



Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Ref: Expediente No. 03.008.180

Solicitud de patente de invención titulada:

“SALES DE TARTRATO DERIVADOS DE TIAZOLIDINDIONA”.

Solicitante: SMITHKLINE BEECHAM P.L.C.

Nuestra Ref.: P2003/000014

RESPUESTA AL OFICIO No. 13292, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 395,
DE FECHA 26 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 y con el ánimo de brindar mayor claridad a la presente solicitud, me permito adjuntar un Capítulo Reivindicatorio Modificado que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud. En el Capítulo Reivindicatorio Modificado se incluyeron los espectros XRD, IR, Raman y ¹³C RMN que caracterizan la presente invención y se eliminaron las antiguas Reivindicaciones 5 a 7 y 10 a 11

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial.

2. a- El Examinador señala que las Reivindicaciones 2 a 3 no son claras ni concisas porque caracterizan el compuesto reclamado mediante un patrón de difracción de rayos X, un espectro infrarrojo y un espectro Raman, más no por su estructura ni nombre químico.

b- En respuesta a lo anterior debemos anotar que el objeto de la presente invención no es la molécula (5-[4-2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4diona) en sí misma, sino su sal L(+) tartrato y los cristales específicos caracterizados mediante los patrones de Difracción de Rayos X (DRX), infrarrojo (IR), Raman y ¹³CRMN definidos en la Reivindicación 3. Cabe mencionar que las anteriores técnicas analíticas son bien conocidas en el estado del arte y son usadas comúnmente para caracterizar polimorfos de manera inequívoca, mediante la definición de su red cristalina. Así, una persona versada en el arte sabría cómo aplicar dichas técnicas para determinar si un polimorfo está cubierto por las reivindicaciones o no.

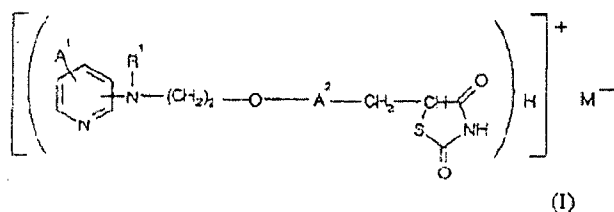
3. a- Por otra parte, el Examinador objeta la claridad de las reivindicaciones en tanto que las mismas hacen referencia a figuras y tablas en la descripción.

b- Para superar esta objeción, el Capítulo Reivindicatorio Modificado no hace referencia a la descripción. Las nuevas reivindicaciones ahora incorporan todos los elementos que caracterizan el objeto reivindicado.

4. a- El Examinador establece que las Reivindicaciones 10 y 11 se refieren a usos, por lo que no serían patentables.

b- Considero superada la anterior objeción, en tanto que las Reivindicaciones 10 y 11 fueron eliminadas del Capítulo Reivindicatorio Modificado.

5. a- El Examinador argumenta que la patente WO94/05659 (D1) afecta la novedad de la presente solicitud, puesto que D1 previamente divulgó compuestos derivados de tiazolidindionas de Fórmula (I)



la cual comprende el compuesto 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona, donde el ión (M-) corresponde a 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, y los ácidos orgánicos, como el metanosulfónico, tartárico y maleato, especialmente tartárico y maleico. Por lo tanto, el Examinador concluye que la presente invención carece de novedad.

b- i) En primer lugar, deseo subrayar que el solicitante de la presente solicitud reconoce la existencia de D1 y su cercanía con la invención desarrollada. De hecho, la Descripción de la invención cita a D1 como arte previo relevante (ver página 1, líneas 13 a 17).

ii) Ahora bien, D1 reveló sales de adición ácida de derivados de tiazolidinonas sustituidas de Fórmula I, donde los ácidos formadores de sales (página 4, líneas 14-16) incluyen ácidos minerales como los ácidos bromhídrico, clorhídrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos como los ácidos metanosulfónico, tartárico y maléico. Sin embargo, D1 no revela de manera específica sales tartrato de ninguno de los compuestos de Fórmula I. De hecho, la única referencia específica incluida en D1 a sales de los compuestos de Fórmula I, es a sales del ácido maléico en los Ejemplos 1 y 2. Adicionalmente, nada en D1 enseña o siquiera sugiere que la sal tartrato podría cristalizar en las formas polimórficas específicas de las Reivindicaciones 2 y 3.

