

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018885- -00007-0000

Fecha: 2008-02-22 16:41:02 Dep. 2020 NUEVAS CREACIONES
Tra. 11 PATENTE IYII Eje: 379 FASE NACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA AL QUE Folios: 16

Ref: Expediente No. 03-018.885

Solicitud de patente de Invención titulada:

“LA SAL CLORHÍDRICA DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2,4-DIONA.”

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM PLC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 13050, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 378,
DE FECHA 12 DE OCTUBRE DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presento un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Los siguientes cambios corresponden a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado:

- las Reivindicaciones 9 y 10 fueron eliminadas;
- el término “sustancialmente” ha sido retirado de la Reivindicación 1;

- en la Reivindicación 6, la expresión “tiene buenas propiedades de flujo” ha sido reemplazada por “presenta un índice de Hausner ≤ 1.5 ”, lo cual encuentra soporte en la Descripción (página 6, líneas 19 a 21).

Valga anotar que las anteriores modificaciones en ningún momento corresponden a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado, cumpliendo así con lo dispuesto por el Artículo 34 de la Decisión 486.

2. a- El Examinador establece que el Capítulo Descriptivo presenta términos generales tales como “particularmente estables”, “buena solubilidad”, “buenas propiedades de flujo” y “aspecto favorecido” que no son claros o concisos. Adicionalmente, menciona que se emplean términos que no son propios de área técnica tales como “preparación y manejo globales”, “en forma global”, “escala de punto de fusión”, que le restan claridad al Capítulo Descriptivo.

También hace referencia a la incoherencia de la frase “La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización de un solvente apropiado” y a la indefinición de CLAR. Así mismo, el Examinador menciona que en las reivindicaciones se emplean términos imprecisos como “sustancialmente”.

b- i) En primer lugar, debo subrayar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que la Descripción debe estar escrita en el lenguaje propio del campo técnico de la invención. Si un término empleado presenta un significado diferente, entonces dicho significado debe ser especificado. Adicionalmente el MAP menciona que “el propósito de la Descripción es garantizar que la solicitud contiene la información suficiente para que una persona versada en el arte pueda eventualmente reproducir la Invención”. El mismo manual al referirse a los términos imprecisos o relativos, indica que éstos son inadmisibles a nivel de las Reivindicaciones¹, en tanto que no limitan el alcance de la protección conferida; pero en ningún momento indica que éstos no puedan ser empleados de manera demostrativa en la Descripción, tal como lo objeta el Examinador.

En el presente caso, los términos “particularmente estable”, “buena solubilidad”, “escala de punto de fusión” y “buenas propiedades de flujo” son perfectamente entendibles por la persona versada en el campo químico. Por lo tanto, y cumpliendo a cabalidad con las disposiciones del Manual Andino de Patentes, cualquier persona con experiencia básica en la industria farmacéutica entendería que estos términos tienen el propósito de ilustrar de manera general las características

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.3.
Página 2 de 7

de la invención en el Capítulo Descriptivo, pero no de limitar su alcance. El alcance de la invención está definido exclusivamente por las Reivindicaciones.

ii) En cuanto al término “sustancialmente”, éste ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iii) El Término CLAR corresponde a una imprecisión en la traducción de inglés a español, pues la sigla correcta y reconocida en el campo técnico es HPLC.

iv) En cuanto a los términos: (i) “preparación y manejo globales”; (ii) “propiedades de flujo en forma global”; (iii) “aspecto favorecido”; y (iv) “la recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización de un solvente apropiado”, las anteriores expresiones efectivamente corresponden a errores menores de traducción. Estos términos deben leerse correctamente: (i) preparación y manejo a gran volumen, (ii) propiedades de flujo del sólido a granel, (iii) modalidad preferida y (iv) la recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización en un solvente apropiado.

3. a- El Examinador considera que las Reivindicaciones 1-6 reclaman los compuestos de la invención, sin embargo, las Reivindicaciones 4-9 no aportan a la caracterización adecuada de los compuestos. El Examinador considera que las Reivindicaciones solo deberían contener características técnicas relativas a la sal clorhídrica reclamada.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que tal como lo establece el MAP, una vez la materia se encuentra perfectamente definida en las Reivindicaciones independientes mediante sus características técnicas estructurales (formula y/o nombre químico, patrón DRX, espectros Raman, C¹³ RMN), reivindicaciones dependientes adicionales pueden reclamar diferentes modalidades de la invención o indicar características funcionales de éstas. Es más, el MAP establece que las Reivindicaciones dependientes especifican características particulares y por definición incluyen todas las características listadas en la reivindicación independiente.² De acuerdo con lo anterior, las Reivindicaciones 4, 5, 8, al ser dependientes de la Reivindicación 1, comprenden las características técnicas listadas en ésta y simplemente definen las modalidades preferenciales de la invención o complementan la caracterización técnica (estructural) mediante la indicación de características funcionales.

