

unsubstituted aryl group; A^1 represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or A^1 represents two substituents on adjacent carbon atoms, which substituents together with the carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted aryl group; A^2 represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents; and M^- represents a counter-ion.

Suitable counter-ions M^- include ions provided by pharmaceutically acceptable acids.

A suitable source of counter-ions M^- is provided by those pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 0.1 to 4.5 and especially in the range of from 1.75 to 2.5.

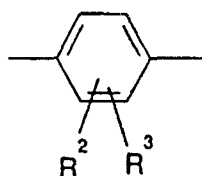
Favoured pharmaceutically acceptable acids include mineral acids, such as hydrobromic, hydrochloric and sulphuric acids, and organic acids, such as methanesulphonic, tartaric and maleic acids, especially tartaric and maleic acid.

A preferred counter-ion is the maleate ion $HOOC.CH=CH.COO^-$.

Preferably, A^1 is hydrogen.

Suitable optional substituents for the moiety A^2 include up to three substituents selected from halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

Favourably, A^2 represents a moiety of formula (e):



(e)

wherein R^2 and R^3 each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

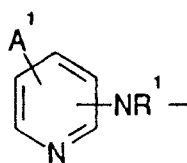
Suitably, R^2 and R^3 each independently represent hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy.

Preferably, R^2 and R^3 each represent hydrogen.

Suitably, R^1 represents hydrogen, alkyl, acyl, especially acetyl, or benzyl.

Preferably, R^1 represents an alkyl group, for example a methyl group.

Preferably the moiety :



Where appropriate the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared as individual isomers using conventional chemical procedures.

- The stability of the compounds of the invention may be determined using conventional quantitative analytical methods: For example the stability of the compounds in the solid form may be determined by using accelerated stability tests such as differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and isothermal testing at elevated temperatures including conventional storage tests wherein the test compounds are stored under controlled conditions of temperature and humidity over known periods of time. Quantitative tests against appropriate standards.

8378

63



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA
República de Colombia
Ministerio de Comercio, Industria y Turismo

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal Technologies S.A.
Enterprise Content Management S. RPM

Expediente No		No de unidades	No de Folio
1	CD	00028978	✓
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA		
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: *MR Amy*

generally chromatographic methods

liquid chromatography.

As mentioned above the compounds of the invention are indicated as having useful therapeutic properties:

- The present invention accordingly provides a compound of formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

Thus the present invention provides a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia.

- In a further aspect the present invention also provides a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidaemia.

As indicated hereinbefore the present invention also provides a compound of formula (I) or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate

Example 1**5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione,
maleic acid salt**

5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (470g) and maleic acid (137g) were dissolved in ethanol (41.) at boiling. The hot solution was filtered via diatomaceous earth and was then allowed to cool slowly with gentle agitation. After leaving in a refrigerator at 0-5°C for several hours, the maleate salt was filtered off, washed with ethanol and dried in vacuo at 50° to give 446g (73%) of product, m.p. 120-121°C.

¹H NMR δ (d₆-DMSO): 3.0-3.35 (2H, complex); 3.10 (3H, s); 3.95 (2H, t); 4.15 (2H, t); 4.85 (1H, complex); 6.20 (2H, s); 6.65 (1H, t); 6.85 (3H, complex); 7.15 (2H, d) 7.65 (1H, t); 8.05 (1H, complex); 11.85-12.1 (1H, broad, exchanges with D₂O).

A very broad signal was observed in the range 2-5ppm which is thought to be due to residual water from the solvent and the exchangeable carboxylic acid protons.

Example 2

20

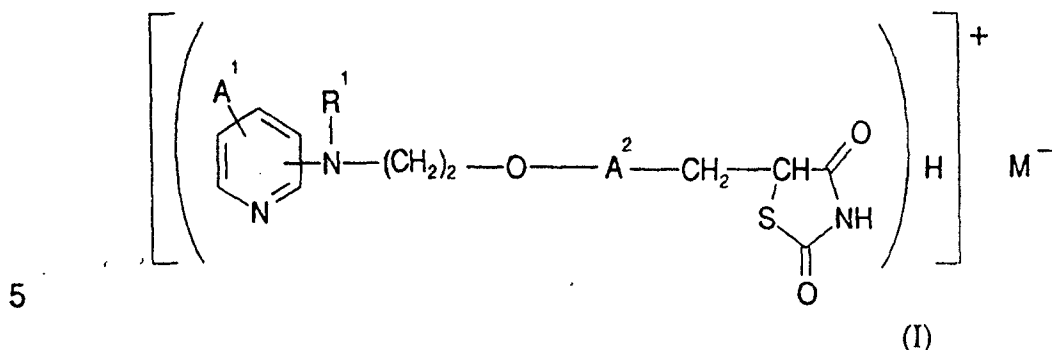
**5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione,
maleic acid salt**

5-[4-[2-(N-Methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, maleic acid salt (294.6g, 0.825M) and maleic acid (95.8g 0.825m) were stirred in refluxing ethanol (2.7l) until all the solid had dissolved. Decolourising charcoal was added and the hot solution filtered through celite, allowed to cool to room temperature with stirring. After cooling in a refrigerator at 0-5°C for several hours, the title compound was filtered, collected and dried at 50°C under vacuum overnight to give 364.1g (87%) of product, m.p. 119 - 119.5°C.

The ¹H NMR spectra was as for Example 1.

Claims

1. A compound of formula (I):



or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, wherein:

10

R^1 represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;

A^1 represents hydrogen or 1 to 4 optional substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or A^1 represents two substituents on adjacent carbon atoms, which substituents together with the carbon atoms to which they are attached form a substituted or unsubstituted aryl group;

15

A^2 represents a benzene ring having 1 to 3 optional substituents; and

M^- represents a counter-ion.

20

2. A compound according to claim 1, wherein M^- is provided by a pharmaceutically acceptable acid having a pK_a in the range of from 0.1 to 4.5.

