

Señores
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
Ciudad

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00028933 00000006 Folios: 10
Fecha (AMD): 2005-06-11 15:18:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLEMEN
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Re.: Expediente No. 00 – 28.933
Solicitud de Patente

Por el presente escrito me permito manifestarle que descorro el traslado que se me ha hecho del Concepto Técnico No. 652 que el Señor Examinador ha emitido en este caso.

Al respecto del mismo, procedo a hacerle las siguientes consideraciones:

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

En otras palabras, el compuesto tiene la siguiente estructura:

rosiglitazona·HCl·2H₂O

En la discusión del requisito de novedad hecha por el Examinador, 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 de ácido clorhídrico hidratado.

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. De nuevo, 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, no hace mención de sales de adición de ácido en general, o sales de 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.

2

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.

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 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.

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·2H₂O. 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 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·2H₂O.

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

e

a granel, como se afirma en la descripción de la presente solicitud, página 1, líneas 15-17 (versión en inglés).

La solución al problema reside en la provisión de una sal específica (clorhidrato) de la rosiglitazona en una forma solvatada particular (el dihidrato). Resulta sorprendente que se haya descubierto que este clorhidrato dihidratado específico de la presente invención muestre una mejor solubilidad que el compuesto más cercano del estado de la técnica, la sal del ácido maleico de la rosiglitazona, como se revela en D2.

No hay revelación en D2 sobre un clorhidrato de rosiglitazona; es más, no hay sugerencia del dihidrato específico de la presente invención de preferencia sobre algún otro solvato. Además, D2 no da enseñanzas que sugieran que el presente clorhidrato dihidratado mostraría una mejor solubilidad que el maleato del documento D2.

Los datos experimentales que comparan la solubilidad del presente clorhidrato dihidratado de rosiglitazona y el maleato de rosiglitazona del documento D2 se presentan en la hoja de datos que se anexa. Los estudios de solubilidad han demostrado que el maleato revelado en D2 tiene una solubilidad en agua de 3,7 mg/mL, en tanto que el presente clorhidrato dihidratado de rosiglitazona tiene una solubilidad de 11,7 mg/mL en las mismas condiciones. Esta propiedad mejorada hace que el clorhidrato dihidratado de la presente invención sea especialmente adecuado para la preparación y manejo a granel, como se afirma en la descripción, página 1, líneas 15-17.

5

La superior solubilidad del presente clorhidrato dihidratado sobre el maleato de D2 de ninguna manera podría haber sido predicha a partir de las revelaciones de D2. En consecuencia, el clorhidrato dihidratado presente tiene nivel inventivo con respecto a D2, que es el compuesto más cercano del estado de la técnica.

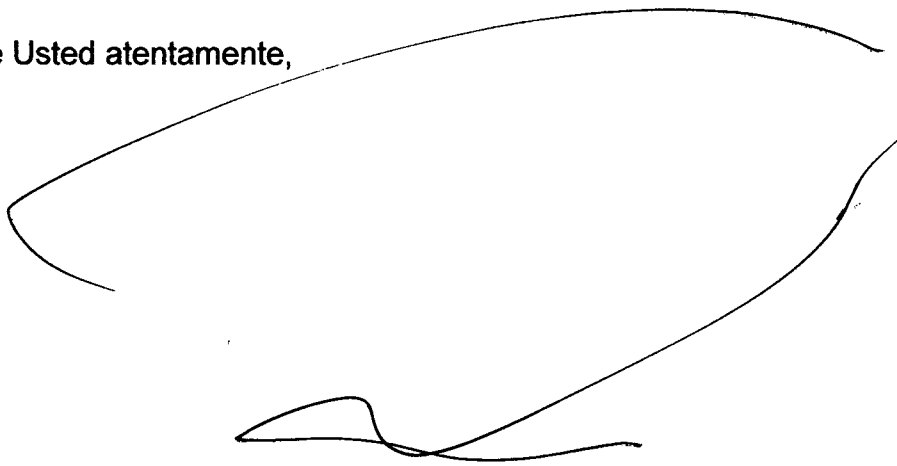
Dado que deseo que el Examinador se concentre en la novedad y el nivel inventivo del compuesto de la reivindicación 1, estoy dispuesto a eliminar las reivindicaciones 9 a 12 del nuevo capítulo reivindicatorio que con el presente escrito me encuentro presentando, si el Señor Examinador lo considera necesario para el otorgamiento del privilegio de invención.

Incidentalmente, le informo que la solicitud europea de patente correspondiente a esta solicitud ha sido concedida como EP 1 173 436 B1.

Por motivo de la modificación a las reivindicaciones, acompaño el comprobante de pago de tasa por la suma de \$ 91.000.00. RC #60.356

Le ruego autorizar este privilegio de patente de invención.

