

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C., 08 de Febrero de 2008

Abogado
CARLOS R OLARTE
Apoderado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-008178- -00007-0000

Fecha: 2008-03-27 14:02:44 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	03-008178
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	4220
	Folios	19

Patente de Invención	☐	Patente de Modelo de Utilidad	☐
----------------------	--------------------------	-------------------------------	--------------------------

Vía Nacional	☐
--------------	--------------------------

Vía PCT (fase nacional)	☐	Cap.I	☐	Cap. II	☐
-------------------------	--------------------------	-------	--------------------------	---------	--------------------------

No. Sol. Internacional	PCT/GB01/03515
Fecha de Presentación Internacional	03 de Agosto de 2001

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | |
|------|----------------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: <u>22</u> a <u>41</u> y <u>45</u> como se radicó inicialmente |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios <u>29</u> a <u>31</u> como se radicó inicialmente
Folios: <u>86</u> a <u>87</u> modificadas |
| 1.3. | <u>Dibujos</u> | Folios: <u>54</u> a <u>57</u> |
| 1.4. | <u>Prioridad:</u> | Folios: <u>1</u>
04 de Agosto de 2000, GB, 0019228.6 |
| 1.5. | <u>Respuesta del solicitante</u> | Folios: <u>80</u> a <u>84</u> |

2. Análisis de la Prioridad

- La fecha de prioridad del 04 de Agosto de 2000 y su correspondiente documento, fueron aceptados para el estudio de patentabilidad de acuerdo con el primer concepto técnico 01670

3. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: **“SALES DE TARTRATO DERIVADOS DE TIAZOLIDINODIONA”**- Título modificado antes **“COMPUESTOS FARMACÉUTICOS NOVEDOSOS”** (Ver folio 53)

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en la obtención de un compuesto novedoso D(-) tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, o un solvato del mismo, un procedimiento para preparar dicho compuesto, la composición farmacéutica y el uso de dicho compuesto.

Reivindicaciones 1– 7: Un compuesto

Reivindicación 8: Procedimiento de preparación

Reivindicación 9: Composición farmacéutica

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de compuestos derivados de tiazolidinodiona que posean buenas propiedades de flujo global para su uso a gran escala y estable para la profilaxis de las condiciones asociadas con diabetes mellitus, incluyendo el tratamiento de las condiciones tales como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y diabetes gestacional.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una sal D(-)tartrato del compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino) etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, derivado de tiazolidinodiona.

- **Clasificación Internacional de Patentes (IPC):** A61K31/4439, C07D417/12, A61K31/4427, C07D417/00, A61K31/44

4. De la solicitud de Patente (según el caso)

4.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

- El solicitante **no anexa datos comparativos** de las ventajas técnicas y el efecto inesperado en las propiedades de flujo, rendimiento y estabilidad **frente a los compuestos reportados en el estado de la técnica** tales como **las sales de maleato y las sales de tartrato y sus correspondientes isómeros** que demuestren el salto tecnológico alcanzado y su efecto inesperado en las condiciones asociadas con diabetes mellitus, incluyendo el tratamiento de las condiciones tales como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y diabetes gestacional.

4.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)

- Las reivindicaciones 3 se encuentra de forma que puede proveer más de un espectro diferente: infrarrojo, RAMAN, difracción de rayos X para el mismo compuesto, el solicitante debe ser claro y preciso al respecto.

5. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

- Fecha de presentación de la solicitud prioritaria: 04 de Agosto de 2000

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 04/08/2000 se encontraron los siguientes documentos del estado de la técnica relacionados, que pueden afectar la patentabilidad del objeto de la presente solicitud:

N°	Documento	Título	Fecha de publicación
D1	5,910,592	"Substituted thiazolidinedione derivatives"	08/06/1999

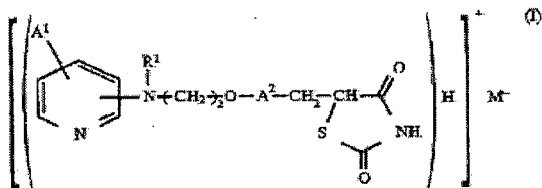
6. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

6.1. Novedad (artículo 16 D486)

Compuesto D(-)tartrato del compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2- piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona o su solvato.