3. A compound according to claim 1 or claim 2, wherein M^- is provided by a pharmaceutically acceptable acid having a pK_a in the range of from 1.75 to 2.5.

25

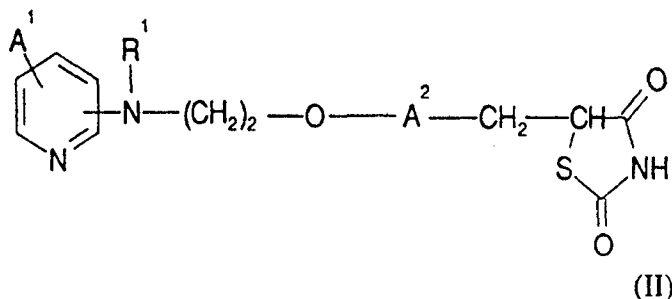
4. A compound according to any one of claims 1 to 3, wherein M^- is the maleate ion $HOOC.CH=CH.COO^-$.

5. A compound according to claim 1, being 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione, maleic acid salt

30

6. A process for the preparation of a compound of formula (I)

form thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, which process comprises reacting a compound of formula (II):



5

wherein R^1 , A^1 and A^2 are as defined in relation to formula (I), with a source of counter-ion M^- ; and thereafter if required preparing a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

10

7. A process according to claim 6, wherein the source of counter-ion M^- includes pharmaceutically acceptable acids having a pK_a in the range of from 1.5 to 4.5 or from 1.75 to 2.5.

15

8. A process according to claim 6, wherein the source of a counter-ion M^- is maleic acid.

9. A pharmaceutical composition comprising a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

20

10. A compound of formula (I), or a tautomeric form thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic substance.

25

11. A compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

} + H₂O

30

12. A method for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders in a human or non-human mammal which comprises administering an effective, non-toxic, amount of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or

- 11 -

a pharmaceutically acceptable solvate thereof to a human or non-human mammal in need thereof.

13. The use of a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a
5 pharmaceutically acceptable solvate thereof, for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hypertension, cardiovascular disease and certain eating disorders.

23

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



88

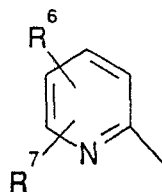
INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/00, 31/425, 31/44		A1	(11) International Publication Number: WO 95/21608
			(43) International Publication Date: 17 August 1995 (17.08.95)
(21) International Application Number: PCT/EP95/00441		(81) Designated States: AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, MW, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SI, SK, TJ, TT, UA, US, UZ, VN, European patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO patent (KE, MW, SD, SZ).	
(22) International Filing Date: 7 February 1995 (07.02.95)			
(30) Priority Data: 9402624.2 10 February 1994 (10.02.94) GB 9410214.2 21 May 1994 (21.05.94) GB 9426019.7 22 December 1994 (22.12.94) GB			
(71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM PLC [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(72) Inventor; and			
(75) Inventor/Applicant (for US only): BUCKINGHAM, Robin, Edwin [GB/GB]; SmithKline Beecham Pharmaceuticals, The Frythe, Welwyn, Hertfordshire AL6 9AR (GB).			
(74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham, Corporate Intellectual Property, SB House, Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9BD (GB).			

(54) Title: USE OF INSULIN SENSITISERS FOR TREATING RENAL DISEASES

(57) Abstract

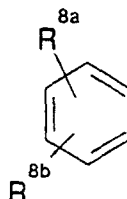
A method for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease, and microalbuminuria which method comprises the administration of an effective, non-toxic amount of an insulin sensitiser to a human or non-human mammal in need thereof.



(c')

wherein R^6 and R^7 are as defined in relation to formula (c).

- 5 In one favoured aspect R^6 and R^7 together represent a moiety of formula (d):



(d)

10

wherein R^{8a} and R^{8b} each independently represent hydrogen, halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

- Suitably, R^{8a} and R^{8b} each independently represent hydrogen, halogen, alkyl or alkoxy. Favourably, R^{8a} represents hydrogen. Favourably, R^{8b} represents hydrogen. Preferably, R^{8a} and R^{8b} both represent hydrogen.

- 15 In a further favoured aspect R^6 and R^7 each independently represent hydrogen, alkyl or a substituted or unsubstituted phenyl group and more favourably, R^6 and R^7 each independently represent hydrogen, alkyl or phenyl.

- 20 Preferably, for the moiety of formula (a), R^6 and R^7 together represent the moiety of formula (d).

Preferably, for the moieties of formula (b), (c) or (c'), R^6 and R^7 both represent hydrogen.

- 25 It will be appreciated that the five substituents of A^2 include three optional substituents. Suitable optional substituents for the moiety A^2 include halogen, substituted or unsubstituted alkyl or alkoxy.

Further suitable, favoured and preferred values for variables A^2 , R^1 , R^2 , R^3 and n are as defined in EP 0306228 and WO94/05659.

A preferred compound of formula (I) is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof

and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof, especially a maleic acid salt thereof, and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

As indicated above, a compound of formula (I) may exist in one of several tautomeric forms, all of which are encompassed in the method of the present invention. It will be appreciated that the present invention encompasses the administration of all of the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof, including any stereoisomeric forms thereof, whether as individual isomers or as mixtures of isomers.

Suitable substituents for any heterocyclyl group of the compounds of formula (I) include up to 4 substituents selected from the group consisting of: alkyl, alkoxy, aryl and halogen or any two substituents on adjacent carbon atoms, together with the carbon atoms to which they are attached, may form an aryl group, preferably a benzene ring, and wherein the carbon atoms of the aryl group represented by the said two substituents may themselves be substituted or unsubstituted.

The suitable, favoured and preferred thiazolidinedione insulin sensitisers disclosed in European Patent Applications, Publication Numbers: 0306228, 0008203, 0139421, 0032128, 0428312, 0489663, 0155845, 0257781, 0208420, 0177353, 0319189, 0332331, 0332332, 0528734, 0508740; International Patent Application, Publication Numbers 92/18501, 93/02079, 93/22445 and United States Patent Number 5104888 are those compounds defined as suitable, favoured and preferred in the respective patent publications.

