Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPER. INDUST. Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-2898

54. **TITULO** POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/19 // 31/13

71. **SOLICITANTE** KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO NAGANO, JAPON

74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 20 DE ENERO DEL 2.000

202037

(FORMA P 10)

Organizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPER. INDUST. Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. **EXPEDIENTE No.** 00-2898

54. **TITULO** POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** A61K 31/19 // 31/13

71. **SOLICITANTE** KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

DOMICILIO NAGANO, JAPON

74. **APODERADO** HUMBERTO RUBIO CAMACHO

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 20 DE ENERO DEL 2.000

202037

(FORMA P 10)

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD DE PATENTE DE 1

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002898 00000000 Folios: 19
Fecha (AMD): 2000-01-20 11:56:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

00 2898

DATOS DEL

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social: KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

No. de Identificación:

Representante Legal (Persona Jurídica):

País de Domicilio: JAPON

Departamento o Estado:

Dirección: 19-48, Yoshino, Matsumoto-shi.

Ciudad: NAGANO Teléfono:

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre: Humberto RUBIO CAMACHO

Dirección y Domicilio: Carrera 7 No. 74 - 64, Oficina 506

Ciudad: Santafé de Bogotá, D.C. Teléfono: 3 13 24 08

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es): Michio TODA; Tetsuro TAMAI; Nobuyuki TANAKA; Kiyoshi KASAI; Junichi SONEHARA; Eiji TSURU.

ntificación

ón: JAPON

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

ención: POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO.

IVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☐
DE PARIS. Art. 4

APON (32) Fecha: 21 de enero, 1.999 ✓ (31) No. Solicitud: Hei. 11-13639 ✓

a los ☐ 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

ON INTERNACIONAL

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a un polimorfo cristalino del ácido 2-(4-(2-(((1S, 2R) -2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-metiletil)amino)etil)fenoxi)acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: 2θ± 0,1º) a 10,8, 19,1 19,3 19,8 20,6 y 27,0º en el patrón de difracción de rayos X del polvo, que tiene ponentes efectos estimulantes de los β2- y β3- adrenoceptores y que es útil como agente para alivir el dolor y para promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis. el polimorfo cristalino puede ser preparado hidrolizado 2-(4-(2-(((1S, 2R) -2-hidroxi -2-(4-hidroxifenil) -1-metiletil) amino)etil)fenoxi)acetato fosfato de etilo con hidróxido de sodio, añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico a 40ºC y más, recogiendo el ácido 2-(4-(2-(((1S, 2R) -2-hidroxi -2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil)amino)etil)fenoxi)acético resultante por filtración, añadiendo un solvente mixto de agua y metanol o metanol al sólido húmedo y agitando la suspensión a una temperatura de desde 40ºC hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos a varias horas.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica	☐
Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC	X
*** Protocolo No. 18668 de 15 de septiembre de 1.998**	
Recibo de la tasa respectiva	X
Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación	☐
Si se reivindica prioridad Andina:	
Copia de la primera solicitud	☐
Traducción oficial	☐
Si se reivindica prioridad Unionista:	
Copia certificada de la primera solicitud:	☐
Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior	
Traducción simple	☐
Capítulo descriptivo	☐
Dibujos, planos necesarios	
Capítulo reivindicatorio	
Tarjeta archivo propietarios según formato	
Tarjeta archivo temático según formato	
Extracto para publicación según formato	
Arte final 12 x 12 cms Y 6x6 cms	
Otros Documentos	

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE Humberto RUBIO CAMACHO **CC.** 17'192.062 de Bogotá

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRO PATENTE DE INVENCION: POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002898 00000000 Folios: 19
Fecha (AMD): 2000-01-20 11:56:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 00 - 2,850
FECHA : ENERO 12 DE 2000

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PCC	VR. PAGO
HUMBERTO ALBIO CAMACHO	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	717548	12/01/2000	2,196,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	REGISTRO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	5000-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	55,000.00
		TOTAL : $	55,000.00

