

Clarke, Modet & Cº

COLOMBIA

1

P-2789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245-00009-0000

SUPERINTENDENCIA DE INDUST
DIVISION DE NUEVAS CREAM
E. S.

Fecha: 2013-03-13 16:00:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 9

Re: Expediente No. **10.162.245**
Solicitud de patente a nombre de **LABORATORIOS SILANES, SA DE CV**

Yo, DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN, identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada de **LABORATORIOS SILANES, SA DE CV**, domiciliados en México D.F., México, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. 20118 notificado por fijación en lista el 6 de noviembre de 2012, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial una nueva descripción y un nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de 1 a 6 reivindicaciones y reemplaza en su totalidad el capítulo reivindicatorio presentado anteriormente.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones planteadas por el examinador en su concepto técnico.

2. Falta de nivel inventivo

El examinador establece que al determinar el estado de la técnica se encontraron los siguientes documentos relevantes:

D1: US 2008/0031964 de fecha de publicación 07 de febrero del 2008

D2: WO 2006/086856 de fecha de publicación 04 de agosto del 2006

D3: WO 2005/065675 de fecha de publicación 21 de julio del 2005

De acuerdo a los comentarios vertidos por el examinador acerca del estado de la técnica más cercano a la presente invención, el documento (D1) US 2008/0031964, divulga una combinación que comprende metformina y glicina betaina (ejemplo 1 párrafo 0122-0123) y esta combinación incrementa la sensibilidad del paciente a la insulina y disminuye los niveles de glucosa rápidamente y disminuyen los efectos secundarios de las dos sustancias (ejemplo 2 en el párrafo 0127-0128); el documento (D2) WO 2006/086856, divulga una

P-2789

combinación que comprende metformina y glicina betaina (página 33, lín 6-15; página 37, lín 4-10); el documento (D3) WO 2005/065675, divulga que la glicina betaina mejora la acción de la metformina (página 23, lín 8-10).

En su examen de patentabilidad, el examinador indica que la reivindicación 1 de la presente solicitud: “*Una sal que comprende metformina y glicina, conformando la sal glicinato de metformina*”, es obvia y por tanto carece del requisito de nivel inventivo de acuerdo a la combinación de los documentos D3 con D1, y D3 con D2 encontrados durante la determinación del estado de la técnica. Indica que la diferencia entre la reivindicación 1 de la presente invención y la combinación de los documentos D1 y D2 consiste en que enseña de manera específica la sal glicinato de metformina, lo cual no concede un efecto técnico inesperado o ventaja a la sal glicinato de metformina reclamada en la solicitud ya que no parece presentar propiedades superiores en comparación con la combinación del estado de la técnica cercano. Por lo tanto, el problema técnico que pretende resolver esta invención se puede formular como la necesidad de suministrar una sal de metformina que comprende glicina.

En consecuencia, afirma que la persona del oficio normalmente versada en la materia, formaría una sal con la metformina y la glicina de D1 y D2 para llegar así al objeto de la reivindicación 1 de la solicitud. Por lo cual se considera obvia.

En respuesta a las objeciones presentadas, el Solicitante desea puntualizar qué es lo que exactamente dicen los documentos del estado de la técnica citados, seguido del contenido concreto de la presente invención y sus ventajas, contrastado finalmente la no obviedad (o inventiva) de la presente invención frente al estado de la técnica.

Sobre el contenido de los documentos del estado de la técnica citados

D1: US 2008/0031964 de fecha de publicación 07 de febrero del 2008 y D2: WO 2006/086856 de fecha de publicación 04 de agosto del 2006

Los documentos D1 y D2 pertenecen a la misma familia y son equivalentes, donde el solicitante / inventor es “Messadek, Jallal” y reclaman la misma prioridad con fecha de presentación internacional 15 de febrero del 2005 y No. de Solicitud Internacional PCT/BE2005/000022:

- ejemplo 1 párrafo [0122-0123] en D1: “las formas de dosificación con metformina y betaína anhidra: sachets que comprenden una unidad de forma de dosificación en polvo de 500mg de metformina y 2000 mg de glicina betaina”. La forma de dosificación del ejemplo 1 se ha repetido excepto que la metformina y la glicina betaína se mezclan juntas con un agente granulador, se extruyen y esferonizan en camas de aproximadamente 1 mm...”