The suitable, favoured and preferred acyclic insulin sensitisers disclosed in International Patent Applications, Publication Numbers WO91/19702, WO92/03425, WO93/21166 and WO94/01420 and United States Patent Number 5232945 are those compounds defined as suitable, favoured and preferred in the respective patent publications.

Other suitable, favoured and preferred insulin sensitisers are the suitable, favoured and preferred compounds disclosed in European Patent Application, Publication Number 0533933, International Patent Application, Publication Number WO 93/02079, Japanese Patent Application Publication Number 05271204 and United States Patent Number 5264451.

Also specifically included in the method of the invention are the specific examples disclosed in the above mentioned patent applications.

When used herein the term 'insulin sensitiser' relates to compounds which

94 86

increase the biological response to insulin. In addition, based upon the observed effects in appropriate test animals such as Zucker fatty (fa/fa) rats, insulin sensitisers are indicated to lower elevated fasting plasma insulin concentrations and improve glycaemic control.

- 5 When used herein the term 'aryl' includes phenyl and naphthyl optionally substituted with up to five, preferably up to three, groups selected from halogen, alkyl, phenyl, alkoxy, haloalkyl, hydroxy, amino, nitro, carboxy, alkoxycarbonyl, alkoxycarbonylalkyl, alkylcarbonyloxy, or alkylcarbonyl groups.

- 10 When used herein the term 'halogen' refers to fluorine, chlorine, bromine and iodine; preferably chlorine.

When used herein the terms 'alkyl' and 'alkoxy' relate to groups having straight or branched carbon chains, containing up to 12 carbon atoms.

When used herein the term 'acyl' includes alkylcarbonyl groups.

- 15 Suitable alkyl groups are C₁₋₁₂ alkyl groups, especially C₁₋₆ alkyl groups e.g. methyl, ethyl, n-propyl, iso-propyl, n-butyl, isobutyl or tert-butyl groups.

Suitable substituents for any alkyl group include those indicated above in relation to the term "aryl".

Suitable pharmaceutically acceptable salts include salts of carboxy groups and acid addition salts.

- 20 Suitable pharmaceutically acceptable salts of carboxy groups include metal salts, such as for example aluminium, alkali metal salts such as lithium, sodium or potassium, alkaline earth metal salts such as calcium or magnesium and ammonium or substituted ammonium salts, for example those with lower alkylamines such as triethylamine, hydroxy alkylamines such as
25 2-hydroxyethylamine, bis-(2-hydroxyethyl)-amine or tri-(2-hydroxyethyl)-amine, cycloalkylamines such as bicyclohexylamine, or with procaine, dibenzylpiperidine, N-benzyl-b-phenethylamine, dehydroabietylamine, N,N'-bisdehydroabietylamine, glucamine, N-methylglucamine or bases of the pyridine type such as pyridine, collidine, quinine or quinoline.

- 30 Suitable acid addition salts include pharmaceutically acceptable inorganic salts such as the sulphate, nitrate, phosphate, borate, hydrochloride and hydrobromide and pharmaceutically acceptable organic acid addition salts such as acetate, tartrate, maleate, citrate, succinate, benzoate, ascorbate, methane-sulphonate, a-keto glutarate and a-glycerophosphate, especially the maleate salt.

- 35 Suitable pharmaceutically acceptable solvates include hydrates.

92 87

- 15

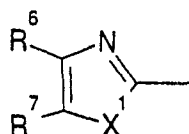


A¹ represents a substituted or unsubstituted aromatic heterocyclcyl group;
 25 R¹ represents a hydrogen atom, an alkyl group, an acyl group, an aralkyl group, wherein the aryl moiety may be substituted or unsubstituted, or a substituted or unsubstituted aryl group;
 R² and R³ each represent hydrogen, or R² and R³ together represent a bond;
 A² represents a benzene ring having in total up to five substituents; and
 30 n represents an integer in the range of from 2 to 6; to a human or non-human

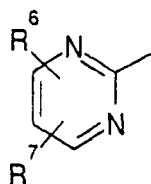
mammal in need thereof.

5. A method according to claim 4, wherein in the compound of formula (I) A¹ represents a moiety of formula (a), (b) or (c):

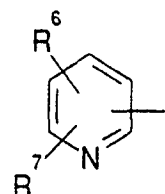
5



(a)



(b)

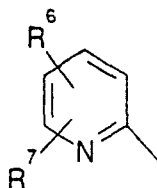


(c)

wherein:

R⁶ and R⁷ each independently represents a hydrogen or halogen atom, an alkyl or alkoxy group or a substituted or unsubstituted aryl group or when R⁶ and R⁷ are each attached to adjacent carbon atoms, then R⁶ and R⁷ together with the carbon atoms to which they are attached form a benzene ring wherein each carbon atom represented by R⁶ and R⁷ together is substituted or unsubstituted; and in the moiety of formula (a) X¹ represents oxygen or sulphur.

15 6. A method according to claim 5, wherein in the compound of formula (I) A¹ represents a moiety of the above defined formula (c).



(c')

20 wherein R⁶ and R⁷ are as defined in claim 5.

7. A method according to claim 1, wherein the insulin sensitiser is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable salt thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

8. A method according to claim 7, wherein the insulin sensitiser is a maleic

84 89

acid salt of 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

- 5 9. The use of an insulin sensitiser for the manufacture of a medicament for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease and microalbuminuria.
- 10 10. A pharmaceutical composition for the treatment and/or prophylaxis of renal diseases including diabetic nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease and microalbuminuria which composition comprises an insulin sensitiser and a pharmaceutically acceptable carrier therefor.