SON: CINCUENTA Y CINCO MIL PESOS

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
PAGADURIA

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

REGISTRO PATENTE DE INVENCION: POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002698 00000000 Folios: 19
Fecha (AMD): 2000-01-20 11:56:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 99 - 62,365
FECHA : NOVIEMBRE 12 DE 1999

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
TINIKE STOL	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00024-9	747528	12/11/1999	3,124,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	553,000.00
		TOTAL :	$ 553,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE NO. _____

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

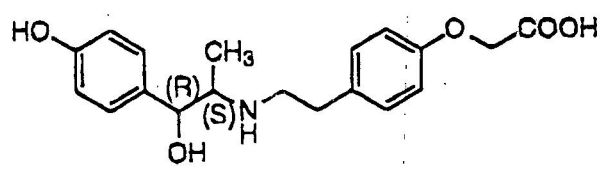
DESCRIPCIÓN

POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ÁCIDO AMINOETILFENOXIACÉTICO

Campo técnico

La presente invención se relaciona con un nuevo polimorfo cristalino de un derivado del ácido aminoetilfenoxiacético que es útil como medicamento.

Más concretamente, la presente invención se relaciona con un polimorfo cristalino (forma cristalina α) de un derivado del ácido aminoetilfenoxiacético representado por la fórmula:



(nombre químico: ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxiacético), que tiene potentes efectos estimulantes de los β_2- y β_3-adrenoceptores y es útil como agente para aliviar el dolor y promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis.

Técnica anterior

El ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético es un compuesto nuevo y no está descrito en ninguna literatura. Por lo tanto, no se conocen en absoluto sus propiedades físicas y sus actividades farmacológicas.

Los inventores de la presente invención investigaron las propiedades del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético. Se vio que es difícil obtener este compuesto con una calidad uniforme, ya que el compuesto tiene varios polimorfos cristalinos y la clase y la proporción varían dependiendo de las diferencias en cuanto al método

y a las condiciones de preparación.

En un compuesto que tiene polimorfos cristalinos, cada polimorfo cristalino generalmente difiere en varias propiedades. Incluso si los compuestos son iguales entre sí en cuanto a su estructura química, hay casos en que sus efectos son bastante diferentes. Especialmente, se sabe que dichos compuestos muestran solubilidad, velocidad de solubilidad y estabilidad diferentes en los medicamentos. Es decir, que, en el caso de que se utilice el mismo compuesto , se considera que éste no puede conseguir los efectos deseados, dependiendo de la diferencia en cuanto a los polimorfos cristalinos. Por otra parte, también se considera que los efectos inesperados dan lugar a un caso accidental. En consecuencia, se necesita disponer de un compuesto de calidad uniforme con objeto de que exhiba efectos continuamente constantes. Por lo tanto, cuando se usa un compuesto que tiene polimorfos cristalinos como medicamento, es necesario disponer de forma estable de un compuesto cristalino establecido para conseguir la calidad uniforme y los efectos constantes que serían necesarios como medicamento. Además, se desea un polimorfo cristalino estable que pueda mantener la misma calidad en almacenamiento.

El ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético tiene varios polimorfos cristalinos. Algunos polimorfos cristalinos serían mezclados dependiendo de los métodos de preparación. Más aún, es difícil mantener uniforme la calidad del polimorfo cristalino preparado, ya que su forma variaría dependiendo de un ambiente externo en almacenamiento. Así, se desea con ansiedad encontrar un polimorfo cristalino estable del compuesto anterior con objeto de mantener la calidad uniforme y los efectos constantes, que serían necesarios como medicamento y establecer un método de preparación de dicho polimorfo cristalino con-

tinua y constantemente.