La solicitud presentada en la reivindicación 1 se refiere a un compuesto D(-) tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, o un solvato del mismo, el cual comprende un ión tartrato (-) proveniente de un ácido orgánico y un ión (+) correspondiente a 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, útiles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II.

D1 enseña previamente compuestos derivados de **tiazolidindiona** sustituidas o su forma **tautomérica** o su **solvato** farmacéuticamente aceptables, útiles para **hiperglicemia** de fórmula I (Ver resumen):



Al realizar los reemplazos siguientes en la molécula correspondiente al ión (+) donde A¹ es hidrógeno, R¹ es un grupo alquilo (metilo) y A² es un anillo de benceno, la estructura final corresponde al compuesto **5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona** de la solicitud presentada (Ver resumen)

En el documento D1, M⁽⁻⁾ corresponde al ión de un ácido farmacéuticamente aceptable con un pKa en el rango entre 0.1 y 4.5 Los ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen los ácidos minerales, como los ácidos bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, ácidos orgánicos como el metanosulfónico, tartárico y maleato, **especialmente tartárico** y maleico. (Ver columna 1, líneas 66-67 y columna 2, líneas 1-10)

D1 enseña que **los compuestos de fórmula I son sales** y se extiende la invención a todas las formas de dichas sales incluyendo aquellas provistas por la asociación del hidrógeno con todas las partes formadoras de sal de la molécula y especialmente las provistas por asociación con el nitrógeno del anillo de la piridina (Ver columna 2, líneas 53-57)

D1 enseña además que los compuestos de fórmula I pueden existir en una de varias formas tautoméricas, las cuales se encuentran incluidas por la invención, así mismo como sus **formas isoméricas y sus sales farmacéuticamente aceptables** de forma individual o las mezclas de los isómeros. (Ver columna 2, líneas 58-67)

Al realizar el reemplazo del ión M (-) encontramos el compuesto **5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona** como **tartrato**.

Al referirse el documento D1 a sus isómeros entonces encontramos los compuestos:

- **Tartrato D (-) de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona**
- **Tartrato L(+) de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona**
- **Tartrato DL de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona** y todas las posibles mezclas de isómeros.

La estabilidad de los compuestos reportados en el documento D1 puede ser determinado métodos analíticos cuantitativos convencionales: por ejemplo la estabilidad de los compuestos en forma sólida puede ser determinada ensayos de estabilidad acelerada como calorimetría de escaneo diferencial (DSC), análisis termo gravimétrico (TGA) y ensayo de isoterma a elevadas temperaturas incluyendo los ensayos de almacenamiento convencional en condiciones de temperatura y humedad sobre periodos conocidos de tiempo. El análisis cuantitativo contra los estándares apropiados de referencia, durante un periodo de tiempo permite la estabilidad del compuesto de ensayo a ser determinado.

Los compuestos referidos en D1, son significativamente más solubles en agua que la base libre correspondiente. Así un conveniente método para determinar la estabilidad de los compuestos en solución acuosa es utilizar el grado de precipitación de la base libre original de una solución acuosa del compuesto de ensayo en condiciones conocidas de temperatura y sobre periodos conocidos de tiempo. Los compuestos de fórmula I del documento D1 presentan buena estabilidad acuosa en agua, en particular los compuestos donde M- representa **maleato o tartrato**. (Ver columna 4, líneas 1-26)

Por lo tanto el documento D1 divulgaba previamente las ventajas técnicas de las sales de tartrato, en cuanto a su estabilidad; comparativamente con las sales de maleato.

