

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Ciudad

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00028929 00000006 Folios: 10
Fecha (AÑO): 2005-08-09 15:37:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 329 COMPLETADO
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Solicitud de Patente
Expediente No. 00 – 28.929

Por el presente escrito le manifiesto que descorro el traslado que se me ha hecho del Concepto Técnico No. 650 y, al respecto del mismo, le manifestamos lo siguiente:

- **Reivindicaciones de Uso**

Se afirma que el Polimorfo, que es el objeto de la presente solicitud, **CUMPLE** los requisitos de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial a tenor de nuestro examen de los párrafos 5.1 y 5.2 que presentamos a continuación. Según esto, no estamos buscando una "segunda" patente. En tal sentido, parece que se cumplen los requisitos de los Artículos 12 y 21 de la Decisión 486, y que la reivindicación 13 debería de ser admitida.

Con todo, el Solicitante desea que se le introduzca la siguiente modificación a la Reivindicación 13 (las modificaciones van subrayadas):

"El uso de un polimorfo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento y/o profilaxis

de la diabetes mellitus, afecciones asociadas con la diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos".

5.1/5.2 Valoración de Novedad & Nivel Inventivo

En respaldo de la novedad del Polimorfo de la Reivindicación 1, anexamos a la presente un trazado de la calorimetría de barrido diferencial (DSC por sus siglas en inglés) del Polimorfo novedoso. El trazado a todas luces muestra que la fusión se inicia a los 127,4°C. Los datos que aparecen en WO 94/05659 (D2) —
revelan puntos de fusión en 119-119,5°C y 120-121°C para el Compuesto I, por lo que el Polimorfo reivindicado es claramente diferente del Compuesto I de D2 y, por ende, es novedoso. La sal polimórfica del ácido maleico específica y —
novedosa de la presente invención no se revela en EP 0 306 228 (D1) y la tiazolidinediona de D1 tiene un punto de fusión de 153-5°C, lo cual la diferencia con claridad del polimorfo novedoso de la presente invención. Además, la RMN infrarroja de estado sólido y los espectros de Raman y el patrón de difracción del polvo a los rayos X del polimorfo de la presente invención arrojan valores claramente diferentes de los encontrados en el estado de la técnica.

De manera parecida, el antecedente citado WO 95/21608 (D3) tampoco tiene —
relevancia para el caso, ya que el Polimorfo novedoso de la presente invención no se revela, sugiere ni enseña en éste.

Se reconoce que las preparaciones que contienen diferentes sales de compuestos farmacéuticamente activos son de conocimiento común. No obstante, el estado de la técnica citado se refiere a formas polimórficas sales

de tiazolidinediona diferentes de las de la presente invención. El Examinador reconoce que "si el espectro del compuesto [conforme a la presente invención] fuese novedoso, entonces el compuesto mismo también lo sería". Los espectros sí muestran que el compuesto mismo es novedoso. Los datos de DSC también muestran que el compuesto de la Reivindicación 1 es novedoso con respecto al estado de la técnica.

Además, las enseñanzas de D4 y D5 a todas luces no son relevantes para los aspectos de novedad y nivel inventivo del presente caso por cuanto ellas o n.º. enseñan ni sugieren el Polimorfo novedoso de la presente invención, y simplemente reproducen principios químicos básicos y fundamentales que serían de conocimiento de cualquier químico de laboratorio, ya sea calificado o no.

Como se afirma en la página 1, líneas 12-15 de la solicitud original de patente PCT (WO 00/64893), el Polimorfo novedoso es especialmente apropiado para la preparación y el manejo a granel ya que es posible prepararlo mediante un proceso eficiente, económico y reproducible que es muy adecuado para la preparación en gran escala. Éste es un efecto inesperado con respecto al estado de la técnica, el cual no enseña ni sugiere dichos efectos.