Es importante recordar que el Manual Andino de Patentes establece que objeciones de novedad válidas deben basarse en referencias del arte previo que revelen explícitamente la invención, incluyendo todas sus características, aún las más banales.¹ Así las cosas, es claro D1 no afecta la novedad de la presente invención, ya que allí no se revela de manera explícita la sal tartrato L(+) del compuesto 5-[4-2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4diona), sus solvatos, ni los polimorfos de dicho compuesto desarrollados en la presente invención.

iii) D1 se refiere como compuesto preferido de Fórmula I a la sal del ácido maléico del compuesto D(-)-5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-

¹ Manual Andino de Patentes. Sección 9.4.

4

diona (en la página 3, líneas 7-8). Así entonces, no hay razón alguna para que una persona medianamente versada en la materia desatienda dicha enseñanza directa y seleccione una sal diferente de dicho compuesto en lugar de la sal maléica enseñada y sugerida por D1.

En gracia de discusión, aún si por alguna razón no evidente a partir de D1 una persona medianamente versada en la materia decidiera utilizar la sal tartrato, no hay enseñanza alguna en

el arte previo que indique qué configuración de sal tartrato elegir, o aún menos, que deba elegirse la sal tartrato específicamente.

Como lo reconoce toda persona medianamente versada en la materia, el ácido tartárico exhibe el fenómeno de estereoisomerismo y por lo tanto, existe en diferentes formas isoméricas, que de manera correspondiente dan origen a diferentes sales tartrato del compuesto de interés.

Específicamente, el ácido tartárico puede existir como: ácido D-tartárico, que es ópticamente activo y levorotatorio; ácido L-tartárico, que es también ópticamente activo pero dextrogirotatorio; mezcla racémica de ácido DL-tartárico, que no es ópticamente activo; y ácido meso-tartárico, que tampoco es ópticamente activo debido a que los centros quirales se compensan internamente. Por lo tanto, es claro que las sales del ácido tartárico del compuesto D(-)-5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona formadas con las diversas especies de ácido tartárico tendrán diferentes propiedades.

iv) En este punto deseo resaltar que la sal específica reivindicada en la presente invención despliega una combinación de propiedades que la hacen particularmente ventajosa para su procesamiento y producción a gran escala en la industria farmacéutica.

- En primer lugar, la sal tartrato L(+) de la presente invención ventajosamente tiene un alto punto de fusión. Un alto punto de fusión es deseable en operaciones de procesamiento farmacéutico a gran escala, debido a que esto permite la utilización de altas temperaturas de secado. D1 no presenta datos de punto de fusión para ninguna sal tartrato, sea del 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona u otro compuesto de Fórmula I. Sin embargo, se ha determinado experimentalmente que el punto de fusión de la sal L(+)tartrato reivindicada es sorprendentemente mayor que el punto de fusión de la sal tartrato-meso correspondiente. Específicamente, el punto de fusión de la sal L(+)tartrato reivindicada se ha determinado en **182.1°C** y su T_{onset}

5

determinado por calorimetría de barrido diferencial en un recipiente cerrado es de 187°C. Estas cifras comparadas con el punto de fusión de 149 a 155°C y un T_{onset} de 146°C de la sal tartrato-meso,² evidencian la superioridad del compuesto de la presente invención en cuanto al punto de fusión y por lo tanto, su conveniencia para el procesamiento farmacéutico a gran escala, que de ninguna manera hubiera podido preverse a partir de D1.

- En segundo lugar, la sal L(+) tartrato de la presente invención tiene muy buenas propiedades de flujo en volumen, lo que la hace particularmente adecuada para su preparación y manejo en grandes volúmenes. Un índice de Hausner bajo es un indicador de buenas propiedades de flujo (ver página 7, líneas 11 a 13). El valor del índice de Hausner, que es un término aceptado en el arte, es la relación entre la densidad del material a su volumen natural y la densidad del material compactado, que puede ser determinado mediante técnicas usuales. Así, el término “buenas propiedades de flujo” se caracteriza adecuadamente por compuestos que tienen un índice de Hausner menor o igual que 1.5, especialmente menor o igual que 1.25. En D1 no se revela ningún valor de índice de Hausner, para alguna sal tartrato, sea del 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil) amino)etoxi]bencil]tiazolidino-2,4-diona u otro compuesto de Fórmula I. Sin embargo, se determinó experimentalmente que la sal L (+)-tartrato de la presente invención tiene un índice de Hausner de 1.2 que resulta de especial utilidad. Este valor particularmente bajo y ventajoso contrasta con el valor del índice de Hausner de la sal tartrato-DL correspondiente, que se determinó en 3.2. La superioridad de las propiedades de flujo en volumen de la sal-L(+)-tartrato de la presente invención, y por lo tanto, los beneficios para su manejo a gran escala para su procesamiento farmacéutico, no hubieran podido de ninguna manera predecirse a partir de D1.