Descripción de la Invención

La presente invención se relaciona con un polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X en polvo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenoxi]acético de la presente invención usando un monocromador. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

La Figura 2 es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un polimorfo cristalino (forma cristalina γ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético usando un monocromador. El eje de ordenas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

La Figura 3 es un patrón de difracción de rayos X del polvo de un polimorfo cristalino (forma cristalina δ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético usando un monocromador. El eje de ordenadas muestra la intensidad de difracción (kcps) y el eje de abscisas muestra el ángulo de difracción (2θ).

Mejor modo de poner en práctica de la Invención

Los inventores de la presente invención realizaron una extensa investigación sobre los polimorfos cristalinos del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-

hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético, el cual es útil como agente para aliviar el dolor y promover la eliminación de cálculos en urolitiasis. Como resultado, se vio que el polimorfo cristalino de la presente invención puede ser uniformemente preparado según el siguiente método y que el polimorfo cristalino de la presente invención tiene una excelente baja higroscopicidad y, por lo tanto, es extremadamente útil como medicamento, permitiendo así el cumplimiento de la presente invención.

La presente invención se relaciona con el polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]-amino]etil]fenoxi]acético, que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X en polvo.

El polimorfo cristalino de la presente invención puede ser preparado hidrolizando 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo con hidróxido de sodio, añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico a 40°C y más, recogiendo el ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético resultante por filtración, añadiendo un solvente mixto de agua y metanol (1:1 o más en volumen) o metanol al sólido húmedo y agitando la suspensión a 40°C hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos a varias horas. La temperatura y el tiempo de agitación son apropiadamente decididos dependiendo del volumen que haya de ser tratado y de la clase y volumen del solvente usado.

Como ejemplos de polimorfos cristalinos aparte del polimorfo cristalino de la presente invención, están el polimorfo cristalino (forma cristalina γ), que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 18,1, 19,7, 20,3, 21,2 y 22,4° y el polimor-

fo cristalino (forma cristalina δ), que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,2, 13,2, 17,6, 19,8 y 20,6° en el patrón de difracción de rayos X en polvo. Estos polimorfos cristalinos absorben fácilmente la humedad para convertirse en sus hidratos, mientras que el polimorfo cristalino (forma cristalina α) de la presente invención no absorbe humedad incluso si se deja reposar durante 10 días a humedades relativas del 51-93%. Así, el polimorfo cristalino de la presente invención tiene una excelente baja higroscopicidad y un buen almacenamiento. Además, el polimorfo cristalino de la presente invención muestra una solubilidad de 2,7 mg/ml en agua (37°C) y tiene una solubilidad más excelente que los 1,8 mg/ml de la forma cristalina δ. Por lo tanto, el polimorfo cristalino de la presente invención es favorable para la administración oral y tiene una eficacia favorable en la preparación de preparaciones líquidas, tales como inyecciones. Más aún, el polimorfo cristalino de la presente invención muestra una excelente absorción de fármaco cuando se administra por vía oral.

La forma cristalina γ puede ser preparada disolviendo ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético en una solución acuosa de hidróxido de sodio, neutralizando la solución con ácido clorhídrico bajo refrigeración con hielo, recogiendo los cristales resultantes por filtración y secando a 40-60°C durante varias horas a presión reducida. La forma cristalina δ puede ser preparada disolviendo ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético en agua y metanol (aproximadamente 7:3 en volumen), concentrando la solución a presión reducida con cuidado de evitar la alta temperatura, recogiendo los cristales resultantes por filtración y secando a 40-60°C durante aproximadamente 10-20 horas a presión reducida.

La presente invención es además ilustrada con más detalle por medio de los siguientes Ejemplos de Referencia, Ejemplo, Ejemplos Comparativos y Ejemplos de Ensayo. Los puntos de fusión de los diversos polimorfos cristalinos fueron medidos por medio de un analizador termogravimétrico y térmico diferencial (TG/ATD), Thermo plus TG8120 (Rigaku), a una velocidad de calentamiento de 10°C/min, y fueron expresados como temperatura inicial extrapolada. Se examinó el patrón de difracción de rayos X del polvo de diversos polimorfos cristalinos usando un haz de rayos α CuK (1,541 Å) por medio de un analizador de difracción de rayos X, RINT1400 (Rigaku).