Además, los datos de DSC demuestran que el Polimorfo novedoso es más estable desde el punto de vista termodinámico que los compuestos revelados por el estado de la técnica. No podría haberse predicho a partir del estado de la técnica que un polimorfo novedoso con mayor estabilidad iba a poderse

preparar y que dicho polimorfo sería especialmente idóneo para la preparación y manejo a granel.

De igual manera, se afirma que la Reivindicación 9, la cual está dirigida a un proceso para formar el Polimorfo conforme a la invención, también es novedosa.

Según esto, afirmamos que el polimorfo que se reivindica en la presente invención cumple los requisitos de novedad y nivel inventivo.

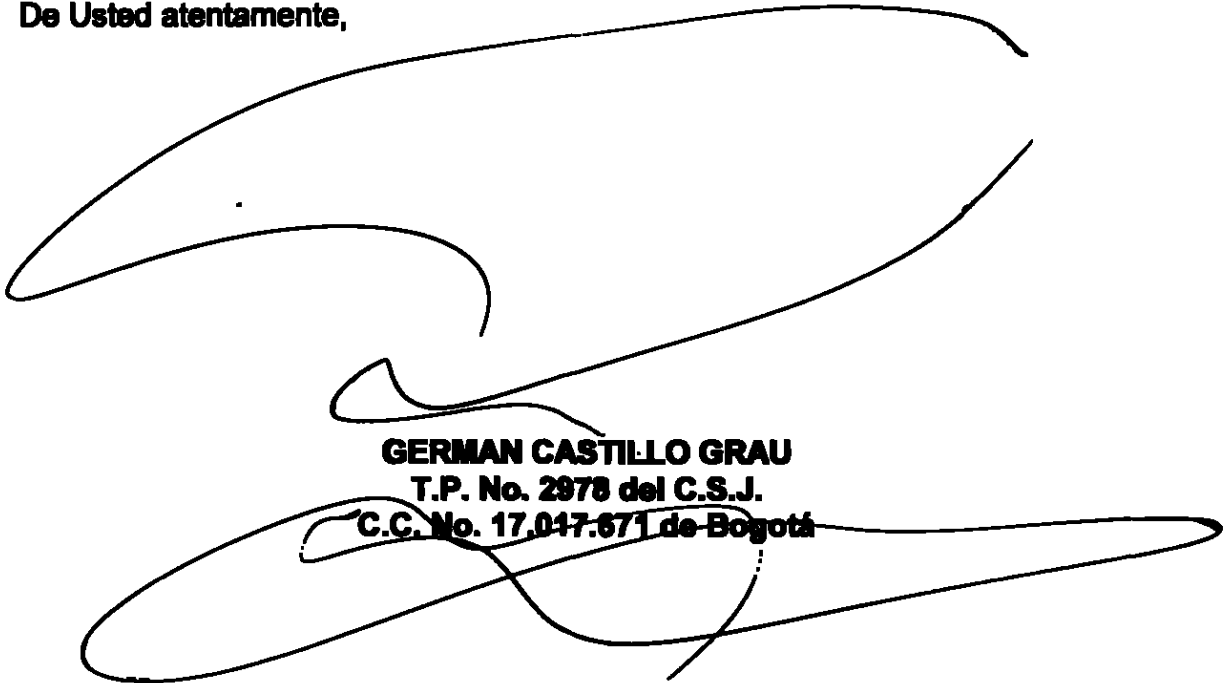
Para una mejor claridad del contenido del privilegio de invención aquí solicitado, mi cliente me ha dado instrucciones para modificar el capítulo reivindicatorio, lo cual procedo a hacer presentando y acompañando a la presente el correspondiente capítulo con 19 reivindicaciones.