Sin embargo, sin que esto signifique una aceptación de los argumentos presentados por el Examinador, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, la expresión “tiene

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.5.2.
Página 3 de 7

buenas propiedades de flujo” en la Reivindicación 6, ha sido reemplazada por la indicación de la medida de lo que representa propiedades de flujo apropiadas (un índice de Hausner ≤ 1.5 ”), la cual encuentra soporte en la Descripción (página 6, líneas 19 a 21).

4. a- El Examinador establece que la Reivindicación 10 no es patentable porque se dirige a un uso.

b- Considero superada la anterior objeción, pues las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador establece que las patentes WO9405659 (D1) y EP0306228 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente Invención.

El Examinador argumenta que D1 reclama sales de compuestos de Fórmula I (incluyendo el 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona) formadas a partir de ácidos minerales farmacéuticamente aceptables (bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico) y de ácidos orgánicos (metansulfónicos, maléico y tartárico), mencionando como sal preferida el maleato. Adicionalmente D1 enseña que las sales de estos compuestos son más estables que las bases correspondientes, presentando ventajas durante su formulación y manejo.

Por su parte, D2 divulga compuestos de Fórmula 1, indicando que dichos compuestos o sus sales o solvatos son apropiados para el tratamiento de la hiperglicemia, hiperlipidemia, otras enfermedades cardíacas y en particular para la diabetes tipo II.

El Examinador considera que la diferencia entre las referencias citadas y la presente invención es que D1 no revela específicamente la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I. Sin embargo, dicha sal ya había sido sugerida por D1 y aparentemente no presenta ningún resultado inesperado. El Examinador afirma que el problema de proveer otra sal del compuesto de interés ya había sido resuelto por D1, en donde se reveló la sal maleica de dicho compuesto, y por lo tanto, la presente invención constituye una alternativa obvia para la persona versada en la materia.

Adicionalmente, D1 divulga un procedimiento para la preparación de sales del compuesto de Fórmula 1 que comprende la mezcla del compuesto con una fuente del contra-ion adecuado, en un solvente apropiado (etanol preferiblemente), a una temperatura dada para cristalizar la sal formada. De acuerdo con lo anterior el Examinador concluye que el procedimiento para preparar la sal no es inventivo.

Finalmente, el Examinador argumenta que el problema de proveer sales del compuesto de interés con propiedades mejoradas ya había sido solucionado por D1, en donde ya se había divulgado la sal maleíca de 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona. De esta forma, el Examinador considera que la solución propuesta constituye una alternativa obvia para una persona versada en la materia, de la misma manera, las composiciones que contienen la sal clorhídrica del compuesto de interés no exhiben altura inventiva.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que el inventor reconoce la existencia de los documentos D1 y D2, e incluso los referencia como arte previo relacionado a la invención desarrollada en el Capítulo Descriptivo. Sin embargo, ninguno de estos documentos afecta el nivel inventivo de la presente invención, por cuanto en ellos no se divulga el desarrollo específico de la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I, ni mucho menos se sugiere que dicha sal clorhídrica pueda existir en más de una forma física sólida (polimórfica). D1 revela como su modalidad preferida la sal maleíca de 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona. D2, a su vez, revela la posibilidad de preparar sales metálicas en el grupo tiazolidinona de los compuestos revelados, o sales metálicas u orgánicas en el grupo carboxilo de los mismos compuestos. Sin embargo, no hay mención alguna en D2 que sugiere la prelación de sales usando ácidos minerales como el ácido clorhídrico.

Según lo anterior, no hay sugerencia alguna en el arte previo citado por le Examinador que conlleve a la investigación específica de la sal clorhídrica de compuesto de interés. En ese sentido, resulta difícil entender cómo la forma física específica reclamada en las Reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud podría ser obvia, si una persona versada en la materia ni siquiera estaría en capacidad de predecir su existencia. Es decir, una persona medianamente versada en la materia no encuentra motivación alguna en el arte previo a elegir algo que ni siquiera sabe que existe.

ii) En cuanto a ventajas que el compuesto reclamado aporta, se encontró que la sal clorhídrica cristalina de la presente invención es particularmente estable y posee buenas propiedades para su preparación y manejo a gran escala. En particular, esta forma cristalina proporciona un alto punto de fusión.

Diferentes formas de las sal clorhídrica del compuesto de Formula I presentan puntos de fusión marcadamente diferentes. Un punto de fusión elevado es deseable en procesos farmacéuticos a gran escala, por cuanto compuestos con dicha propiedad pueden ser sometidos a temperaturas elevadas durante el secado.