15

90

2005-05-19

375

110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor
GERMAN CASTILLO GRAU

ASUNTO	Radicación No.	00 028 928
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430 000 15791
	Oficio No.	
	Folios	0

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se notifica el siguiente concepto técnico:

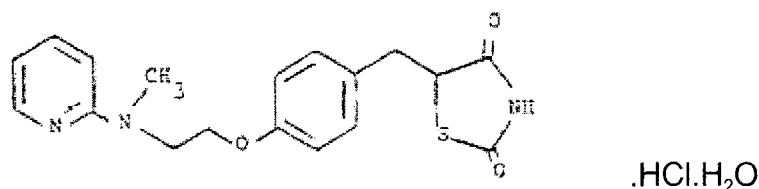
1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 48 - 59 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 60 - 61 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el monohidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona se trata con "una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocloreuro" (¿?) y agua después de lo cual se recupera el monohidrato de clorhidrato.

Las reivindicaciones 8 y 12 se refieren a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 11 se refiere al uso del hidrato.

111 91

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Gran Bretaña 9909075.5 de abril 20 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Claridad de las reivindicaciones

Con referencia la reivindicación 7 se observa que no es clara. No es claro a qué se refiere la expresión "una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocioruro". El término "hidrocioruro" no es utilizado, pero sí se conoce el término "clorhidrato", para definir las sales de ácido clorhídrico. Deben hacerse las aclaraciones necesarias.

4. Reivindicaciones de Uso

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el Artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

La reivindicación 11 se refiere al uso del hidrato.

Se observa que el uso del hidrato, de la reivindicación 11, que no es una invención de producto ni de procedimiento, no es patentable de acuerdo con las normas citadas, que especifican que los usos no son patentables.

De manera que la reivindicación 11, de acuerdo con los artículos 14 y 21 no es patentable.

5. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en

112 92

trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 20 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0 306 228	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 8, 1989
D2	WO 94 05659	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 17, 1994
D3	WO 95 210608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995

6. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

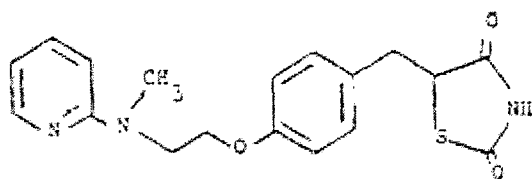
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida."*

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40".

Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:

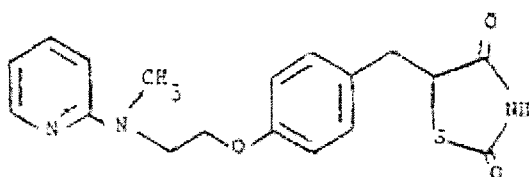


.HCl.H₂O

La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el monohidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona se trata con "una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocioruro" (?) y agua después de lo cual se recupera el monohidrato de clorhidrato.

Las reivindicaciones 8 y 12 se refieren a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

D1 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



.HCl.H₂O

Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 43). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.

D2 enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. Se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto. (ver páginas 4 y 6).

Se observa que el compuesto de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de las reivindicaciones 1 - 6, 9, 10 de esta solicitud ya se había obtenido en D1, D2 y D3. Se aclara además que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo. Solo si el espectro del compuesto fuese nuevo, entonces el compuesto también sería diferente y nuevo. De manera que el compuesto reivindicado no es nuevo.

Con referencia a las reivindicaciones 8 y 12 que se refiere a una composición que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, se observa que puesto que el compuesto que caracteriza a la composición no es nuevo, tampoco lo es la composición. Además esta composición ya se había

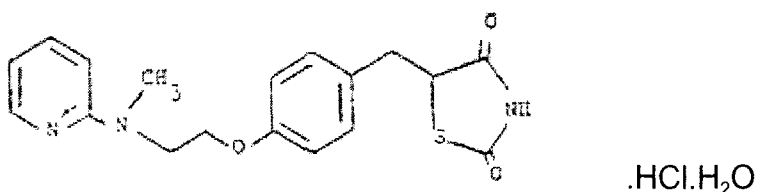
114 94

enseñado en D1 y D2, de manera que no es nueva.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

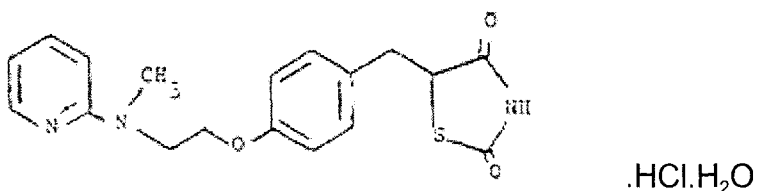
Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el monohidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona se trata con "una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocloreuro" (¿?) y agua después de lo cual se recupera el monohidrato de clorhidrato.

Las reivindicaciones 8 y 12 se refieren a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

D1 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 43). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.

D2 enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. Se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este

115 25
compuesto. (ver páginas 4 y 6).

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D1 que enseña los solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen los hidratos (página 43); D2 que enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2; D3 que enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto (ver páginas 4 y 6); sugiere el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. De manera que las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 no tienen nivel inventivo.

Con respecto al proceso de cristalización de la reivindicación 7 que se caracteriza porque la disolución del compuesto a elevada temperatura se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera, se observa que D2 ya enseñaba un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2). De manera que el proceso reivindicado no tiene nivel inventivo.

Respecto a las reivindicaciones 8 y 12 que se refieren a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo. Puesto que el compuesto activo que caracteriza a la composición no tiene nivel inventivo, tampoco lo tiene la composición.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones, así que son obvias y evidentes para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) el compuesto, la conformación de las composiciones y el proceso de esta solicitud, a partir de las anterioridades, son evidentes para una persona conocedora de la materia; porque siendo conocidos la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que la contienen y el proceso para prepararla que se caracteriza porque se disuelve el compuesto, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del monohidrato y se recuperan los cristales, para una persona conocedora de la materia era evidente el realizarlos de manera similar, teniendo en cuenta estas anterioridades; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto, las composiciones ó el proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, porque las anterioridades ya enseñaban el compuesto, los vehículos y las etapas del proceso de cristalización requeridas, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud era la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus y puesto que para resolver este problema técnico la solicitud proporciona el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

El monohidrato no tiene nivel inventivo porque es de conocimiento general que las sales pueden aparecer en forma anhidra y en forma hidratada.