- ejemplo 2 en el párrafo [0127-0128] en D1 (página 37, lín 4-10 de D2): “Los compuestos combinados de la invención incrementan la sensibilidad del cuerpo de los pacientes a la insulina y disminuyó los niveles de glucosa en ayunas. Los resultados indican que la administración de la combinación de i) un compuesto de Fórmula I con ii) metformina incrementa la eficacia de cualquier agente solo. La composición también proporciona una disminución concomitante de los efectos adversos de cualquier agente solo.”
- párrafo [102] en D1 (página 33, lín 6-15 de D2): En una modalidad el monohidrato de betaína y / o betaína anhidra y / o mezclas de las mismas se utilizan "tal cual", es decir, tal como se proporcionan en grado farmacéutico (adecuadas para uso oral) por los fabricantes después de los procesos de separación de melazas de remolacha azucarera o la síntesis química o biológica. Estas betaínas pueden ser acondicionadas en unidades de forma de dosificación orales sachets que tienen cierta humedad, y / o barreras al oxígeno y / o de la luz y / o resistencia a la tracción y / o coeficiente de fricción.

Vale la pena mencionar, que en su párrafo [022], el documento D1 se refiere a la definición de “Betainas”: compuestos de la fórmula I: $(CH_3)_3N^+(CH_2)_nCOO^-$ con n un número entero de 1 a 5 (preferiblemente glicina betaina $n=1$), sales farmacéuticamente aceptables del mismo, ésteres del mismo, precursores del mismo, y mezclas de los mismos.”

Por otro lado, en su párrafo [0016], el documento D1 indica: “...la presente invención ventajosa proporciona una combinación o asociación o composición que comprende: (i) un compuesto de fórmula I: $(CH_3)_3N^+(CH_2)_nCOO^-$ con n un número entero de 1 a 5 (preferiblemente $n=1$), incluyendo sales farmacéuticamente de los compuestos de fórmula I, ésteres del mismo, precursores del mismo, y mezclas de los mismos, y (ii) uno o más agentes antidiabéticos ...biguanidas... o sales farmacéuticamente aceptables de los agentes antidiabéticos...

D3: WO 2005/065675 de fecha de publicación 21 de julio del 2005

- página 23, lín 8-10 en D3: “Estos datos muestran que la glicina betaina exhibe por sí misma la habilidad de disminuir la glucosa en sangre, y también mejora la acción de la Metformina...”

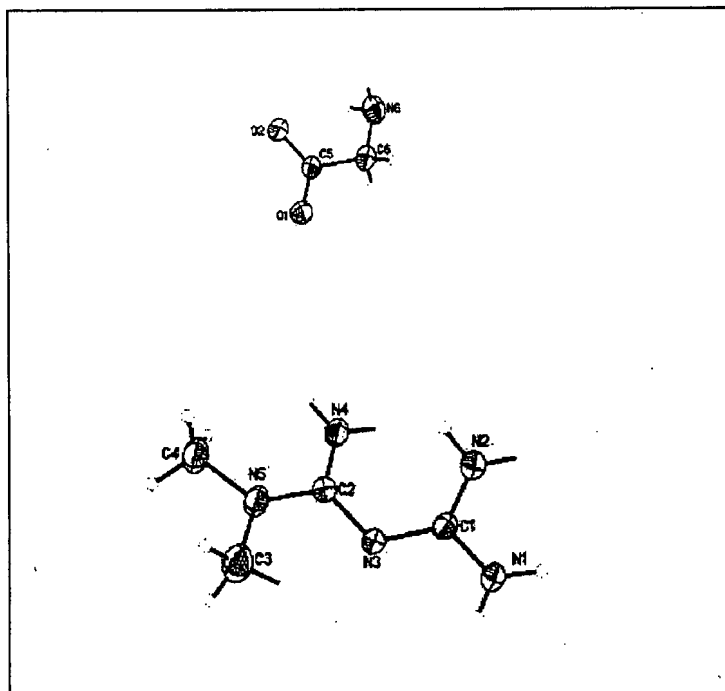
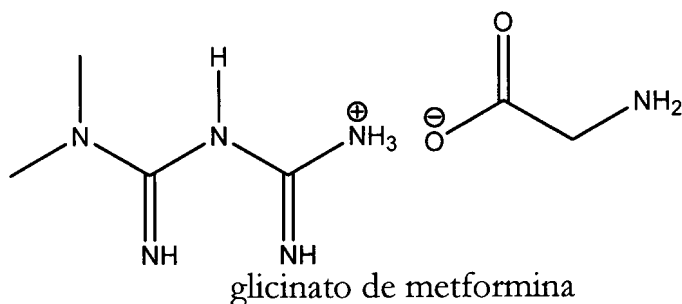
La presente invención y sus ventajas

