

**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- -00009-0000

Fecha: 2009-02-26 12:43:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

2268

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. Descripción: Folios: 22 a 41 y 45 como se radicó inicialmente
- 1.2. Reivindicaciones: Folios 29 a 31 como se radicó inicialmente
Folios 86 a 87 modificadas
Folios 115 a 116 modificadas
- 1.3. Dibujos: Folios: 54 a 57
- 1.4. Prioridad: Folios: 1
04 Agosto de 2000, GB, 0019228.6
- 1.5. Respuesta del solicitante Folios: 80 a 84
Folios: 107 a 113

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: 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. 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. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- La estructura química y la sal de tartrato del compuesto no es nueva, y ya se encontraba previamente divulgada en el estado de la técnica como tal. El solicitante se refiere a la forma D(-) la cual es una propiedad intrínseca de la sal, obtenida por los métodos de control rutinarios y sin emplear habilidad inventiva.
- El documento **D1** revela compuestos de sales de tartrato de **forma específica** según columna 3, línea 42 y columna 4, líneas 1-26 (Ver línea 21).
- 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 de acuerdo con su estructura química.(Ver Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, Alfred Martin, columnas 1 y 2 , páginas 33-35)
- 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-Concepto técnico 0316)

- 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-Concepto técnico 0316)
- El solicitante compara la sal tartrato de la solicitud presentada 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-Concepto técnico 0316)
- 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.
- La obtención de polimorfos corresponde a una tarea rutinaria y de hecho obligatoria en el sector químico farmacéutico, sin que la invención reivindicada se aparte o supere tales principios generales y usuales de manejo elemental.

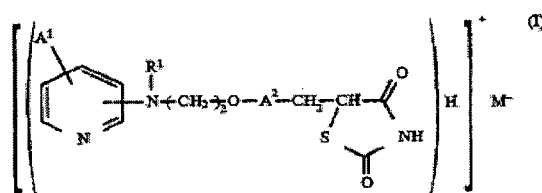
7. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

7.1 Nivel inventivo (artículo 18 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 A^1 es hidrógeno, R^1 es un grupo alquilo (metilo) y A^2 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 por medio de métodos analíticos cuantitativos convencionales: por ejemplo la estabilidad de los compuestos en forma sólida puede ser determinada mediante ensayos de estabilidad acelerada como calorimetría de escaneo diferencial (DSC), análisis termo gravimétrico (TGA) y ensayo de isotermas 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)

El documento **D1** divulgaba previamente las sales de tartrato y maleato y sus solvatos. El solicitante se refiere a la forma D(-) la cual es una propiedad intrínseca de la sal, obtenida por los métodos de control rutinarios y sin emplear habilidad inventiva, careciendo de por lo tanto de nivel inventivo.

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	Nivel inventivo

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.



DORIS ELENA POLO CÓRDOBA
Jefe de División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
27 FEB. 2009

CONCEPTO TÉCNICO No.06124	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202070
----------------------------------	--