116 96
El método mencionado es una forma convencional para obtener una sal cristalizada, de modo que también carece de nivel inventivo.

Lo reivindicado tendría nivel inventivo si el monohidrato fuera nuevo y si además presentara propiedades sorprendentes y resolviera un problema que no se había resuelto en la técnica, en comparación con el compuesto del estado del arte.

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0 306 228	1 a 10 y 12	Novedad y nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 a 10 y 12	Novedad y nivel inventivo
D3	WO 95 210608	1 a 10 y 12	Novedad y nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de la notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No. 10 de 2001.


DORIS HELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E).

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
19 MAYO 2005

CONCEPTO TÉCNICO No. 612	EXAMINADOR TÉCNICO Código 202007
-----------------------------	-------------------------------------

147 97

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
División de Signos Distintivos
Bogotá

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00028928 03000006 Folios: 8
Fecha (AMD): 2005-08-09 16:36:12
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REPUESTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 00 – 28.928
Solicitud De Patente

Por el presente escrito me permito manifestarle que descorro el traslado que se me ha hecho del Concepto Técnico No. 612.

Por mi intermedio, mi cliente desea formular al Sr. Examinador los siguientes comentarios.

Para avanzar en el procedimiento de examen mi cliente procede a eliminar las reivindicaciones 9 a 12, de modo que las reivindicaciones se concreten a un compuesto novedoso, un proceso para hacerlo y una composición farmacéutica que contenga el compuesto novedoso.

El Examinador está consciente de que el objeto de la presente invención es una sal solvatada de un compuesto tiazolidinediona único, el cual es en efecto un complejo que comprende una molécula de tiazolidinediona base (conocida como rosiglitazona), una molécula de ácido clorhídrico y una molécula de agua.

En otras palabras, el compuesto tiene la siguiente estructura:



El Examinador ha deducido correctamente la estructura del compuesto de la presente invención como un MONO-hidrato. No obstante, en algunos casos el texto en inglés enviado a los apoderados por SmithKline Beecham (hoy GSK) incluyó por error reivindicaciones que se referían al DI-hidrato, objeto de la familia de patentes P32286 de SB/GSK

D1 – EP 0326 228

En la discusión del requisito de novedad, el Examinador parece suponer que este compuesto ha sido revelado en D1. De hecho, D1 revela una fórmula I genérica que cubre un gran número de compuestos de tipo tiazolidinediona y también enseña el compuesto específico rosiglitazona en el Ejemplo 30. La revelación de la rosiglitazona es únicamente de la base libre y no hay revelación que enseñe cómo hacer una sal clorhídrica de la rosiglitazona o una sal hidratada de ácido clorhídrico.

La reivindicación 1 de D1 define una fórmula I genérica y se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y a un solvato farmacéuticamente aceptable de la misma. Éstas son meras referencias a la fórmula genérica, y en el contexto de la reivindicación esto sencillamente significa que es posible hacer dichas sales o solvatos (lo cual en realidad se refiere a o bien una sal de la fórmula genérica o bien un solvato de la fórmula genérica y no a una sal solvatada), cuando dichas sales y solvatos se considera que caen dentro del alcance de la invención para los propósitos de valorar si existe o no una infracción de la patente. La redacción de una reivindicación no da ninguna enseñanza a la persona versada en la técnica y no da medios para preparar ninguna sal o solvato específico. Además, cuando la descripción explora las sales potenciales en la página 4, líneas 41 a 49, allí no se hace mención alguna de sales de adición de ácido en general, o sales del ácido clorhídrico en particular. En la línea 50 se hace una referencia a que los solvatos apropiados incluyen los hidratos, pero esto se refiere a la fórmula genérica I y no a las sales previamente reveladas, las cuales de cualquier manera no incluyen las sales de adición de ácido.

Según esto, aunque se revela la rosiglitazona de base libre, no hay revelación de una sal de adición de ácido de la rosiglitazona, o de una forma solvatada de una sal de adición de ácido.

D2 – WO 94/05659

El documento D2 también revela una fórmula genérica que también incluye sales de adición de ácido de un gran número de compuestos incluida la rosiglitazona. Los ejemplos 1 y 2 de D2 revelan específicamente la sal del ácido maleico de la rosiglitazona. D2 además revela la opción de preparar sales de los compuestos abarcados por la fórmula genérica I usando ácidos minerales como bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, o ácidos orgánicos como metanosulfónico, tartárico y maleico (véase la página 2, líneas 12-14 y página 4, líneas 14-16). Además, D2 indica que el alcance de la invención cubre solvatos de compuestos de la fórmula genérica I, incluidos los hidratos. No obstante, no se revelan explícitamente hidratos, ni sales específicas del ácido clorhídrico. Según esto, aunque D2

enseña que puede ser posible preparar sales del ácido clorhídrico de algunos de los compuestos dentro de la fórmula genérica I, la enseñanza real con respecto a la rosiglitazona es preparar la sal del ácido maleico.

D3 – WO 95/21608

D3 revela el uso de compuestos de una fórmula genérica I, la cual incluye un gran número de compuestos incluida la rosiglitazona, para el tratamiento de ciertos trastornos renales. En las pruebas biológicas informadas por D3 el compuesto examinado es la rosiglitazona. Los resultados de las pruebas no mencionan las sales o solvatos de adición de ácido. La descripción en el párrafo que sirve de puente a las páginas 4 y 5 menciona que un compuesto preferido de la fórmula genérica es la rosiglitazona o una sal o solvato de la misma, haciendo mención específica una sal del ácido maleico. No se menciona un solvato específico.

Novedad

Según esto, en el estado de la técnica no se hace mención explícita de una sal del ácido clorhídrico de la rosiglitazona, o de una sal hidratada del ácido clorhídrico, y por cierto que tampoco del compuesto rosiglitazona·HCl·H₂O. Por tanto, el compuesto de la invención a todas luces es novedoso con respecto al estado de la técnica citado.