4. Finalmente, deseo anotar que para el concepto inventivo comprendido en la presente solicitud, ha sido otorgado hasta el momento, el privilegio de patente por parte de las Oficinas de Patentes en Europa, Eurasia, Ucrania, Noruega y Nueva Zelanda.

² Datos obtenidos de la solicitud WO02/12233, página 10.

6

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 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.³

5. 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 correspondiente a la tasa de modificación.

³ Manual Andino de Patentes. Sección 7.3.

7

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 16,726
FECHA : FEBRERO 26 DE 2008

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
GE RAISBECK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1483223	26/02/2008	4,404,000.00

***** CONCEPTO *****

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

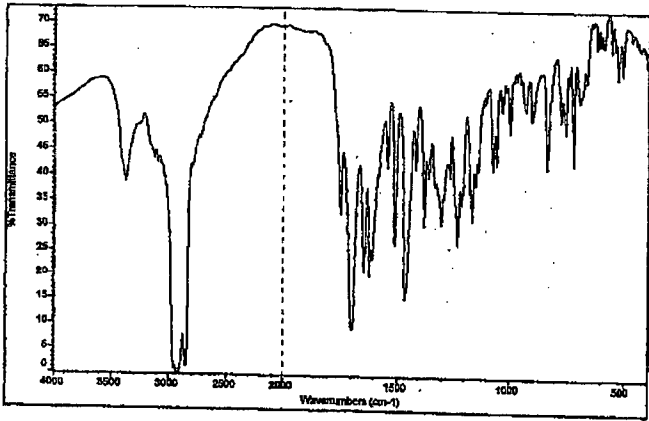
SON: CIENTO TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

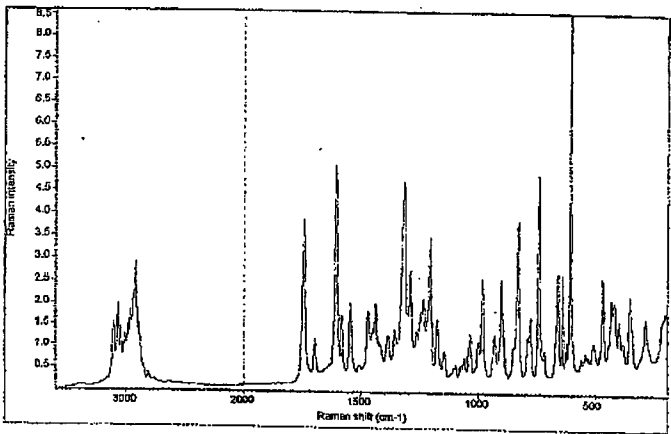
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

1. La sal L(+) tartrato del compuesto 5-[4-[2(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, o un solvato de la misma.
2. La sal L(+) tartrato de conformidad con la Reivindicación 1, caracterizada porque provee: (i) un espectro infrarrojo;

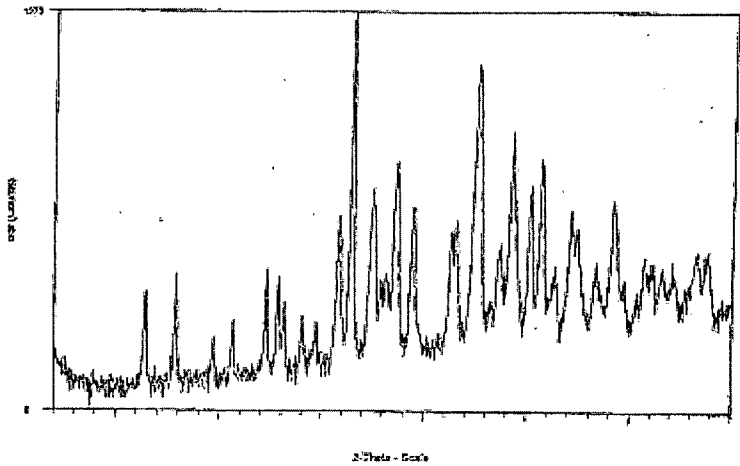


ii) un espectro Raman;