Ejemplo de Referencia 1

2-[4-(2-Hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo

A una solución de 4-(2-hidroxietil)fenol (5 g) en acetona (45 ml), se añadió carbonato de potasio anhidro (6,5 g) a temperatura ambiente y se agitó la mezcla durante 30 minutos. Se añadió bromoacetato de etilo (4,4 ml) por goteo a la mezcla de reacción a 40-45°C de temperatura interna y se agitó la mezcla a 40°C durante 8 horas. Después de filtrar los materiales insolubles, se concentró el filtrado a presión reducida. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: hexano/acetato de etilo) para dar 2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo (5,8 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J=7,1Hz), 2,32 (1H, amplio), 2,76 (2H, t, J=5,8Hz), 3,84 (2H, m), 4,24 (2H, c, J=7,1Hz), 4,57 (2H, s), 6,88 (2H, d, J=7,8Hz), 7,12 (2H, d, J=7,8Hz).

Ejemplo de Referencia 2

2-[4-(2-Metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo

A una solución de 2-[4-(2-hidroxietil)fenoxi]acetato de etilo (7,3 g) en acetato de etilo (22 ml), se añadió trietilamina (5,9 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno y se agitó la mezcla. Se

añadió cloruro de metanosulfonilo (2,8 ml) por goteo a la mezcla a 0-15°C de temperatura interna y se agitó la mezcla a temperatura interna durante 30 minutos. Después de añadir agua a la mezcla de reacción, se separó la capa acuosa y se extrajo con acetato de etilo. Se lavaron las capas orgánicas combinadas con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de eliminar el solvente a presión reducida, se añadieron acetato de etilo (8,6 ml) y 2-propanol (23 ml) al residuo y se calentó la mezcla para disolverla. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogieron los cristales resultantes por filtración para dar 2-[4-(2-metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo (7,2 g).

^{1}H-RMN ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29 (3H, t, J=7,1Hz), 2,84 (3H, s), 2,99 (2H, t, J=6,9Hz), 4,26 (2H, c, J=7,1Hz), 4,37 (2H, t, J=6,9Hz), 4,60 (2H, s), 6,87 (2H, d, J=8,7Hz), 7,15 (2H, d, J=8,7Hz).

Ejemplo de Referencia 3

2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-Hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo

Se agitó una mezcla de (1*R*,1*S*)-2-amino-1-(4-hidroxifenil)propan-1-ol (8,8 g), 2-[4-(2-metanosulfoniloxietil)fenoxi]acetato de etilo (15,9 g), diisopropilamina (11 ml) y *N*,*N*-dimetilacetamida (61 ml) a 75°C durante 3,5 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió un solvente mixto de acetato de etilo y tolueno (9/1) y agua a la mezcla de reacción. Se separó la capa acuosa y se extrajo con un solvente mixto de acetato de etilo y tolueno (9/1). Se lavaron las capas orgánicas combinadas con agua y una solución acuosa al 18% de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de eliminar el solvente a presión reducida, se añadió acetato de etilo (14 ml) y etanol (92 ml) al residuo y se añadió por goteo una

solución etanólica de ácido fosfórico al 16% (32 g) a la mezcla a temperatura ambiente con agitación. Se recogieron los cristales resultantes por filtración para dar 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo (12,4 g).

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ ppm: 0,89 (3H, d, J=6,6Hz), 1,23 (3H, t, J=7,1Hz), 2,80-3,15 (5H, m), 4,16 (2H, c, J=7,1Hz), 4,73 (2H, s), 4,92 (1H, s amplio), 6,71 (2H, d, J=8,6Hz), 6,85 (2H, d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6Hz), 7,16 (2H, d, J=8,6Hz), 7,92 (4H, amplio).