También deseamos corregir la observación del Examinador en el último párrafo de una de sus valoraciones de novedad, en la cual se refiere al compuesto de la presente invención como un polimorfo de los compuestos del estado de la técnica. Esto es incorrecto. El compuesto más cercano del estado de la técnica es la sal del ácido maleico de la rosiglitazona. El presente compuesto no es un polimorfo sino una sal novedosa y distinta que es la rosiglitazona·HCl·H₂O.

Nivel inventivo

El compuesto de la presente invención de hecho muestra una ventaja sorprendente sobre el compuesto más cercano del estado de la técnica, la sal del ácido maleico de la rosiglitazona, lo cual establece un nivel inventivo por encima del compuesto más cercano del estado de la técnica, como se discute más adelante.

Un problema que la presente invención busca resolver es la provisión de rosiglitazona (5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona) en una forma que es particularmente apropiada para la preparación y el manejo a granel, como se afirma en la descripción de la presente solicitud, página 1.

La solución al problema reside en la provisión de una sal específica (clorhidrato) de la rosiglitazona en una forma solvatada particular (el monohidrato).

No hay nada en D2 que revele un clorhidrato de rosiglitazona; es más, no hay sugerencia del monohidrato específico de la presente invención de preferencia sobre algún otro solvato.

De forma incidental, informo al Sr. Examinador que la solicitud Europea de patente correspondiente con esta solicitud ha sido otorgada bajo el No. EP 1 173 437 B1.-

Conforme lo anterior, me permito acompañar al presente escrito un capítulo de reivindicaciones revisado, el cual debe tenerse como el correspondiente a esta solicitud. Por motivo de la modificación planteada y por la suma de \$91.000.00, acompaño el comprobante de pago de tasas. R 1 59180

Le ruego autorizar esta solicitud de patente de privilegio de invención.

De Ustedes Atentamente,

GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2.978 del C.S.J.

121 101

Reivindicaciones

1. Clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona monohidratado, **que se caracteriza porque:**
 - (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3358, 2764, 1245, 833 y 760 cm^{-1} ; o bien
 - (ii) proporciona una difracción de rayos x en polvo (XRPD) que contiene picos en 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 y 31,4°2 θ .
2. Un hidrato conforme a la reivindicación 1, el cual proporciona posiciones pico a: 3358, 3124, 2764, 1762, 1747, 1707, 1644, 1614, 1587, 1544, 1511, 1414, 1333, 1302, 1268, 1245, 1181, 1154, 1142, 1108, 1075, 1054, 1033, 1012, 988, 938, 905, 859, 833, 817, 760, 738, 716, 663, 652, 636, 620, 605, 564, 540, 525 y 505 cm^{-1} .
3. Un hidrato conforme a la reivindicación 1, o la reivindicación 2, el cual proporciona un patrón de difracción de rayos x en polvo (XRPD) que contiene picos en 8,8, 12,1, 14,1, 14,3, 15,0, 16,5, 17,7, 19,1, 20,7, 21,3, 21,7, 23,0, 23,8, 24,3, 24,9, 25,6, 27,0, 27,6, 28,9, 30,0, 31,4, 32,2 y 33,1 °2 θ .
4. Un hidrato conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma pura o cuando está mezclado con otros materiales.
5. Un hidrato conforme a la reivindicación 4, en forma pura.
6. Un hidrato conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma cristalina.
7. Un proceso para preparar un hidrato conforme a la reivindicación 1, **que se caracteriza porque** o bien:
 - (a) La 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona (el Compuesto 1) es tratada con una fuente de iones clorhídricos en ácido acético como solvente, o bien,
 - (b) Una suspensión del Compuesto (I) en un solvente orgánico acuoso es tratada con una fuente de iones clorhídricos a una temperatura en el intervalo de 20 a 30°C; o bien
 - (c) Se hace reaccionar una solución del compuesto (I) en un solvente orgánico con una fuente de iones clorhídricos para dar unos reactivos sustancialmente disueltos, y entonces se induce la cristalización para dar el clorhidrato hidratado; y entonces se recupera el compuesto requerido.
8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva, no tóxica, de un hidrato conforme a la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo;
9. Un hidrato conforme a la reivindicación 1, para usarlo como una sustancia terapéutica activa.

15

122 102

10. Un hidrato conforme a la reivindicación 1, para usarlo en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus, afecciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma compuestas por enfermedad renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en etapa terminal.
11. El uso de un hidrato conforme a la reivindicación 1, para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus, afecciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma compuestas por enfermedad renal, nefropatía diabética, glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en etapa terminal.

f) 24

6

7

125 / 105

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

Expediente 00 028 928

Título de la solicitud: "Nuevas composiciones antidiabéticas con base en hidrato de hidrocloreuro".

Como resultado del examen de patentabilidad de la solicitud de patente de invención, realizado según lo establece el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se encuentra que:

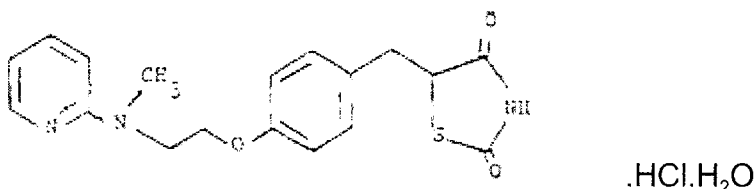
1. Documentos estudiados

Para el presente estudio se tuvieron en cuenta el nuevo capítulo descriptivo comprendido en los folios 48 - 59 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 121 - 122 de la solicitud en estudio.

2. Objeto de la Invención

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el monohidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque se trata: (a) un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato en ácido acético; (b) una suspensión de un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato en un solvente orgánico a una temperatura de 20 - 30 °C ó (c) una solución de un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato en un solvente orgánico. Inducir la cristalización y recuperar el compuesto requerido.