Este capítulo contiene nuevas reivindicaciones que están dirigidas a los procesos ilustrados en los Ejemplos 2 y 3, en los cuales el Polimorfo novedoso de la presente invención se puede convertir en el Polimorfo original. Las reivindicaciones, tal como se presentaron originalmente, no afirmaban la conversión del polimorfo novedoso en el "Compuesto I" y, por tanto, el solicitante desea ratificar esta posición por medio de la introducción de las nuevas reivindicaciones a que me he referido. Las nuevas reivindicaciones también encuentran respaldo en la descripción de la solicitud que se presentó, en la página 2/3.

Por motivo del capítulo reivindicatorio propuesto y por la suma de \$ 91.000.00,
acompañó el comprobante de pago correspondiente a la modificación.

En consecuencia, le solicito el otorgamiento de este privilegio.

De Usted atentamente,



GERMAN CASTILLO GRAU
T.P. No. 2978 del C.S.J.
C.C. No. 17.017.671 de Bogotá

REVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona (el Polimorfo), que se caracteriza porque provee:
 - (i) un espectro infrarrojo que contiene picos a 1763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; o bien
 - (ii) un espectro de Raman que contiene picos a 1762, 1284, 912 y 888 cm^{-1} ; o bien
 - (iii) un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido ^{13}C que contiene picos a 111,0, 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0 y 178,7 ppm, o bien
 - (iv) un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) que da espaciados calculados en cuadrícula de 5,87, 5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms.
2. Un Polimorfo conforme a la reivindicación 1, el cual proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente concordante con el de la Figura I.

3. Un Polimorfo conforme a las reivindicaciones 1 o 2, el cual proporciona un espectro de Raman sustancialmente concordante con el de la Figura II.
4. Un Polimorfo conforme a las reivindicaciones 1 a 3, el cual proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido ^{13}C sustancialmente concordante con el de la Figura III o la Tabla I.
5. Un Polimorfo conforme a las reivindicaciones 1 a 3, el cual proporciona un patrón de difracción en polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente concordante con el de la Figura IV o la Tabla II.
6. Un Polimorfo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma aislada.
7. Un Polimorfo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma pura.
8. Un Polimorfo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma cristalina.
9. Un proceso para preparar un Polimorfo conforme a la reivindicación 1, que se caracteriza porque:
 - a) el Compuesto (I) se suspende en acetona y se revuelve a temperatura elevada durante tiempo prolongado, o bien

b) el Compuesto (I) en etanol desnaturalizado a temperatura elevada se siembra con cristales del Polimorfo, la mezcla de reacción se enfría a continuación hasta que proporcione el Polimorfo,

después de lo cual el Polimorfo se recupera del etanol desnaturalizado.

10. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz y no tóxica del Polimorfo conforme a la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.

11. Un Polimorfo conforme a la reivindicación 1, para usarlo como sustancia terapéutica activa.

12. Un Polimorfo conforme a la reivindicación 1, para usarlo en el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus, afecciones asociadas con la diabetes mellitus o ciertas complicaciones de las mismas.

13. El uso de un Polimorfo conforme a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para la manufactura de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de la diabetes mellitus, afecciones asociadas con la diabetes mellitus o ciertas complicaciones de las mismas.

14. Un proceso para preparar el 'Compuesto I' (sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona) a partir de un polimorfo según lo indicado en cualquiera de las reivindicaciones 1

a 8, el cual proceso comprende los pasos de (i) preparar una solución del polimorfo en un solvente apropiado; (ii) sembrar la solución con el Compuesto I; y (iii) recuperar el Compuesto I.

15. Un proceso como el que se define en la Reivindicación 14 en donde la solución se prepara a temperatura elevada.

16. Un proceso como el que se define en la Reivindicación 14 o la Reivindicación 15 en donde el solvente es acetona o etanol.

17. Un proceso como el que se define en la Reivindicación 16 en donde el solvente es etanol desnaturalizado.

18. Un proceso como el que se define en cualquiera de las Reivindicaciones 14 a 17 que se lleva a cabo en una atmósfera inerte.