En D1 no se presentan puntos de fusión para la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I, ni para ningún otro compuesto. Con el objeto de demostrar la altura inventiva de la forma cristalina reivindicada en la presente invención, se determinó experimentalmente su punto de fusión y se comparó con el de las formas mono y dihidrato, encontrándose que la forma cristalina reclamada presenta un punto de fusión sorprendentemente más alto que las otras dos formas (estas últimas no son objeto de la presente solicitud).

Forma física de la sal clorhídrica del compuesto I	Punto de fusión/°C
Monohidrato	85-91
Dihidrato	100-103
Forma reivindicada	167*

*página 20, línea 19 de la Descripción.

Esta superioridad en el puto de fusión de la forma física reivindicada, y por lo tanto su mayor aptitud para su uso en procesos a gran escala, no se podía predecir a partir de las enseñanzas de D1, ni de D2.

iii) Debo anotar asimismo, que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo químico son inventivas si presentan una estructura inesperada (no predecible por la persona versada en la materia), o presentan un efecto inesperado.³ Partiendo del hecho que no se puede predecir la estructura específica de un cristal y que un polimorfo puede presentar ventajas considerables (como el punto de fusión), la forma cristalina reclamada en la presente invención presenta todos los indicios de altura inventiva.⁴

6. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa, Mexico, Australia, Nueva Zelanda, Ucrania y Euroasia.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1. Nivel Inventivo en el área química
⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 10.4, indicios de la existencia de nivel inventivo.

Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁵ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de la Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁶

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente Invención.

Atentamente,

CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago.

⁵ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁶ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha amado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03-018.885

Solicitud de patente de Invención titulada:

“LA SAL CLORHÍDRICA DE 5-[4-[2-(N-METIL-N-(2-PIRIDIL)AMINO)ETOXI]BENCIL]TIAZOLIDIN-2,4-DIONA.”

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM PLC.

RESPUESTA AL OFICIO No. 13050, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 378,
DE FECHA 12 DE OCTUBRE DE 2007.
(EXAMEN DE FONDO)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, presento un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. Para tal efecto, adjunto un recibo de pago que cubre la tasa de modificación correspondiente.

Los siguientes cambios corresponden a las modificaciones realizadas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado:

- las Reivindicaciones 9 y 10 fueron eliminadas;
- el término “sustancialmente” ha sido retirado de la Reivindicación 1;

9

- en la Reivindicación 6, la expresión “tiene buenas propiedades de flujo” ha sido reemplazada por “presenta un índice de Hausner ≤ 1.5 ”, lo cual encuentra soporte en la Descripción (página 6, líneas 19 a 21).

Valga anotar que las anteriores modificaciones en ningún momento corresponden a una ampliación de la materia originalmente revelada por la presente solicitud, por el contrario, el Capítulo Reivindicatorio Modificado es una franca limitación de lo originalmente reclamado, cumpliendo así con lo dispuesto por el Artículo 34 de la Decisión 486.

2. a- El Examinador establece que el Capítulo Descriptivo presenta términos generales tales como “particularmente estables”, “buena solubilidad”, “buenas propiedades de flujo” y “aspecto favorecido” que no son claros o concisos. Adicionalmente, menciona que se emplean términos que no son propios de área técnica tales como “preparación y manejo globales”, “en forma global”, “escala de punto de fusión”, que le restan claridad al Capítulo Descriptivo.

También hace referencia a la incoherencia de la frase “La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización de un solvente apropiado” y a la indefinición de CLAR. Así mismo, el Examinador menciona que en las reivindicaciones se emplean términos imprecisos como “sustancialmente”.

b- i) En primer lugar, debo subrayar que el Manual Andino de Patentes (MAP) establece que la Descripción debe estar escrita en el lenguaje propio del campo técnico de la invención. Si un término empleado presenta un significado diferente, entonces dicho significado debe ser especificado. Adicionalmente el MAP menciona que “el propósito de la Descripción es garantizar que la solicitud contiene la información suficiente para que una persona versada en el arte pueda eventualmente reproducir la Invención”. El mismo manual al referirse a los términos imprecisos o relativos, indica que éstos son inadmisibles a nivel de las Reivindicaciones¹, en tanto que no limitan el alcance de la protección conferida; pero en ningún momento indica que éstos no puedan ser empleados de manera demostrativa en la Descripción, tal como lo objeto el Examinador.