Ejemplo 1

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina α)

A 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo (62,0 g) se añadió una solución acuosa de 2 moles/L de hidróxido de sodio (393 ml) y se calentó la mezcla a 40°C de temperatura interna con agitación para disolverla. Se añadió por goteo una solución acuosa de 4 moles/L de ácido fosfórico (115 ml) a la solución a 40-46°C de temperatura interna. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, se recogieron los cristales resultantes por filtración y se lavaron con agua para obtener cristales blancos. Se calentaron los cristales resultantes suspendidos en un solvente mixto (200 ml) de agua y metanol (1/8) a reflujo durante 30 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se recogieron los cristales por filtración y se secaron a 40-50°C durante 3 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina α) (50,0 g).

Punto de fusión: 235,1°C (descomposición)

^{1}H-RMN (DMSO-d_6) δ ppm: 0,91 (3H, d, J=6,6Hz), 2,55-2,75 (2H, m), 2,90-3,05 (2H, m), 3,15-3,25 (1H, m), 4,25-4,40 (2H, m), 5,00-5,10 (1H, m), 6,65-6,80 (4H, m), 6,91 (2H,

d, J=8,6Hz), 7,13 (2H, d, J=8,6Hz), 9,40 (1H, amplio). Rotación específica: $[\alpha]_D^{25}$ = -10,0° (c=1,00, 1 mol/L de ácido clorhídrico).

En la Figura 1 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina α) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

Ejemplo Comparativo 1

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina γ)

Se disolvió ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]-acético (forma cristalina α) (1,4 g) en un solvente mixto de una solución acuosa de 1 mol/L de hidróxido de sodio (20 ml) y agua (125 ml) y se añadió 1 mol/L de ácido clorhídrico (20 ml) a la solución enfriando con hielo y con agitación. Después de agitar durante 30 minutos bajo refrigeración con hielo, se recogieron los cristales resultantes por filtración, se lavaron con agua y se secaron a 50°C durante 3 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina γ) (0,78 g).

Punto de fusión: 189,8°C (descomposición).

En la Figura 2 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina γ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

Ejemplo Comparativo 2

Ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina δ)

Se disolvió ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acé-

tico (forma cristalina α) (2,0 g) en un solvente mixto de metanol (30 ml) y agua (70 ml) con calentamiento. Después de enfriar a temperatura ambiente, se filtraron los materiales insolubles resultantes y se concentró el filtrado a presión reducida. Después de dejar reposar a temperatura ambiente durante 30 minutos, se recogieron los cristales resultantes por filtración y se secaron a 40°C durante 18 horas a presión reducida para dar ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético (forma cristalina δ) (1,8 g).
Punto de fusión: 236,3°C (descomposición).

En la Figura 3 se muestra un patrón de difracción de rayos X del polvo del polimorfo cristalino (forma cristalina δ) del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético.

Ejemplo de Ensayo 1

Efecto estimulante de los β_2-adrenoceptores

Se aislaron los úteros de ratas SD gestantes (día 21 de la gestación) y se hicieron preparaciones longitudinales de aproximadamente 15 mm de largo y aproximadamente 5 mm de ancho, libres de la placa basal. Se llevó a cabo el experimento según el método de Magnus. Se expuso a las preparaciones, con una tensión de 1 g, a la solución de Locke-Ringer mantenida a 37°C y se gasificó con una mezcla de un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbono. Se midieron isométricamente las contracciones espontáneas del miometrio con un transductor de fuerza-desplazamiento y se registraron por medio de un rectigrama. Se añadió acumulativamente ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético al baño Magnus cada 5 minutos. Se evaluó la eficacia del fármaco comparando la suma de las contracciones uterinas durante los 5 minutos posteriores a la adición del fármaco con la correspondiente a los 5 minu-

tos anteriores a la adición del fármaco, que fue expresada como el 100%. La concentración inhibitoria del fármaco del 50% (es decir, el valor de la CE_{50}) de este compuesto era $3,1 \times 10^{-8}$ M.

