#### EJEMPLO 3

15

Método de preparación de una sal a partir de meldonio dihidratado. El meldonio y el ácido correspondiente se disuelven en una pequeña cantidad de agua a 40-50°C bajo agitación. La solución que se obtiene se evapora al vacío a 40-50°C. Se añaden acetona o acetonitrilo a la masa así formada (que de predominio es un jarabe viscoso), y la mezcla se ralla. La masa cristalina precipitada se agita en acetona o acetonitrilo durante varias horas, se filtra, se lava con acetona o acetonitrilo, se seca al vacío a temperatura ambiente.

25

La higroscopicidad de la muestra se comprueba mediante la determinación del contenido de H<sub>2</sub>O antes de la prueba y después de 24 horas de mantenimiento a una humedad del 100% (guardado en un recipiente cerrado sobre agua). En estas condiciones, el meldonio absorbe 10% de agua (y por ello la masa aumenta) en 24 horas. El contenido de agua se determina mediante titulación con el método de Fischer; en los casos en que se forma un jarabe el contenido de agua se determina mediante el incremento de masa de la muestra.

30

La invención que se reivindica se ilustra, pero no está restringida, mediante los siguientes ejemplos de sales obtenidos por medio del método anterior:

#### EJEMPLO 4 ✓

35

Orotato de meldonio (1: 1). Mp. 211-214°C. <sup>1</sup>H espectro NMR (D<sub>2</sub>O), 5, ppm: 2,56 (2H, t, CH<sub>2</sub>COO-); 3,29 (2H, t, CH<sub>2</sub>N); 3,35 (9H, s, Me<sub>3</sub>N+); 6,18 (1H, s, -CH=); Encontrado, %: C 43,78; H 6,01; N 18,48. Calculado, %: C 43,71; H 6,00; N 18,53.

121  
121

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No.** 06-009551  
**Clasificación Internacional (IPC):** A61K31/205, C07C243/12, C07C53/00  
**Concepto Técnico No.** 2523

|                                 |                                     |                               |                                     |
|---------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Patente de Invención            | <input checked="" type="checkbox"/> | Patente de Modelo de Utilidad | <input type="checkbox"/>            |
| Vía Nacional                    | <input type="checkbox"/>            | Cap. I                        | <input type="checkbox"/>            |
| Vía PCT (fase nacional)         | <input checked="" type="checkbox"/> | Cap. II                       | <input checked="" type="checkbox"/> |
| No. Sol. Internacional          |                                     | PCT/LV04/000005               |                                     |
| Fecha de Presentación Internal. |                                     | 15-07-2004                    |                                     |

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el Art 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

### 1. Documentos estudiados

|                            |                |                                 |
|----------------------------|----------------|---------------------------------|
| Descripción:               | Folios 43-64   | como se radicó inicialmente     |
|                            | Folios 107-118 | como se radicó en fase nacional |
| Reivindicaciones:          | Folios 65-70   | como se radicó inicialmente     |
|                            | Folios 92-94   | como se radicó inicialmente     |
|                            | Folios 119-120 | como se radicó en fase nacional |
| Prioridad:                 | Folio 1        | LV, P-03-88, 04-08-2003         |
|                            |                | LV, P-03-87, 04-08-2003         |
| Respuesta del solicitante: | Folios 104-105 | como se radicó en fase nacional |

### 2. Análisis de la prioridad

La prioridad es aceptada puesto que cumple con los requisitos establecidos.

### 3. Objeto de la invención

**Título de la solicitud:** Sales de meldonio, método para su preparación y composiciones farmacéuticas basadas en ellas (folio 1).

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener sales farmacológicamente aceptables del compuesto 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato (meldonio), el cual es altamente higroscópico e inestable térmicamente, donde tales sales tengan propiedades mejoradas de higroscopicidad o estabilidad térmica y permitan un mejor almacenamiento y manipulación para preparar diferentes formas de dosificación, principalmente formas sólidas (folios 108-109; pág. 2-3).

**Para solucionar este problema técnico** la solicitud en estudio proporciona las sales de la formula general  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$  (donde X es un anión seleccionado de fosfato dihidrogenado, fumarato hidrogenado y orotato), un proceso para prepararlas y composiciones farmacéuticas que contienen una de dichas sales.

122

~~122~~

El objeto de la presente solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC): A61K31/205, C07C243/12, C07C53/00.

## **2 De la solicitud de Patente**

### **Descripción (Art 28 D. 486)**

De acuerdo con el anterior Art, la descripción (folios 107-118) cumple con el requisito de claridad o comprensión.

### **Reivindicaciones (Art 30 D 486)**

De acuerdo con el anterior Art, el capítulo reivindicatorio (folios 119-120) cumple con el requisito de definición, claridad, concisión y sustento por la descripción.

### **5 Unidad de invención (Art 25 D 486)**

La presente solicitud se refiere a una sola invención, cumpliendo con el requisito de unidad de invención del anterior Art.