En el presente caso, los términos “particularmente estable”, “buena solubilidad”, “escala de punto de fusión” y “buenas propiedades de flujo” son perfectamente entendibles por la persona versada en el campo químico. Por lo tanto, y cumpliendo a cabalidad con las disposiciones del Manual Andino de Patentes, cualquier persona con experiencia básica en la industria farmacéutica entendería que estos términos tienen el propósito de ilustrar de manera general las características

¹ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.6.3.
Página 2 de 7

de la invención en el Capítulo Descriptivo, pero no de limitar su alcance. El alcance de la invención está definido exclusivamente por las Reivindicaciones.

ii) En cuanto al término “sustancialmente”, éste ha sido eliminado del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

iii) El Término CLAR corresponde a una imprecisión en la traducción de inglés a español, pues la sigla correcta y reconocida en el campo técnico es HPLC.

iv) En cuanto a los términos: (i) “preparación y manejo globales”; (ii) “propiedades de flujo en forma global”; (iii) “aspecto favorecido”; y (iv) “la recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización de un solvente apropiado”, las anteriores expresiones efectivamente corresponden a errores menores de traducción. Estos términos deben leerse correctamente: (i) preparación y manejo a gran volumen, (ii) propiedades de flujo del sólido a granel, (iii) modalidad preferida y (iv) la recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización en un solvente apropiado.

3. a- El Examinador considera que las Reivindicaciones 1-6 reclaman los compuestos de la invención, sin embargo, las Reivindicaciones 4-9 no aportan a la caracterización adecuada de los compuestos. El Examinador considera que las Reivindicaciones solo deberían contener características técnicas relativas a la sal clorhídrica reclamada.

b- Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que tal como lo establece el MAP, una vez la materia se encuentra perfectamente definida en las Reivindicaciones independientes mediante sus características técnicas estructurales (formula y/o nombre químico, patrón DRX, espectros Raman, C¹³ RMN), reivindicaciones dependientes adicionales pueden reclamar diferentes modalidades de la invención o indicar características funcionales de éstas. Es más, el MAP establece que las Reivindicaciones dependientes especifican características particulares y por definición incluyen todas las características listadas en la reivindicación independiente.² De acuerdo con lo anterior, las Reivindicaciones 4, 5, 8, al ser dependientes de la Reivindicación 1, comprenden las características técnicas listadas en ésta y simplemente definen las modalidades preferenciales de la invención o complementan la caracterización técnica (estructural) mediante la indicación de características funcionales.

Sin embargo, sin que esto signifique una aceptación de los argumentos presentados por el Examinador, con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, la expresión “tiene

² Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 4.5.2.
Página 3 de 7

buenas propiedades de flujo” en la Reivindicación 6, ha sido reemplazada por la indicación de la medida de lo que representa propiedades de flujo apropiadas (un índice de Hausner ≤ 1.5 ”), la cual encuentra soporte en la Descripción (página 6, líneas 19 a 21).

4. a- El Examinador establece que la Reivindicación 10 no es patentable porque se dirige a un uso.

b- Considero superada la anterior objeción, pues las antiguas Reivindicaciones 9 y 10 fueron retiradas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador establece que las patentes WO9405659 (D1) y EP0306228 (D2) afectan el nivel inventivo de la presente Invención.

El Examinador argumenta que D1 reclama sales de compuestos de Fórmula I (incluyendo el 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona) formadas a partir de ácidos minerales farmacéuticamente aceptables (bromhídrico, clorhídrico, sulfúrico) y de ácidos orgánicos (metansulfónicos, maléico y tartárico), mencionando como sal preferida el maleato. Adicionalmente D1 enseña que las sales de estos compuestos son más estables que las bases correspondientes, presentando ventajas durante su formulación y manejo.

Por su parte, D2 divulga compuestos de Fórmula 1, indicando que dichos compuestos o sus sales o solvatos son apropiados para el tratamiento de la hiperglicemia, hiperlipidemia, otras enfermedades cardíacas y en particular para la diabetes tipo II.

El Examinador considera que la diferencia entre las referencias citadas y la presente invención es que D1 no revela específicamente la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I. Sin embargo, dicha sal ya había sido sugerida por D1 y aparentemente no presenta ningún resultado inesperado. El Examinador afirma que el problema de proveer otra sal del compuesto de interés ya había sido resuelto por D1, en donde se reveló la sal maleica de dicho compuesto, y por lo tanto, la presente invención constituye una alternativa obvia para la persona versada en la materia.

Adicionalmente, D1 divulga un procedimiento para la preparación de sales del compuesto de Fórmula 1 que comprende la mezcla del compuesto con una fuente del contra-ion adecuado, en un solvente apropiado (etanol preferiblemente), a una temperatura dada para cristalizar la sal formada. De acuerdo con lo anterior el Examinador concluye que el procedimiento para preparar la sal no es inventivo.

12

Finalmente, el Examinador argumenta que el problema de proveer sales del compuesto de interés con propiedades mejoradas ya había sido solucionado por D1, en donde ya se había divulgado la sal maleíca de 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona. De esta forma, el Examinador considera que la solución propuesta constituye una alternativa obvia para una persona versada en la materia, de la misma manera, las composiciones que contienen la sal clorhídrica del compuesto de interés no exhiben altura inventiva.

b- i) En primer lugar, es importante resaltar que el inventor reconoce la existencia de los documentos D1 y D2, e incluso los referencia como arte previo relacionado a la invención desarrollada en el Capítulo Descriptivo. Sin embargo, ninguno de estos documentos afecta el nivel inventivo de la presente invención, por cuanto en ellos no se divulga el desarrollo específico de la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I, ni mucho menos se sugiere que dicha sal clorhídrica pueda existir en más de una forma física sólida (polimórfica). D1 revela como su modalidad preferida la sal maleíca de 5-[4-[2-(n-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona. D2, a su vez, revela la posibilidad de preparar sales metálicas en el grupo tiazolidinona de los compuestos revelados, o sales metálicas u orgánicas en el grupo carboxilo de los mismos compuestos. Sin embargo, no hay mención alguna en D2 que sugiere la prelación de sales usando ácidos minerales como el ácido clorhídrico.

Según lo anterior, no hay sugerencia alguna en el arte previo citado por le Examinador que conlleve a la investigación específica de la sal clorhídrica de compuesto de interés. En ese sentido, resulta difícil entender cómo la forma física específica reclamada en las Reivindicaciones 1 y 2 de la presente solicitud podría ser obvia, si una persona versada en la materia ni siquiera estaría en capacidad de predecir su existencia. Es decir, una persona medianamente versada en la materia no encuentra motivación alguna en el arte previo a elegir algo que ni siquiera sabe que existe.

ii) En cuanto a ventajas que el compuesto reclamado aporta, se encontró que la sal clorhídrica cristalina de la presente invención es particularmente estable y posee buenas propiedades para su preparación y manejo a gran escala. En particular, esta forma cristalina proporciona un alto punto de fusión.

Diferentes formas de las sal clorhídrica del compuesto de Formula I presentan puntos de fusión marcadamente diferentes. Un punto de fusión elevado es deseable en procesos farmacéuticos a gran escala, por cuanto compuestos con dicha propiedad pueden ser sometidos a temperaturas elevadas durante el secado.

En D1 no se presentan puntos de fusión para la sal clorhídrica del compuesto de Fórmula I, ni para ningún otro compuesto. Con el objeto de demostrar la altura inventiva de la forma cristalina reivindicada en la presente invención, se determinó experimentalmente su punto de fusión y se comparó con el de las formas mono y dihidrato, encontrándose que la forma cristalina reclamada presenta un punto de fusión sorprendentemente más alto que las otras dos formas (estas últimas no son objeto de la presente solicitud).

Forma física de la sal clorhídrica del compuesto I	Punto de fusión/°C
Monohidrato	85-91
Dihidrato	100-103
Forma reivindicada	167*

*página 20, línea 19 de la Descripción.

Esta superioridad en el puto de fusión de la forma física reivindicada, y por lo tanto su mayor aptitud para su uso en procesos a gran escala, no se podía predecir a partir de las enseñanzas de D1, ni de D2.

iii) Debo anotar asimismo, que el Manual Andino de Patentes establece que las invenciones en el campo químico son inventivas si presentan una estructura inesperada (no predecible por la persona versada en la materia), o presentan un efecto inesperado.³ Partiendo del hecho que no se puede predecir la estructura específica de un cristal y que un polimorfo puede presentar ventajas considerables (como el punto de fusión), la forma cristalina reclamada en la presente invención presenta todos los indicios de altura inventiva.⁴

6. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa, Mexico, Australia, Nueva Zelanda, Ucrania y Euroasia.

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, sí considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear. Tan cierto es lo anterior, que el Manual Andino de Patentes, al comentar el Artículo 46 de la Decisión 486, establece que una

³ Manual Andino de Patentes, Sección 10.8.1. Nivel Inventivo en el área química
⁴ Manual Andino de Patentes, Sección 10.4, indicios de la existencia de nivel inventivo.

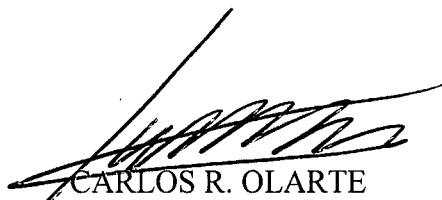
Página 6 de 7

74

Oficina nacional competente podrá reconocer los resultados de exámenes de novedad o de patentabilidad efectuados respecto a la solicitud extranjera equivalente, como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad.⁵ En el mismo sentido, es importante anotar que el mismo Tribunal Andino de Justicia ha citado a la jurisprudencia de las Cámaras de Apelación de la Oficina Europea de Patentes como antecedentes aplicables a la Decisión 486.⁶

7. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se proceda a otorgar el privilegio de patente a la presente Invención.