Procedimiento de preparación

En la solicitud presentada el procedimiento de preparación se caracteriza porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona compuesto (I) o una sal del mismo de preferencia dispersado o disuelto en un solvente adecuado, se hace reaccionar con una fuente de ión D(-) tartrato y después si se requiere, se prepara un solvato de D(-) tartrato. El solvente es un alcohol (etanol) o un hidrocarburo como tolueno, acetona, acetato de etilo, diclorometano, agua, ácido acético

La fuente del ión es el ácido D(-) tartárico o una sal soluble como D(-) tartrato de amonio o de una amina como etilamina o dietilamina

La concentración del compuesto I es 2-25% 5-20% y del ácido tartárico es de 5-130%P/V y se realiza a temperatura ambiente o de reflujo con posterior cristalización en etanol o propan-2-ol (Ver folios 25 y 26-Descripción)

En D1 se divulgaba previamente el procedimiento de preparación del compuesto de fórmula (I) donde la reacción se realiza entre el compuesto de fórmula (I) y la fuente del contraión M^+ , adecuadamente en cantidades equimolares aproximadamente, usando un ligero exceso de la fuente del contraión M^+ en un solvente, generalmente alcohólico C_{1-4} como etanol a cualquier temperatura, generalmente a temperatura elevada por ejemplo a reflujo del solvente y posterior cristalización. Los solvatos son preparados usando los procedimientos químicos convencionales (Ver columna 3 líneas 45-58)

Conforme a lo anteriormente descrito al hacer la comparación de D1 y la reivindicación 08 de la solicitud presentada, poseen los mismos elementos técnicos característicos en la preparación de la sal tartrato del compuesto, careciendo por lo tanto de novedad.

7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- El documento D1 revela compuestos de sales de tartrato de **forma específica** según columna 4, líneas 1-26 y sus ventajas en su estabilidad en soluciones acuosas.
- El solicitante se refiere al desarrollo de los polimorfos del compuesto de la invención. Es evidente para un experto en la materia la obtención de solvatos (seudopolimorfos) a partir de la cristalización de los compuestos de la solicitud presentada.
- La formación de polimorfos es evidente para estos compuestos debido a sus carbonos asimétricos y la presencia de grupos que forman puentes de hidrógeno. No anexa resultados que soporten ni caractericen el polimorfo demostrando su efecto inesperado ni sus ventajas técnicas en cuanto a sus propiedades fisicoquímicas y de actividad biológica. (Ver documento anexo)
- La sal tartrato a elegir de acuerdo con el documento D1 es fácilmente seleccionado por el experto en la materia pues estos compuestos poseen sus isómeros ya conocidos en el campo de la química orgánica tales como D(-), L(+) y DL (Ver documento anexo)
- El solicitante afirma que el compuesto tiene un alto punto de ebullición en el numeral iv), posteriormente se refiere a su punto de fusión, el solicitante debe ser claro en las propiedades físicas ventajosas del compuesto. Al hablar de punto de ebullición nos podemos estar refiriendo a compuestos líquidos o sólidos que alcanzan su punto de ebullición de acuerdo con las metodologías conocidas por el experto en la materia.
- El solicitante compara con la sal meso tartrato (ópticamente inactivo) su punto de fusión, siendo evidente para un experto en la materia este resultado, pues parte de un ácido meso tartárico de menor punto de fusión y menor solubilidad en agua. (Ver documento anexo)
- El solicitante debe realizar la comparación con su compuesto L(+) que demuestre su efecto significativo y superior frente a su isómero D(-) y las sales de maleato del compuesto derivado de tiazolidindiona en las condiciones de diabetes mellitus, incluyendo el tratamiento de las condiciones tales como resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y diabetes gestacional.

8. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	US 5,910,592	1-9	Novedad

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
28 MAR. 2008

CONCEPTO TÉCNICO No.0316	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
---------------------------------	--

10095