### **6 Es una invención (Art 15 D 486 literal a)-f))**

La materia objeto de la solicitud es considerada una invención y no se encuentra dentro de la materia mencionada en el anterior Art.

### **7 Excepción a la patentabilidad (Art 20 D486 literal a)-d))**

La materia objeto de la solicitud es considerada patentable, puesto que no se encuentra dentro de las excepciones del anterior Art.

### **8 Reivindicaciones relativas a un uso o segundo uso (art. 14 y 21 D 486)**

La materia objeto de la solicitud, es patentable porque no se refiere a uso, de acuerdo con los Art citados.

### **9 Análisis de las oposiciones (Art 42 D 486)**

No se presentaron oposiciones.

### **10 Determinación del Estado de la Técnica**

El Estado de la Técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud prioritaria 04-08-2003.

Y, consultadas las fuentes documentales y bases de datos a las que tiene acceso esta Oficina, no se encontró documento alguno relacionado con el objeto de la solicitud que pudiese afectar su patentabilidad.

### **11 Análisis de patentabilidad (Art 14 D486)**

La solicitud reclama en las reivindicaciones 1-13, sales del compuesto 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato que tienen la fórmula general  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$ , donde X es un anión seleccionado de fosfato dihidrogenado, fumarato hidrogenado y orotato, un proceso para obtenerlas y

composiciones farmacéuticas que contienen una de tales sales junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

#### **Novedad (Art 16 D486)**

Las sales reclamadas de formula  $X(CH_3)_3N^+NHCH_2CH_2COOH$  son nuevas porque contienen el anión X (fosfato dihidrogenado, fumarato hidrogenado y orotato) en vez del anión yoduro divulgado para tal compuesto base en el estado de la técnica más cercano (XP002297883 y XP002297884, informe de búsqueda folio 85); no siendo así divulgadas en el estado de la técnica dichas sales, sus procesos de preparación y composiciones farmacéuticas que las contengan.

#### **Nivel inventivo (Art18 D486)**

El Estado de la Técnica no indica al Experto en la Materia la forma de resolver el problema relacionado con la necesidad de obtener sales farmacológicamente aceptables del compuesto 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato (meldonio), el cual es altamente higroscópico e inestable térmicamente, así como su sal de yoduro que es higroscópica, donde tales sales sean no higroscópicas y estables térmicamente (folios 105, 110-112; pág. 4-6, ej. 4-6) de modo que permitan un mejor almacenamiento y manipulación para preparar diferentes formas de dosificación, principalmente formas sólidas, como lo resuelve esta invención; es decir, por el hecho de formar sales de fosfato dihidrogenado, de fumarato hidrogenado y de orotato de tal compuesto. Por lo cual, se considera que la materia reclamada no es obvia y tiene Nivel Inventivo.

#### **Aplicación industrial (Art19 D 486)**

La materia de las reivindicaciones 1-13, relacionada con las sales de un compuesto, sus procesos de preparación y composiciones farmacéuticas que contienen una de tales sales, puede ser producida en la industria farmacéutica, por lo cual tiene aplicación industrial.

#### **12 Respuesta a los argumentos del solicitante**

El solicitante radica un nuevo capítulo descriptivo (folios 107-118) donde ha corregido los términos señalados por falta de claridad, así como también radica un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 119-120) donde ha aclarado los términos objetados por claridad y ha eliminando la reivindicación de uso. Nuevos capítulos descriptivo y reivindicatorio que son aceptados por esta Oficina.

Asimismo, el solicitante señala que presenta soporte de la estabilidad térmica de las sales reclamadas, mediante una tabla comparativa que muestra las propiedades de las sales reclamadas con respecto a la sal de yoduro de tal compuesto del estado del arte previo (folio 105; pág. 2 de respuesta).

Al respecto, se encuentra que en efecto las sales reclamadas no sufren descomposición térmica y no son higroscópicas como se muestra en la solicitud (folios 110-112; pág. 4-6, ej. 4-6) y que la sal de yoduro del estado de la técnica es higroscópica (folio 105; pág. 2 de respuesta) al igual que el compuesto en forma de base 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato dihidrato (meldonio), el cual es altamente higroscópico e inestable térmicamente (folio 108; pág. 2); por lo cual se considera que la materia reclamada no es obvia y tiene Nivel Inventivo.

### 13 Conclusión

En consecuencia y por lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones 1-13 (folios 119-120).

Sin embargo, dada la materia a conceder se recomienda "Sales de fosfato dihidrogenado, de fumarato hidrogenado y de orotato del compuesto 3-(2,2,2-trimetilhidrazinio)propionato, sus procesos de preparación y sus composiciones farmacéuticas".

Bogotá, D.C.

|                                     |                                                |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>CONCEPTO TECNICO</b><br>No. 2523 | <b>EXAMINADOR TECNICO</b><br>Código No. 202079 |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|