En la presente invención, se reivindica la sal Glicinato de Metformina, cuya estructura (ver abajo), tal y como se describe en nuestra solicitud de patente, se elucidó y caracterizó totalmente usando espectroscopias modernas, como es la Resonancia Magnética Nuclear de sólidos, Infrarrojo con Transformada de Laplace, y usando otras técnicas fisicoquímicas como son Difracción de rayos X

de polvos, espectrometría de masas usando las técnicas FAB+ y FAB- , análisis térmico diferencial, termogravimetría y la prueba más definitiva que es la difracción de rayos X de monocristal, cuya figura aparece en la portada de la patente y que corrobora sin duda alguna que se trata de la nueva sal glicinato de metformina y de la cual no existen antecedentes en el estado del arte por lo cual es nueva y resultado de una actividad inventiva.

Asimismo, en la descripción de la presente invención, se muestran los estudios de biodisponibilidad del glicinato de metformina, la cual presenta una rápida absorción con niveles séricos detectables desde el tiempo 0.00 y 0.13 h, manteniéndose en circulación hasta por 10.00 h.

También se divulgan los estudios de la tolerabilidad gástrica y los eventos adversos de la administración de glicinato de metformina, en donde el grupo de pacientes que recibió glicinato de metformina presentó menores daños gástricos que el grupo que recibió únicamente clorhidrato de metformina.

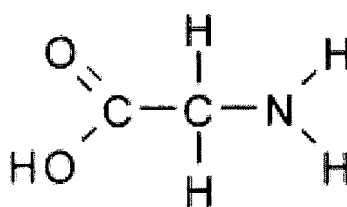


Difracción de rayos X de glicinato de metformina

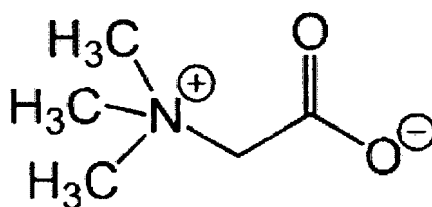
Los documentos D1, D2 y D3 citados por el examinador se refieren a “combinaciones” o mezclas de los compuestos denominados betaínas **definido por $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ con $n = 1$ llamado trimetilglicina o glicina betaina** con diversos fármacos antidiabéticos (como metformina) y métodos terapéuticos basados en estas combinaciones.

En estos documentos no se intenta reivindicar a un nuevo compuesto o fármaco. Estos documentos tratan sobre la combinación de dos o más compuestos antidiabéticos combinados con betaínas (por ejemplo: glicina betaina (o sales de betaina) + metformina (o sales de metformina)) y que, conforme al método terapéutico descrito en dichos documentos, se pueden suministrar de manera simultánea o secuencial (primero uno de los componentes y posteriormente el segundo componente de la combinación). Esto es diferente a la sal glicinato de metformina que se reclama en la presente solicitud.

En el esquema inferior, se encuentra una comparación entre la glicina, un aminoácido, la glicina betaina (una betaina) y la sal glicinato de metformina de la presente invención.



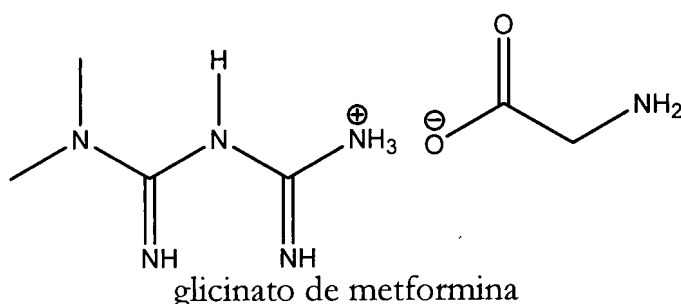
glicina



glicina betaina o trimetilglicina

Los aminoácidos, como lo es la glicina, son moléculas que contienen un grupo “amino primario”, un grupo ácido carboxílico, y un sustituyente R que es particular a cada aminoácido. Tal y como se conoce, son 21 los llamados proteínogénicos o aminoácidos estándar y los cuales difieren en sus propiedades fisicoquímicas y efectos farmacológicos; esto es, por la sustitución o variación en el grupo R se cambia la actividad, la vía de asimilación, etc.. En consecuencia, la sustitución en la cadena alifática por algún sustituyente o en el grupo amino

cambia drásticamente las propiedades de estas entidades químicas obteniéndose farmacologías totalmente diversas.



Por el contrario, las betaínas son compuestos que cumplen con la formula molecular $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$, en la que el grupo amino está tri-sustituido con tres metilos, es decir es una “amina cuaternaria” y n puede ser igual desde 1 hasta 5. Además se incluye en la patente descrita en los documentos D1 y D2 a las betaínas lipídicas y a las lipido betaínas, así como también se habla de sales farmacéuticamente aceptables de estas betaínas. Jamás se divulgan (**párrafo [0016], D1**) en los documentos del estado de la técnica, a sales de betaína con los antidiabéticos (como es el caso de la sal glicinato de metformina en la presente invención).

El parecido estructural con el aminoácido glicina solo existe cuando n es igual a 1; aun así, sus diferencias estructurales como es la triple sustitución de tres metilos sobre la amina son sumamente importantes para cambiar sus propiedades drásticamente. Entre las muchas betaínas, al compuesto con n= 1 se le denomina 1-Carboxi-N,N,N,-trimetil-metanaminio, o (carboximetil)trimetilamonio hidróxido, o Glicocol betaína, o también Licina (con c), oxineurina, trimetilglicina hidróxido, anhídrido trimetil-glicocol, **glicina betaína** (The Merck Index, Thirteen Edition), o trimetilglicina (Wikipedia). Para otros valores de n mayores a 1 las propiedades químicas, físicas, fisicoquímicas y farmacológicas de las betainas son similares a las de n = 1, **pero su “parecido” estructural con un aminoácido ya no existe.**

Como podrá observar el examinador, la betaina, también conocida como glicina betaina, es estructuralmente diferente a la glicina; de ahí que al compuesto betaina definido por $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ con n = 1 se le conozca como trimetilglicina o glicina betaina, **una amina cuaternaria**, a diferencia del **aminoácido glicina, que es una amina primaria.** Por lo que las propiedades químicas, físicas, fisicoquímicas y farmacológicas son muy diferentes a las de la glicina y a las de cualquier otro aminoácido. **Esto indica que la analogía con un aminoácido es solo circunstancial, y es una de las múltiples denominaciones que tiene y que la betaína pertenece a otro grupo conforme sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas así lo indican.**

Farmacológicamente la betaina está involucrada en procesos bioquímicos de transferencia del grupo metilo. En los animales la betaína, transfiere grupos metilo y sirve como sustancia protectora de la presión osmótica. En el engorde de los cerdos se aprovecha que la betaína influye sobre las hormonas que regulan el crecimiento, fomentando la formación de proteínas y favoreciendo la metabolización de las grasas.

Además, conforme a los documentos D1 y D2, algunas betainas a concentraciones mayores o iguales a 2 gramos manifiestan una actividad hipoglucemiante. En nuestro caso, excepto la última propiedad que si la muestra la glicina como parte de la sal inédita glicinato de metformina, ninguna de las otras propiedades la tiene la Glicina y esta capacidad hipoglucemiante lo manifiesta como parte de la sal, en donde una tableta de 850 mg de metformina contiene como parte de una nueva molécula solo 487 mg de glicina, que es una cantidad mucho menor que la encontrada en las betainas, lo cual es una gran ventaja inesperada que confiere a nuestro invento una calidad inventiva importante.

En conclusión, los documentos D1, D2 y D3, no divulgan la sal glicinato de metformina, sino una combinación de compuestos antidiabéticos combinados con betaínas (por ejemplo: glicina betaina (o sales de betaina) + metformina (o sales de metformina)). En este sentido, no existe similitud o grado de comparación inventivo en la combinación de metformina con la glicina betaina, que es una amina cuaternaria, con respecto a la sal glicinato de metformina de la presente invención. Adicionalmente, la analogía con un aminoácido (glicina, que es una amina primaria) es solo circunstancial, ya que la glicina betaina es una de las múltiples denominaciones que tiene esta sustancia, debido a que la betaína pertenece a otro grupo conforme sus propiedades fisicoquímicas y farmacológicas así lo indican, muy diferentes a las de la glicina y a las de cualquier otro aminoácido.

Una persona con conocimientos en la técnica no podría llegar a la sal glicinato de metformina de la presente invención a partir de la combinación de los documentos D1 y D3 o D2 y D3, ya que se reitera, que los documentos del estado de la técnica tratan de la combinación de glicina betaina con metformina. La presente invención divulga y enseña sobre una sal de glicinato de metformina cuyas propiedades fisicoquímicas y farmacológicas son muy diferentes a las de glicina betaina o su mezcla con metformina.

Dado el comportamiento de la curva de concentración plasmática del glicinato de metformina de la presente solicitud, muestra mayor biodisponibilidad frente al clorhidrato de metformina así como menores eventos adversos, confirmando así nivel inventivo a la presente invención frente a la materia divulgada en D1, D2, D3.

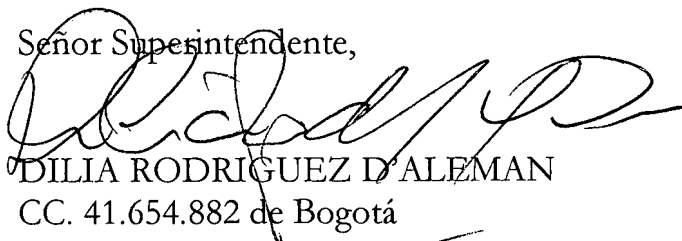
Con el fin de acelerar el trámite de la presente solicitud de patente, los solicitantes presentan una enmienda a la reivindicación 1 para diferenciar más la sal de la presente invención del estado de la técnica citado.

En vista de lo anterior, las reivindicaciones dependientes 2 a 5 son también novedosas e inventivas (no obvias) en vista del estado de la técnica.

Finalmente, dado que el examinador reconoce la novedad de la presente invención, ya que ninguno de los documentos citados en el Estado de la Técnica mencionan de manera específica la sal glicinato de metformina, cumpliendo así con el requisito de novedad (Art. 16), y se demuestra la actividad inventiva de la presente invención, se solicita atentamente se continúe con la concesión de la presente invención.

En resumen, me permito decir que gracias a las modificaciones expuestas en el punto 1 de este memorial y los argumentos anteriormente mencionados, la presente solicitud cumple cabalmente con el requisito de nivel inventivo respecto a la composición expuesta en el capítulo reivindicatorio adjunto. Por lo tanto, solicito comedidamente a ese despacho se sirva reconocer estos requisitos y conceder el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio.

Señor Superintendente,



DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

CC. 41.654.882 de Bogotá

TP 20824

Cód. 008

notificaciones@clarkemodet.com.co

REIVINDICACIONES

- 1.- Una sal de glicinato de metformina.
- 2.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones muestra desplazamientos en 2.814 ppm,
5 2.916 ppm, 4.677 ppm.
- 3.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro de carbono 13 muestra desplazamientos en 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, y 180.049 ppm.
- 4.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro infrarrojo (IR)
10 presenta señales de absorción características en 3367.34 cm^{-1} , 3175.88 cm^{-1} , 1618.78 cm^{-1} , 1573.96 cm^{-1} .
- 5.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque se encuentra como principio activo en una composición farmacéutica en forma de tableta, capleta, gel, pasta, polvo, gránulos de liberación prolongada, cápsula, tableta de liberación prolongada,
15 líquido con agente buffer, tabletas efervescentes, suspensión, jarabe, aerosol u otras composiciones farmacéuticas.
- 6.- Un procedimiento para obtener la sal de metformina y glicinato que se caracteriza por comprender las siguientes etapas:
 - Se hace pasar una solución de la sal clorhidrato de metformina por una columna de
20 intercambio iónico para obtener la metformina libre separando el contraión clorhidrato;
 - La metformina liberada se disuelve en medio acuoso y se le adiciona glicina a temperatura ambiente agitando continuamente
 - 25 - Se concentra la mezcla resultante y se agrega un disolvente donde la glicina sea insoluble, hasta conseguir que el exceso de esta precipite;
 - Se filtra para eliminar el exceso de glicina y el resultado se evapora hasta conseguir un segundo precipitado;
 - 30 - Se lava y se purifica el segundo precipitado.