La reivindicación 8 se refiere a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 11 se refiere al uso del hidrato.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

El objeto de la invención definido anteriormente se clasificó de acuerdo con la IPC: A 61 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12.

También se reivindica prioridad de la Solicitud de Patente de Gran Bretaña 9909075.5 de abril 20 de 1999, con respecto a la cual la fecha de presentación de la actual solicitud cumple el plazo máximo permitido.

3. Reivindicaciones de Uso

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial"*.

El artículo 21 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *"Los productos o procedimientos ya patentados, comprendidos en el estado de la técnica, de conformidad con el Artículo 16 de la presente Decisión, no serán objeto de nueva patente, por el simple hecho de atribuirse un uso distinto al originalmente comprendido por la patente inicial"*.

La reivindicación 11 se refiere al uso del hidrato.

Se observa que el uso del hidrato, de la reivindicación 11, que no es una invención de producto ni de procedimiento, no es patentable de acuerdo con las normas citadas, que especifican que los usos no son patentables.

El uso comprendido en la patente inicial se enseñaba en D3 (ver Reivindicación 9, en el folio 94).

De manera que la reivindicación 11, de acuerdo con los artículos 14 y 21 no es patentable.

4. Determinación del Estado de la Técnica

El artículo 16 de la decisión 486 de la comisión de la Comunidad Andina que establece que *"El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización, comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente o, en su caso, de la prioridad reconocida"*.

Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el artículo 40".

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es abril 20 de 1999, se consultaron las bases de datos y los archivos con que cuenta la entidad con fecha de publicación anterior y se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

157 124

No.	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP 0 306 228	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 8, 1989
D2	WO 94 05659	Derivados de Tiazolidindiona sustituidos	Mar 17, 1994
D3	WO 95 210608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

El artículo 14 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *“Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones, sean de producto o de procedimiento, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”*.

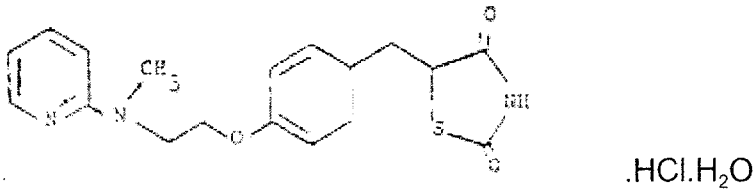
En cumplimiento del artículo 14 de la Decisión 486, se procedió a evaluar el cumplimiento de los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, con el fin de establecer la patentabilidad de la invención reivindicada en la solicitud en estudio.

Evaluación de la Novedad

El Art. 16 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece: *“Una invención se considerará nueva cuando no está comprendida en el estado de la técnica. El estado de la técnica comprenderá todo lo que haya sido accesible al público por una descripción escrita u oral, utilización comercialización o cualquier otro medio antes de la fecha de presentación de la solicitud de patente, o, en su caso, de la prioridad reconocida.*

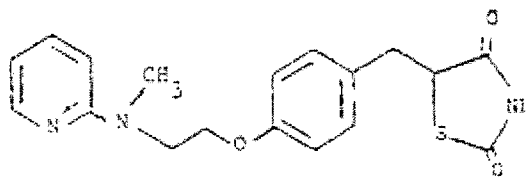
Solo para el efecto de la determinación de la novedad, también se considerará dentro del estado de la técnica, el contenido de una solicitud de patente en trámite ante la oficina nacional competente, cuya fecha de presentación o de prioridad fuese anterior a la fecha de presentación o de prioridad de la solicitud de patente que se estuviese examinando, siempre que dicho contenido esté incluido en la solicitud de fecha anterior cuando ella se publique o hubiese transcurrido el plazo previsto en el Art 40”.

Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



La reivindicación 8 se refiere a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

D1 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



.HCl.H₂O

folio 79

Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 43). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). El ej. 30 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (ver folio 74) y también se incluye en la reivindicación 12 que enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables (ver folio 78). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.

D2 enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. Se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto. (ver páginas 4 y 6).

Se observa que el compuesto de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de las reivindicaciones 1 - 6, 9, 10 de esta solicitud ya se había obtenido en D1, D2 y D3. Se aclara además que el ser un polimorfo es una característica inherente al compuesto y el hecho de definirla ahora en esta solicitud no lo hace nuevo. De manera que el compuesto reivindicado no es nuevo.

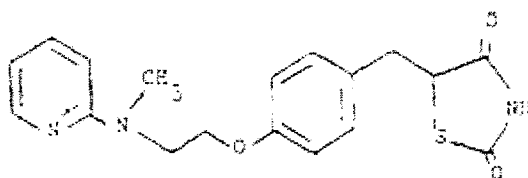
Con referencia a la reivindicación 8 que se refiere a una composición que contiene un compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo, se observa que puesto que el compuesto que caracteriza a la composición no es nuevo, tampoco lo es la composición. Además esta composición ya se había enseñado en D1 y D2, de manera que no es nueva.

Evaluación del Nivel Inventivo

El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica.*

Las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 se refieren al monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:

109 129

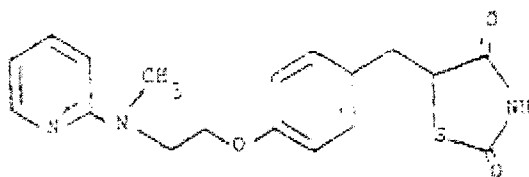


.HCl.H₂O

La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el monohidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona se trata con "una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocioruro" (?) y agua después de lo cual se recupera el monohidrato de clorhidrato.

La reivindicación 8 se refiere a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo.

D1 enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de fórmula:



.HCl.H₂O

Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los hidratos (página 43). Y menciona las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos (Ver reivindicación 1). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.

D2 enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. Se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recuperan los cristales. (ver página 8, ejemplo 2).

D3 enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto. (ver páginas 4 y 6).

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D1 que enseña los solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen los hidratos (página 43); D2 que enseña la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver pág 2; D3 que enseña la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, sus formas tautómeras y las sales farmacéuticamente aceptables, incluyendo la sal del ácido clorhídrico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto (ver páginas 4 y 6); sugiere el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. De manera que las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 no tienen nivel inventivo.

Con respecto al proceso de la reivindicación 7 para preparar el monohidrato de

✓

la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato, después de lo cual se recupera la sal, se observa que D2 ya enseñaba (ver página 8, ejemplo 1) un proceso para preparar una sal que se caracteriza porque el compuesto se trata con ácido maléico y etanol, después de lo cual se recupera la sal. Para una persona conocedora de la materia esto sugiere, junto con la mención de la sal de ácido clorhídrico del folio 82 ó del folio 91 de D3, el proceso para tratar el compuesto 1 con una fuente de iones clorhidrato en lugar de la fuente de iones maléico. De manera que el proceso reivindicado no tiene nivel inventivo.

Respecto a la reivindicación 8 que se refiere a una composición que contiene un hidrato de la reivindicación 1 y un vehículo. Puesto que el compuesto activo que caracteriza a la composición no tiene nivel inventivo, tampoco lo tiene la composición.

Las reivindicaciones no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto ni a las composiciones, así que son obvias y evidentes para una persona versada en la materia. Entonces debido a que: (a) el **compuesto**, las **composiciones** y el **proceso** de esta solicitud, a partir de las anterioridades, son evidentes para una persona conocedora de la materia; porque siendo conocidos la **sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona**, las **composiciones** que la contienen y el **proceso** para prepararla, para una persona conocedora de la materia era evidente el realizarlos de manera similar, teniendo en cuenta estas anterioridades; (b) las reivindicaciones de esta solicitud no mencionan una característica que conceda un efecto diferente o especial al compuesto, las composiciones ó el proceso, que pueda considerarse como un aporte a la técnica, en comparación con las anterioridades, así que estas son obvias para una persona versada en la materia y (c) el problema planteado en esta solicitud que era la necesidad de proporcionar un nuevo producto farmacéutico para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus se resuelve proporcionando el monohidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, es decir de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

6. Respuesta a los Argumentos del solicitante

En atención a los argumentos del solicitante se hacen las siguientes aclaraciones:

1. Dice el solicitante en el folio 118 que D1 revela el compuesto de esta solicitud (Rosiglitazona) como base libre pero no menciona la sal de adición de ácido clorhídrico ni su forma solvatada.

Se aclara al solicitante que D1 enseña tanto la base libre como la sal de adición de ácido clorhídrico y su forma solvatada. Menciona que los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen los hidratos (página 43). Y menciona concretamente las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos farmacéuticamente aceptables de estos compuestos en la reivindicación 1, en la reivindicación 12 y en el ej. 30, pues allí se nombra el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (ver folios 74, 78, 82, 91).

2. Dice el solicitante en el folio 118 que D2 "revela la opción de preparar sales de los compuestos abarcados por la fórmula genérica I usando

111 131

ácidos minerales como bromhídrico, **clorhídrico** y sulfúrico ó ácidos orgánicos...” y además “D2 indica que el alcance de la invención cubre **solvatos** de compuestos de la fórmula genérica I, incluidos **los hidratos**”. Y agrega que “no obstante, no se revelan explícitamente hidratos, ni sales específicas del ácido clorhídrico ...la enseñanza real con respecto a la Rosiglitazona es preparar la sal del ácido maléico”.

Se aclara al solicitante que lo anterior encierra una contradicción. Queda claro que, puesto que D2 anticipaba el **hidrato** de la **sal clorhidrato** del compuesto Rosiglitazona: 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, este no es nuevo.

3. Dice el solicitante en el folio 118 que D3 no es relevante porque no enseña el polimorfo de esta solicitud.

Se aclara al solicitante que tal afirmación no es cierta, porque en los folios 89 - 91 se observa que se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y sus sales inorgánicas de adición ácida farmacéuticamente aceptables tales como sulfato, nitrato, fosfato, borato **clorhidrato** y bromhidrato. De manera que no es nuevo.

4. Dice el solicitante en el folio 120 que en Europa se concedió una patente correspondiente a esta solicitud, bajo el número EP 1 173 437 B1.

Se aclara al solicitante que los conceptos son independientes. Y, como ya se aclaró, en esta oficina se encontraron los documentos D1, D2 y D3 que afectan la novedad y el nivel inventivo.

7. Conclusión

En conclusión, los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud están afectados así:

Item	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	EP 0 306 228	1 a 11	Novedad y nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 a 11	Novedad y nivel inventivo
D3	WO 95 210608	1 a 11	Novedad y nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 11, folios 121 - 122.

Bogotá, D. C., Agosto 12 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1231	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------

132 112

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

RADICACIÓN: 0-28928

EDICTO No. 14292

LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC HACE SABER:

Que esta Superintendencia profirió **Resolución No. 25365 de 30-SEP-2005**. Que el contenido de la parte resolutive es como sigue:
Superintendente de Industria y Comercio Ad-Hoc.

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: Negar el privilegio de patente de invención a la creación denominada: "NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS CON BASE EN HIDRATO DE HIDROCLORURO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor German Castillo Grau en su calidad de apoderado de la sociedad Smithkline Beecham PLC, el contenido de la presente resolución, entregándole copia de la misma, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición ante el Superintendente de Industria y Comercio al momento de notificarse o dentro de los 5 días hábiles siguientes.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá D.C., a los 30 SET. 2005

EL SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO (E)


GIANCARLO MARCENARO JIMENEZ

Para notificar a los interesados, se fija el presente EDICTO en lugar visible al público en la SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, por el término de (10) diez días hábiles contados a partir de las 8:30 a.m. de hoy.

Secretaría General Ad-Hoc 19-OCT-2005 Este edicto se desfija hoy 01-NOV-2005 a las cinco (5:00 p.m.)
Secretaría General Ad-Hoc
EDICTO No. 14292