19. Un proceso como el que se define en la Reivindicación 18 en el cual la atmósfera inerte es de nitrógeno.

146 141

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00028929 00000006 Folios: 10
Fecha (Año): 2005-08-09 15:37:16
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 59,181
FECHA : AGOSTO 9 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	33200965	08/08/2005	364.000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
		12 MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	91,000.00
		TOTAL :	\$ 91,000.00

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

16

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

Expediente 00 028 929

Título de la solicitud: "Nuevos compuestos antidiabéticos con base en sales del ácido maléico".

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 74 - 84 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 142 - 145 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 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

Las reivindicaciones 9 y 14 - 19 mencionan un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

La reivindicación 13 se refiere al uso del polimorfo.

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 un polimorfo de la sal del ácido maléico 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 23 K 31/12 // 31/425 // 31/44; C 07 D 417/12; A 61 P 3/10.

También se reivindica prioridad de las Solicitudes de Patente de Gran Bretaña 9909473.2 de abril 23 de 1999 y 9912196.4 de mayo 25 de 1999. De acuerdo con el folio 99, no se tiene en cuenta la prioridad invocada porque no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 29.

3. Reivindicaciones de Us

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 13 se refiere al uso del polimorfo.

Se observa que el uso del polimorfo, de la reivindicación 13, 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. Como se explica a continuación, el polimorfo reivindicado no es nuevo, ni tampoco lo es su uso para fabricar un medicamento para tratamiento y/o profilaxis de diabetes mellitus.

De manera que la reivindicación 13, 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 solicitud de patente es abril 19 de 2000, 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 21808	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995
D4	Libro (*)	Remington Farmacia	1995
D5	Libro (**)	Gran Enciclopedia	1995

(*) GENNARO, Alfonso. "Remington Farmacia". Ed Panamericana. 19ª ed. Argentina, 1995.

(**) HISCOX-HOPKINS. "Gran Enciclopedia Práctica de Recetas Industriales y Fórmulas Domésticas". Ediciones Gilli S. A. México, 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 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

Las reivindicaciones 9 y 14 - 19 mencionan un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

- ♦ D2 enseña la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, 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, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto. Se observa que el compuesto: sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona de las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12 de esta solicitud ya se había obtenido en 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 la reivindicación 10 que se refiere a una composición que contiene un polimorfo 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 D2, de manera que no es nueva.

Con respecto al proceso de la reivindicación 9, 14 - 19 para preparar un polimorfo que se caracteriza porque una disolución del compuesto en etanol 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 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). De manera que el proceso reivindicado no es nuevo.

Evaluación del Nivel Inventivo

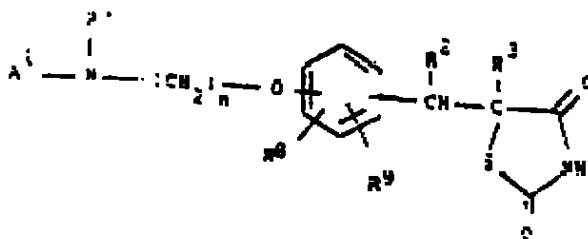
El artículo 18 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina establece que *Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera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

Las reivindicaciones 1 - 8, 11, 12, se refieren a un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

Las reivindicaciones 9 y 14 - 19 mencionan un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza por la disolución del compuesto en acetona a elevada temperatura ó siembra en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, de cristales del polimorfo y posterior enfriamiento de manera que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera.

La reivindicación 10 se refiere a una composición que contiene un polimorfo de la reivindicación 1 y un vehículo.