Atentamente,



C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado.
- Recibo de pago.

⁵ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

⁶ Ver por ejemplo:

- Proceso 193-IP-2005, página 12, donde se cita que “el Tribunal a manera de orientación ha amado como referencia criterios de las Cámaras de Recursos de la Oficina Europea de Patentes (OEP)” para el análisis de la falta de novedad.
- Proceso No. 216-IP-2003, página 11, donde se menciona a manera de referencia la interpretación y el alcance que dan las directivas de la Oficina Europea de Patentes al término terapia.
- Proceso No. 118-IP-2005, página 15, donde el Tribunal cita a manera de referencia que “a partir de la “decisión adoptada en el caso T-506/95, las Cámaras han establecido que el estado de la técnica más próximo es aquel que...”.
- Proceso 69-IP-2005, página 12, donde el Tribunal explica que “para analizar la existencia de nivel inventivo, las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado de “acercamiento problema-solución” (problem and solution approach)”.
- Proceso No. 101-IP-2005, página 9, donde el Tribunal cita “a título de referencia, el criterio de las Cámaras de Recursos, según el cual los manuales u obras básicas deben formar parte de los conocimientos generales del experto medio”.

CAPITULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1.- La sal clorhídrica de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridiamino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, caracterizada porque provee: (i) un espectro infrarrojo de conformidad con la Figura 1; y/o (ii) un espectro de Raman de conformidad con la Figura 2; y/o (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de conformidad con la Figura 3; y (iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de conformidad con la Figura 4.

2.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado además porque provee dos o más de: (i) provee un espectro infrarrojo de conformidad con la Figura 1; (ii) un espectro Raman de conformidad con la Figura 2; (iii) un patrón de difracción de polvos de rayos X (XRPD) de conformidad con la Figura 3; (iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido de conformidad con la Figura 4; y (v) un punto de fusión en la escala de 160 a 168°C.

3.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque está en forma purificada.

4.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque está en forma de dosificación sólida.

5.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 ó 2, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable que puede ser molida o está en una forma molida.

6.- El compuesto de conformidad con la Reivindicación 1 o 2, caracterizado además porque está en una forma farmacéuticamente aceptable y presenta un índice de Hausner ≤ 1.5 .

7.- Un procedimiento para preparar la sal clorhídrica, de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizado porque el 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-iridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (compuesto I) o una sal del mismo, está preferiblemente disperso o disuelto en un solvente adecuado, y se hace reaccionar con una fuente de ion cloruro, para luego recuperar la sal clorhídrica.

8.- Una composición farmacéutica que comprende la sal clorhídrica de conformidad con la Reivindicación 1 y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

108

12

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 15,426
FECHA : FEBRERO 21 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-018885- -00007-0000

Fecha: 2008-02-22 16:41:02 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje: 379 FASENACIONALII
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 16

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483221	21/02/2008	22,239,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	
12		MARCAS Y LEHAS COMERCIALES	103,000.00
		TOTAL :	\$ 103,000.00

SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.



INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 31/44, 38/28 // (A61K 38/28, 31:44)		(11) International Publication Number: WO 98/57636
A1		(43) International Publication Date: 23 December 1998 (23.12.98)
(21) International Application Number: PCT/EP98/03692 (22) International Filing Date: 15 June 1998 (15.06.98) (30) Priority Data: 9712866.4 18 June 1997 (18.06.97) GB (71) Applicant (for all designated States except US): SMITHKLINE BEECHAM P.L.C. [GB/GB]; New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB). (72) Inventor; and (75) Inventor/Applicant (for US only): SMITH, Stephen, Alistair [GB/GB]; Smithkline Beecham Pharmaceuticals, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, Harlow, Essex CM19 5AW (GB). (74) Agent: RUTTER, Keith; SmithKline Beecham plc, Corporate Intellectual Property, Two New Horizons Court, Brentford, Middlesex TW8 9EP (GB).		(81) Designated States: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, 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). 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>
(54) Title: TREATMENT OF DIABETES WITH ROSIGLITAZONE AND INSULIN (57) Abstract A method for the treatment of diabetes mellitus and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal, which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of Compound (I) and insulin to a mammal in need thereof.		

TREATMENT OF DIABETES WITH ROSIGLITAZONE AND INSULIN

This invention relates to a method of treatment, in particular to a method for the treatment of diabetes mellitus, especially non-insulin dependent diabetes (NIDDM) or Type II diabetes and conditions associated with diabetes mellitus.

Insulin is a front line treatment agent for Type I diabetes (or Insulin Dependent Diabetes). It is also used as an antihyperglycaemic agent in the treatment of NIDDM.

European Patent Application, Publication Number 0,306,228 relates to certain thiazolidinedione derivatives disclosed as having antihyperglycaemic and hypolipidaemic activity. One particular thiazolidinedione disclosed in EP 0306228 is 5-[4-[2-(N-methyl-N-(2-pyridyl)amino)ethoxy]benzyl]thiazolidine-2,4-dione (hereinafter 'Compound (I)'). WO94/05659 discloses certain salts of Compound (I) including the maleate salt at example 1 thereof.

International Patent Application, publication number WO97/05875 discloses a method for reducing the amount of exogenous insulin administered to a patient having NIDDM by administering a therapeutically effective amount of a thiazolidinedione derivative and/or a related compound.

It is now surprisingly indicated that a specific amount of Compound (I) in combination with insulin provides a particularly beneficial effect on glycaemic control, such combination is therefore particularly useful for the treatment of diabetes mellitus, especially Type II diabetes and conditions associated with diabetes mellitus.

Accordingly, the invention provides a method for the treatment of diabetes mellitus, especially Type II diabetes and conditions associated with diabetes mellitus in a mammal such as a human, which method comprises administering an effective non-toxic and pharmaceutically acceptable amount of Compound (I) and insulin, to a mammal in need thereof.

Preferably, the amount of Compound (I) administered is up to 12 mg, especially when administered per day.

The method comprises either co-administration of Compound (I) and insulin or the sequential administration thereof.

Co-administration includes administration of a formulation which includes both an insulin sensitiser, such as Compound (I), and insulin or, more suitably, the essentially simultaneous administration of separate formulations of each agent.

In one particular aspect, the method comprises the administration of 2 to 12 mg of Compound (I), especially when administered per day.

Insulin is prepared according to known methods, such methods are found or are referred to in standard reference texts, such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) and Martindale The Extra Pharmacopoeia (London, The Pharmaceutical Press) (for example see the 31st Edition page 341 and pages cited therein).

When used herein the term 'conditions associated with diabetes' includes conditions associated with diabetes mellitus itself and complications associated with diabetes mellitus.

'Conditions associated with diabetes mellitus itself' include hyperglycaemia, insulin resistance, including acquired insulin resistance and obesity. Further conditions associated with diabetes mellitus itself include hypertension and cardiovascular disease, especially atherosclerosis and conditions associated with insulin resistance. Conditions associated with insulin resistance include polycystic ovarian syndrome and steroid induced insulin resistance and gestational diabetes.

'Complications associated with diabetes mellitus' includes renal disease, especially renal disease associated with Type II diabetes, neuropathy and retinopathy.

Renal diseases associated with Type II diabetes include nephropathy, glomerulonephritis, glomerular sclerosis, nephrotic syndrome, hypertensive nephrosclerosis and end stage renal disease.

As used herein the term 'pharmaceutically acceptable' embraces both human and veterinary use: for example the term 'pharmaceutically acceptable' embraces a veterinarily acceptable compound.

For the avoidance of doubt, when reference is made herein to scalar amounts, including mg amounts, of Compound (I) in a pharmaceutically acceptable form, the scalar amount referred to is made in respect of Compound (I) *per se*: For example 2 mg of Compound (I) in the form of the maleate salt is that amount of maleate salt which contains 2 mg of Compound (I).

Diabetes mellitus is preferably Type II diabetes.

The particularly beneficial effect on glycaemic control provided by the treatment of the invention is indicated to be a synergistic effect relative to the control expected for the sum of the effects of the individual active agents.

Glycaemic control may be characterised using conventional methods, for example by measurement of a typically used index of glycaemic control such as fasting plasma glucose or glycosylated haemoglobin (Hb A1c). Such indices are determined using standard methodology, for example those described in: Tiescher A, Richterich, P., Schweiz. med. Wschr. 101 (1971), 345 and 390 and Frank P., 'Monitoring the Diabetic Patient with Glycosolated Hemoglobin Measurements', Clinical Products 1988

In a preferred aspect, the dosage level of each of the active agents when used in accordance with the treatment of the invention will be less than would have been required from a purely additive effect upon glycaemic control.

In the method of the invention, the active medicaments are preferably
5 administered in pharmaceutical composition form. As indicated above, such compositions can include both medicaments or one only of the medicaments.

In the treatment of the invention, insulin is usually administered by injection or by other known methods, for example those described in the reference texts mentioned herein. Thus the following comments relating to compositions,
10 formulations and methods of administration suitably refer to the compositions, formulations and administration of Compound (I).

Usually the compositions are adapted for oral administration. However, they may be adapted for other modes of administration, for example parenteral administration, sublingual or transdermal administration.

15 The compositions may be in the form of tablets, capsules, powders, granules, lozenges, suppositories, reconstitutable powders, or liquid preparations, such as oral or sterile parenteral solutions or suspensions.

In order to obtain consistency of administration it is preferred that a composition of the invention is in the form of a unit dose.

20 Unit dose presentation forms for oral administration may be tablets and capsules and may contain conventional excipients such as binding agents, for example syrup, acacia, gelatin, sorbitol, tragacanth, or polyvinylpyrrolidone; fillers, for example lactose, sugar, maize-starch, calcium phosphate, sorbitol or glycine; tableting lubricants, for example magnesium stearate; disintegrants, for example
25 starch, polyvinylpyrrolidone, sodium starch glycollate or microcrystalline cellulose; or pharmaceutically acceptable wetting agents such as sodium lauryl sulphate.

The solid oral compositions may be prepared by conventional methods of blending, filling or tableting. Repeated blending operations may be used to distribute the active agent throughout those compositions employing large quantities of fillers.
30 Such operations are of course conventional in the art. The tablets may be coated according to methods well known in normal pharmaceutical practice, in particular with an enteric coating.

Oral liquid preparations may be in the form of, for example, emulsions, syrups, or elixirs, or may be presented as a dry product for reconstitution with water
35 or other suitable vehicle before use. Such liquid preparations may contain conventional additives such as suspending agents, for example sorbitol, syrup, methyl cellulose, gelatin, hydroxyethylcellulose, carboxymethylcellulose, aluminium stearate gel, hydrogenated edible fats; emulsifying agents, for example lecithin, sorbitan

monooleate, or acacia; non-aqueous vehicles (which may include edible oils), for example almond oil, fractionated coconut oil, oily esters such as esters of glycerine, propylene glycol, or ethyl alcohol; preservatives, for example methyl or propyl p-hydroxybenzoate or sorbic acid; and if desired conventional flavouring or colouring agents.

For parenteral administration, fluid unit dosage forms are prepared utilizing the compound and a sterile vehicle, and, depending on the concentration used, can be either suspended or dissolved in the vehicle. In preparing solutions the compound can be dissolved in water for injection and filter sterilized before filling into a suitable vial or ampoule and sealing. Advantageously, adjuvants such as a local anaesthetic, a preservative and buffering agents can be dissolved in the vehicle. To enhance the stability, the composition can be frozen after filling into the vial and the water removed under vacuum. Parenteral suspensions are prepared in substantially the same manner, except that the Compound (I)s suspended in the vehicle instead of being dissolved, and sterilization cannot be accomplished by filtration. The compound can be sterilized by exposure to ethylene oxide before suspending in the sterile vehicle. Advantageously, a surfactant or wetting agent is included in the composition to facilitate uniform distribution of the compound.

Compositions may contain from 0.1% to 99% by weight, preferably from 10-60% by weight, of the active material, depending upon the method of administration.

Compositions may, if desired, be in the form of a pack accompanied by written or printed instructions for use.

The compositions are formulated according to conventional methods, such as those disclosed herein and in standard reference texts, for example the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) and Martindale The Extra Pharmacopoeia (London The Pharmaceutical Press) (for example see the 31st Edition page 341 and pages cited therein) and Harry's Cosmeticology (Leonard Hill Books).

The compositions are preferably in a unit dosage form in an amount appropriate for the relevant daily dosage.

Suitable dosages including unit dosages of the Compound of formula (I) comprise 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 mg of Compound (I).

In the treatments the two medicaments may be administered from 1 to 6 times a day, but most preferably 1 or 2 times per day.

Suitable dosages of insulin, including unit dosages, include those described or referred to in reference texts such as the British and US Pharmacopoeias, Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co.) and Martindale The

COMPOUND (I) COMPOSITIONS

A Concentrate Preparation

- 5 Approximately two thirds of the lactose monohydrate is passed through a suitable screen and blended with the milled maleate salt of Compound (I). Sodium starch glycollate, hydroxypropyl methylcellulose, microcrystalline cellulose and the remaining lactose are passed through a suitable screen and added to the mixture. Blending is then continued. The resulting mixture is then wet granulated with purified water. The wet granules are then screened, dried on a fluid bed drier and the dried granules are passed through a further screen and finally homogenised.
- 10

% COMPOSITION OF GRANULAR CONCENTRATE

15

Ingredient	Quantity (%)
Milled Compound (I) as maleate salt	13.25 (pure maleate salt)
Sodium Starch Glycollate	5.00
Hydroxypropyl Methylcellulose 2910	5.00
Microcrystalline Cellulose	20.0
Lactose Monohydrate, regular grade	to 100
Purified water	*

* Removed during processing.

20