Ejemplo de Ensayo 2

Efecto estimulante de los β_3-adrenoceptores.

Se aislaron los uréteres de hurones machos (1.100-1.400 g de peso corporal) y se hicieron preparaciones longitudinales de aproximadamente 20 mm de longitud, libres del tejido conectivo. Se llevó a cabo el experimento según el método de Magnus. Se expuso a las preparaciones, con una tensión de 0,5 g, a la solución de Krebs-Henseleit mantenida a 37°C y se gasificó con una mezcla de un 95% de oxígeno y un 5% de dióxido de carbono. Las contracciones espontáneas de los uréteres fueron isométricamente medidas con un transductor de fuerza-desplazamiento y registradas por medio de un rectigrama. Se añadió acumulativamente ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético al baño Magnus cada 3 minutos. Se evaluó la eficacia del fármaco comparando la suma de las contracciones de los uréteres durante los 3 minutos siguientes a la adición del fármaco con la correspondiente a las producidas durante los 3 minutos anteriores a la adición del fármaco, la cual fue expresada como el 100%. La concentración inhibitoria del fármaco del 50% (es decir, el valor de la CE_{50}) de este compuesto era $1,4 \times 10^{-8}$ M.

REIVINDICACIONES

1. Un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: 2θ ± 0,1°) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X del polvo.

RESUMEN

La presente invención se refiere a un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1°$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0° en el patrón de difracción de rayos X del polvo, que tiene potentes efectos estimulantes de los β_2- y β_3-adrenoceptores y que es útil como agente para aliviar el dolor y para promover la eliminación de cálculos en la urolitiasis. El polimorfo cristalino puede ser preparado hidrolizando 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acetato fosfato de etilo con hidróxido de sodio, añadiendo una solución acuosa de ácido fosfórico a 40°C y más, recogiendo el ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético resultante por filtración, añadiendo un solvente mixto de agua y metanol o metanol al sólido húmedo y agitando la suspensión a una temperatura de desde 40°C hasta la temperatura de reflujo durante 30 minutos a varias horas.

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

(21) No.SOLICITUD: 00-2898

(22) FECHA DE PRESENTACIÓN: 2000-01-20

(30) PRIORIDAD: JAPONESA

(31) No.DE SOLICITUD: Hei. 11-13639

(32) FECHA DE PRESENTACIÓN: 21 de enero de 1.999

(33) PAÍS: JAPON

(51) INT.CL.: A61K 31/19 // 31/13

(71) SOLICITANTE: KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

(72) INVENTOR(ES): Michio TODA; Tetsuro TAMAI; Nobuyuki TANAKA; Kiyoshi KASAI; Junichi SONEHARA; Eiji TSURU.

(74) APODERADO: Humberto RUBIO CAMACHO

(54) TÍTULO: "POLIMORFO CRISTALINO DE DERIVADO DEL ACIDO AMINOETILFENOXIACETICO"

(57) RESUMEN:

Un polimorfo cristalino del ácido 2-[4-[2-[[(1*S*,2*R*)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]ami-no]etil]fenoxi]acético que tiene fuertes picos de difracción (ángulo de difracción: $2\theta \pm 0,1^{\circ}$) a 10,8, 19,1, 19,3, 19,8, 20,6 y 27,0º en el patrón de difracción de rayos X del polvo.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00002838 00000000 Folios: 19
Fecha (AMD): 2000-01-20 11:56:01
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 001 SOLICITUD
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

20

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN/TRÁMITE

Patente de Invención ☑ **Modelo de Utilidad** ☐

- ☑ Nombre e identificación del solicitante ☐
- ☑ Nombre e identificación del inventor ☐
- ☑ Título o nombre de la invención ☐
- ☑ Descripción ☐
- ☑ Reivindicaciones ☐
- ☑ Resumen ☐
- ☑ Comprobante de pago ☐