♦ D1 enseña compuestos de estructura:



- ♦ 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 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. La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo.
- ♦ D2 enseña la sal del ácido malólico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona. Ver págs 5, 8 y 9. La pág 10 enseña una composición que contiene este compuesto y un vehículo. En la página 8, ejemplo 2, se enseña un proceso para preparar un polimorfo que se caracteriza porque el compuesto se disuelve en etanol a elevada temperatura y luego se enfria 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, en especial la sal del ácido malólico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto.
- ♦ D4 enseña "cuando la disolución de un compuesto en agua se sobrepasa, la solución se hace sobresaturada y el compuesto puede precipitar o cristalizar". "La velocidad de cristalización ó crecimiento de los núcleos es proporcional a la sobresaturación" (pág 371). "El tamaño de las partículas cristalinas depende fuertemente de la concentración de la sustancia precipitante" (pág 372). "Los solvatos de drogas sólidas, p. ej. los hidratos, tienen estructuras cristalinas diferentes y solubilidades o más altas o más bajas que las formas anhidras" (pág 373). El proceso de cristalización depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. La sobresaturación se puede lograr por evaporación de los solventes de una solución, por enfriamiento de la solución, si el soluto tiene un calor de disolución positivo, por producción de más soluto como consecuencia de una reacción química ó al modificar el medio solvente por adición de diversas sustancias secundarias solubles. Según las condiciones de cristalización es posible controlar o modificar la índole de los cristales obtenidos. Cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. A menudo el hábito o la forma de un cristal dado depende en gran medida de las impurezas de la solución, del pH, de la velocidad de agitación, de la de enfriamiento y del solvente (pág 374).
- ♦ D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales. Algunas sustancias disuelven en tan gran cantidad que sus soluciones forman cristales en cuanto se enfrían; en cambio otros se disuelven con gran dificultad aún en caliente y se requieren grandes cantidades de líquido, que después necesitan mucho tiempo para evaporarse hasta sobresaturar la

solución. El enfriamiento debe ser lento porque los cambios bruscos de temperatura producen alteraciones en la forma de los cristales (pág 42).

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D2 que enseña la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (ver págs 5, 8 y 9); una composición que contiene este compuesto y un vehículo (ver pág 10); 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) y 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, en especial la sal del ácido maléico, y los solvatos farmacéuticamente aceptables de este compuesto; sugiere un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, objeto de esta solicitud. 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 bien conocidos el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, las composiciones que lo contienen y el proceso para prepararlo que se caracteriza porque se disuelve el compuesto en etanol, se eleva la temperatura, se enfría de manera que se produce la cristalización del polimorfo y se recuperan los cristales, para una persona conocedora de la materia era evidente el realizarlos de manera similar; (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 un polimorfo de la sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona, de manera similar a como se resolvía en las anterioridades D1, D2 y D3; entonces esta solicitud no tiene **nivel inventivo**.

La sal del ácido maléico no tiene nivel inventivo porque esta era conocida.

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 la sal maleato ó los cristales fueran nuevos y si además presentaran propiedades sorprendentes y resolvieran un problema que no se había resuelto en la técnica, en comparación con el compuesto del estado del arte.

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 137 y 140 que adjunta nuevas reivindicaciones.

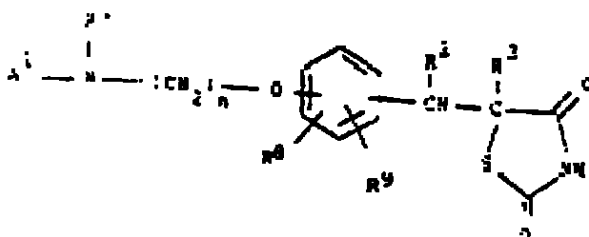
Se aclara al solicitante que se aceptan estas nuevas reivindicaciones.

2. Dice el solicitante en el folio 138 que D1 revela el compuesto de esta solicitud como base libre pero no menciona la sal de adición de ácido maléico. Por lo cual no afecta novedad.

Se aclara al solicitante que D1 enseña tanto la base libre como las sales de adición de ácido. 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. De manera que es cierto que no afecta novedad. Pero también es cierto que afecta el nivel inventivo porque en conjunto con D2 ó D3, sugiere la sal formada con el ácido maléico.

3. Dice el solicitante en el folio 138 que D1 no menciona la sal maléica de esta solicitud. Y que el compuesto de D1 tiene punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los del compuesto de esta solicitud.

En primer lugar se aclara al solicitante que D1 enseñaba el mismo compuesto que se reivindica ahora que es: el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y enseña además las sales farmacéuticamente aceptables y sus solvatos (Ver reivindicación 1 y 12). Además se aclara al solicitante que si luego de obtener el compuesto este tiene un punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X diferentes de los ya conocidos para el compuesto de nombre: "sal del ácido maléico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona" y cuya estructura química es:



quiere decir que no se obtuvo de forma pura, o que por alguna razón se tuvo otro compuesto diferente después del proceso de síntesis. Porque el punto de fusión, espectros RMN, Raman y patrón de difracción de rayos X son característicos y definidos para compuesto químico. De manera que lo obtenido es otro compuesto, el cual tiene otra estructura química y otro nombre, que deben definirse con precisión para reivindicarlos así. Ahora bien, si se encuentra algún pico en los espectros que sea diferente, este, como entiende cualquier persona conocedora de la materia, ya se sabe que es debido a las trazas del solvente de cristalización. Y todos los demás picos, que manifiestan la presencia de los grupos metil, piridil, amino, etoxi, bencil, tiazolidin, cetona, se mantienen iguales.

4. Dice el solicitante en el folio 138 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 118, 119, 120 y más concretamente en los folios 122 y 123 (reivindicación 8), se

observa que se enseña el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona y especialmente la sal del ácido maléico.

5. Dice el solicitante en el folio 139 que D4 y D5 no afectan la novedad ni nivel inventivo de esta solicitud.

- ♦ Se aclara al solicitante que debido a que D4 enseña el fundamento del proceso de cristalización reivindicado, es decir que cuando la solución del compuesto se hace sobresaturada, el compuesto puede precipitar o cristalizar y que este proceso depende de tres estados sucesivos: un estado de sobresaturación (superenfriamiento), formación de núcleos y crecimiento de cristales ó de partículas amorfas. Y cuando existe polimorfismo, suele ser necesario un control cuidadoso de la temperatura y realizar una siembra con la forma de cristal deseada. Y de la misma manera D5 enseña que por lo general el calor aumenta el poder disolvente y el exceso de sólido disuelto (es decir que ayuda para poner tener una solución sobresaturada) a esta temperatura, separa al enfriarse, en forma de cristales; entonces las enseñanzas de cualquiera de estas dos anterioridades junto con lo dicho en D1, D2 ó D3, hace obvio y evidente el proceso reivindicado en esta solicitud.

6. Dice el solicitante en el folio 139 que el polimorfo mencionado en esta solicitud es apropiado para manejo a granel y es más estable.

Se aclara al solicitante que como se explicó, puesto que este compuesto ya existía, las características de ser apropiado para manejo a granel y ser estable ya las tenía el compuesto que es el mismo que se enseñaba en la anterioridad.

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 12 y 14 - 19	Nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 a 12 y 14 - 19	Novedad y nivel inventivo
D3	WO 95 210608	1 a 12 y 14 - 19	Novedad y nivel inventivo
D4	Libro (*)	1 a 12 y 14 - 19	Nivel inventivo
D5	Libro (**)	1 a 12 y 14 - 19	Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 19, folios 142 – 145.

Bogotá, D. C., Agosto 17 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1293	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

155
150

RADICACIÓN: 0-28829

EDICTO No. 14294

**LA SECRETARÍA GENERAL AD-HOC
HACE SABER:**

Que esta Superintendencia profirió Resolución No. 25367 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: "NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABÉTICOS CON BASE EN SALES DEL ÁCIDO MALÉICO".

ARTICULO SEGUNDO: Notificar personalmente al doctor German Castillo Grau en su calidad de apoderado de las sociedades Smithkline Beecham PLC y Smithkline Beecham (Cork) Limited, 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. 14294