De Usted atentamente,



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



Reivindicaciones

1. Clorhidrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]benzil]tiazolidine-2,4-diona dihidratado, **que se caracteriza porque:**
 - (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3392, 2739, 1751, 1325 y 713 cm^{-1} ; o bien
 - (ii) proporciona un patrón de difracción de rayos x en polvo (XRPD) que contiene picos en 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 y $19,8^{\circ}2\theta$.
2. Un hidrato conforme a la reivindicación 1, el cual proporciona un espectro que contiene picos a: 3392, 3139, 3094, 2739, 1758, 1751, 1706, 1643, 1632, 1610, 1583, 1545, 1513, 1412, 1357, 1325, 1297, 1265, 1251, 1216, 1179, 1152, 1138, 1110, 1080, 1053, 1033, 1010, 985, 953, 931, 909, 827, 822, 812, 769, 739, 724, 713, 660, 620, 604, 593, 562, 539, 528 y 508 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 9,1, 12,0, 15,7, 16,3, 18,2, 18,6, 19,8, 20,9, 21,6, 22,8, 24,1, 24,7, 25,4, 26,0, 27,5, 27,7, 28,7, 31,4, 31,6, 32,1, 33,1, 33,6 y $34,6^{\circ}2\theta$.

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** 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 contra-ión clorhídrico y una cantidad apropiada de agua para la formación del clorhidrato hidratado; y luego el compuesto requerido es recuperado.
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.
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,

108
13

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.
- 9

~~44~~ 109

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 60,356
FECHA : AGOSTO 11 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CASTILLO BRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36590528	11/08/2005	91,000.00

***** CONCEPTO *****

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

SON: NOVENTA Y UNO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____



RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

10

110

2005-08-23
375**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO****DIVISION DE NUEVAS CREACIONES****Expediente 00 028 933****Título de la solicitud:** "Nuevos Compuestos antidiabéticos con base en hidrato de Hidrocloruro".

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 32 - 42 y el nuevo capítulo reivindicatorio de los folios 111 - 113 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 dihidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona

La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el dihidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato y agua.

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

La reivindicación 11 se refiere al uso del dihidrato.

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 dihidrato 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 9909041.7 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

116
111

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 dihidrato.

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 92).

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:

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 21608	Uso de sensibilizadores de insulina para tratar enfermedades renales	Ag. 17, 1995

5. Evaluación de los requisitos de Patentabilidad

117 112

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 dihidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

La reivindicación 8 se refiere a una composición que contiene un dihidrato 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. Enseña además que dentro de los solvatos farmacéuticamente aceptables se incluyen los dihidratos (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 72) 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 folios 76-77). La reivindicación 14 enseñaba una composición que contiene este compuesto y un vehículo. folio 76

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). folio 80

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, tal como los hidratos. (ver páginas 4 y 6). folio 89

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 definirlo ahora en esta solicitud no lo hace nuevo. De manera que el compuesto de las reivindicaciones 1 - 6, 9 y 10 no es nuevo.

Con respecto 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 dihidrato de la sal del ácido clorhídrico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona.

La reivindicación 7 menciona un proceso para preparar el dihidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato y agua.

La reivindicación 8 se refiere a una composición que contiene un dihidrato 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. 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).

114
119

Se observa que la combinación de las enseñanzas de estas anterioridades: D1 que enseña los solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen los hidratos (ver 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 dihidrato de la reivindicación 1, caracterizado porque se trata un compuesto de la reivindicación 1 con una fuente de iones clorhidrato y agua, 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 80 ó del folio 89 de D3, el proceso para tratar el compuesto 1 con una fuente de iones clorhidrato y agua en lugar de la fuente de iones maléico y etanol. De manera que el proceso reivindicado no tiene nivel inventivo.

Respecto a la reivindicación 8 que se refiere a una composición que contiene un dihidrato de la reivindicación 1 y un vehículo, se aclara que 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 dihidrato 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 106 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 hidratada.

Se aclara al solicitante que D1 enseña tanto la base libre como la sal de adición de ácido clorhídrico y su forma hidratada. Menciona que los solvatos farmacéuticamente aceptables incluyen los **hidratos** (página 43). Y menciona concretamente las **sales farmacéuticamente aceptables** y sus **solvatos** 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 72, 73, 76, 77).

- 2. Dice el solicitante en el folio 1 que D2 “revela la opción de preparar sales de los compuestos abarcados por la fórmula genérica I usando 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 107 que D3 no revela 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.

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 - 6 y 8 - 10 1 - 10	Novedad Nivel inventivo
D2	WO 94 05659	1 - 6 y 8 - 10 1 - 10	Novedad Nivel inventivo
D3	WO 95 210608	1 - 6 y 8 - 10 1 - 10	Novedad Nivel inventivo

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda negar el privilegio solicitado para las reivindicaciones 1 a 11, folios 111 - 113.

Bogotá, D. C., Agosto 23 de 2005

CONCEPTO TÉCNICO 1309	EXAMINADOR TÉCNICO 202007
--------------------------	------------------------------