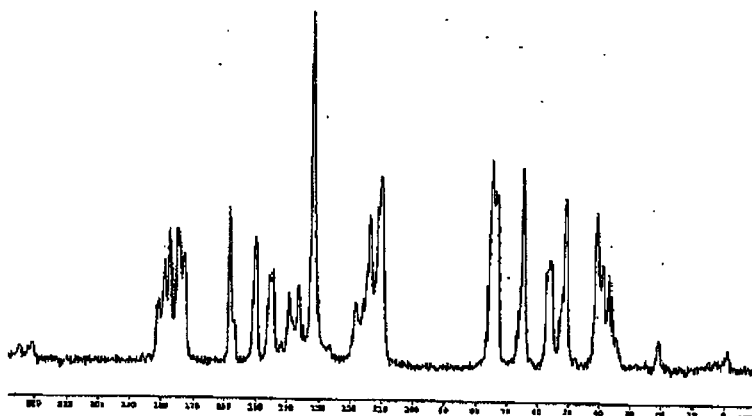


(iii) un patrón de difracción de polvo por rayos X (XRPD);

Angulo	Intensidad Rel.
26.1	5.8
6.4	11.8
7.8	3.3
9.7	5
10.6	12.5
12.2	11.3
12.6	7.4
13.1	5.8
14.0	6
14.7	24.4
15.6	100
16.6	31.5
17.5	19.8
17.9	11.8
18.2	39.7
18.6	20.4
18.4	20.4
21.3	26.2
21.8	76.8
22.6	7.6
23.3	16.7
23.7	46.5
24.3	32.8
25.2	40.5
26.4	11.9
27.2	24.8
27.4	21.3
28.3	13.3
28.2	28
28.7	10.3
30.4	9
30.7	14.9
31.1	13.7
31.6	12.9



(iv) un espectro de ^{13}C RMN en estado sólido



3. La sal tartrato L(+) de conformidad con a Reivindicación 1, caracterizada además porque provee dos o más de: (i) el espectro infrarrojo; (ii) el espectro Raman; (iii) el patrón de difracción de polvo por rayos X (XRPD); o (iv) el espectro de ^{13}C RMN definidos en la Reivindicación 2.

4. La sal tartrato L(+) de conformidad con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en forma purificada.

5. Un procedimiento para preparar el L(+) tartrato de 5-[4-[2(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, caracterizado porque el compuesto 5-[4-[2(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona se hace reaccionar con una fuente de ion de L(+)tartrato y posteriormente, si se requiere, se prepara un solvato del L(+)Tartrato resultante; y se recupera el L(+)Tartrato o un solvato del mismo.

6. Una composición farmacéutica que comprende L(+)tartrato de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona o un solvato del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Where appropriate the isomeric forms of the compounds of formula (I) and the pharmaceutically acceptable salts thereof may be prepared as individual isomers using conventional chemical procedures.

The stability of the compounds of the invention may be determined using
5 conventional quantitative analytical methods: For example the stability of the compounds in the solid form may be determined by using accelerated stability tests such as differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetric analysis (TGA) and isothermal testing at elevated temperatures including conventional storage tests wherein the test compounds are stored under controlled conditions of temperature and
10 humidity over known periods of time. Quantitative analysis of the test compounds, against appropriate reference standards before, during and after the storage period allows the stability of the test compound to be determined.

As stated the compounds of the invention are significantly more soluble in water than the corresponding free base. Thus a convenient method for determining
15 the stability of the compounds of the invention in aqueous solution involves determining the degree of precipitation of the parent free base from an aqueous solution of the test compound at known conditions of temperature and over known periods of time. We have found that the compounds of formula (I) show good aqueous stability. In particular the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents
20 maleate or tartrate are particularly stable in aqueous solution. Most surprisingly, the compounds of formula (I) wherein M⁻ represents a maleate ion, HOOC.CH=CH.COO⁻, were found to be particularly stable in aqueous solution.

The quantitative analysis of the test compounds in the above mentioned tests may be carried out using conventional methods, generally chromatographic methods
25 such as high pressure liquid chromatography.

As mentioned above the compounds of the invention are indicated as having useful therapeutic properties:

The present invention accordingly provides a compound of formula (I), and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use as an active therapeutic
30 substance.

Thus the present invention provides a compound of formula (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment of and/or prophylaxis of hyperglycaemia.

In a further aspect the present invention also provides a compound of formula
35 (I), or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate thereof, for use in the treatment and/or prophylaxis of hyperlipidaemia.

As indicated hereinbefore the present invention also provides a compound of formula (I) or a tautomeric form thereof and/or a pharmaceutically acceptable solvate