COMPLETA INCOMPLETA

Diseño Industrial ☐

- ☐ Nombre e identificación del solicitante
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador
- ☑ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse
- ☐ Representación gráfica
- ☐ Comprobante de pago

COMPLETA INCOMPLETA

FIRMA RESPONSABLE

Fecha _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO 21

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 0-2898

Fecha: 21 de enero del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 26 de agosto de 1998, del folio 100.109 al folio 100.114 del libro de Protocolo N° 348, obra el poder N° 18.668 conferido por KISSEI PHARMACEUTICAL Co. LTD.

domiciliado(a) en Nagano - Japón

al doctor HUMBERTO RUBIO CAMACHO y/o GABRIEL REINA ROMERO y/o TINEK STOL.

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los mismos.

Facultad para desistir y sustituir si.

Revisado.

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

22

430
SIN FECHA

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 0-2898

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI [x] **NO [ ]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).

SI [x] **NO [ ]** **EXTEMPORANEAMENTE [ ]** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI [ ] **NO [x]** **NO APLICABLE [ ]** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI [ ] **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

OBSERVACIONES JURIDICAS CONVENIO DE PARIS: En todo caso, deberá presentar copia certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, **en cualquier momento dentro del plazo de tres (3) meses,** contados a partir de la fecha de depósito de la solicitud posterior. La omisión de esta formalidad implicará la perdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI [ ] **NO [x]** Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI [ ] **NO [x]** Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C.,21 de enero del 2000

EXAMINADOR JURIDICO: Código 202002

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia

Folio 23

430
2000-03-14

DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

RADICACIÓN Nº 00-2848
CONCEPTO TÉCNICO Nº 460 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE PATENTES** A61K 31/19 // 31/13

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención:**

	SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
	SI ☒ NO ☐	Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
	SI ☒ NO ☐	Contiene el resumen con el objeto y finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
*	SI ☐ NO ☒	Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
	SI ☒ NO ☐	Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
	SI ☐ NO ☒	Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 del 94).
	SI ☒ NO ☐	Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
	SI ☒ NO ☐	Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
*	SI ☒ NO ☐	Contiene el extracto de acuerdo con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94.
	SI ☐ NO ☒	Contiene el arte final del dibujo característico de acuerdo con el literal c) del artículo 4 y el artículo 27 del Dto. 117 /94.
*	SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
*	SI ☒ NO ☐	Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C., Marzo 14/00

---------cód 202010---------
EXAMINADOR TÉCNICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
1° EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TÉCNICO N° 460

EXPEDIENTE N° 0-2898

IPC A61K 31/19 // 31/13

* En el título se debe precisar el derivado del ácido aminoetilfenoxiacético al cual se hace referencia; ya que en la solicitud se indica un compuesto específico. Por lo tanto el título resulta muy general y no permite precisar el objeto de la invención en forma clara.

Adjuntar las figuras a las cuales se hace referencia en el capítulo descriptivo de la solicitud (folio 6).

Adjuntar el arte final de la figura característica (estructura del ácido 2-[4-[2-[[(1S,2R)-2-hidroxi-2-(4-hidroxifenil)-1-metiletil]amino]etil]fenoxi]acético) en tamaño 6 cm X 6 cm y 12 cm X 12 cm.

* Al corregir el título debe anexarse nuevo extracto para publicación, nueva tarjeta para el archivo temático y nueva tarjeta para el archivo de propietario.

Santa Fe de Bogotá D.C., 14 de marzo de 2000

Examinador Técnico de Patentes
Q.F. Cód. 202010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

25

EXPEDIENTE 0-2898

AUTO 0116

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Humberto Rubio Camacho, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO TERCERO: Notificar por estado el presente auto, advirtiendo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE
Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 21 MAR 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 23 MAR 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI____ NO____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

Carrera 13 N° 27-00 Pisos 5° y 10°
Conmutador 334 1221-2-3-4
Fax 281 3125
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia