



Organizacion C3A Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

R

INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-28927

21 EXPEDIENTE No.

34 TITULO

NUEVO PRODUCTO FARMACEUTICO

UEVO TITULO: "NUEVO COMPUESTO ANTIDIABETICO CON
BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO"

53 CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/12 // 31/425
// 31/44

71 SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM PLC

DOMICILIO

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

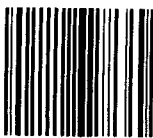
APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

19-04-2000

SS



00 28927

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM PLC

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

INGLATERRA

Departamento o Estado

MIDDLESEX

Dirección

NEW HORIZONS COURT

Ciudad

BRENTFORD

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO PODER No. 15.346

Nombre

GERMAN CASTILLO GRAU

Dirección y Domicilio

Carrera 13 No. 37-43, Piso 12

Ciudad

Santafé de Bogotá

Teléfono

285-7460

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor(es)

Paul David James Blackler-Robert Gordon Giles

Michael John Sasse

Stephen Moore

Identificación

Dirección

Tonbridge, Kent, Reino Unido-Tonbridge, Kent, Reino Unido

Tonbridge, Kent, Reino Unido-Tonbridge, Kent, Reino Unido

Ciudad

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

NUEVO PRODUCTO FARMACEUTICO

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

GRAN BRETAÑA

(32) Fecha

Abril 23, 1999

(31) No. Solicitud

9909471.6

GRAN BRETAÑA

Mayo 25, 1999

9912195.6

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses

a partir de la fecha de la presente solicitud

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 31/12 || 31/425 || 31/44

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

Una forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona (el polimorfo), que se caracteriza porque proporciona:

(i) un espectro del infrarrojo que contiene picos a 1752, 1546, 1154, 621 y 602 cm^{-1} ; y/o

(ii) un espectro de Raman que contiene picos a 1751, 1243 y 602 cm^{-1} ; y/o

(iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido que contiene picos a 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 y 175,0 ppm; y/o

(iv) una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que produce unos espacios reticulares calculados de

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 ☒

Recibo de la tasa respectiva ☒

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 INVENCIÓN Y DECLARO QUE LA INVENCIÓN ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 y 3,48 angstroms; un proceso para preparar este compuesto, una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, y el uso de dicho compuesto en medicina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00028927 00000003

Folios: 26

Fecha (AMD): 2000-04-19 13:54:17

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,120
FECHA : ABRIL 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ASTILLO GRAU Y ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00024-9	919257	5,100,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
		TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO 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

NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO

Esta invención trata de un nuevo producto farmacéutico, de un proceso para la preparación del producto farmacéutico, y del uso del producto farmacéutico en medicina.

5 Las solicitudes de patentes internacionales, con n° de publicación WO99/31093, WO99/31094 y WO99/31095, describen cada una diferentes hidratos del compuesto (I).

Ahora se ha descubierto que el compuesto (I) existe en una nueva forma polimórfica, que resulta particularmente
10 adecuada para la preparación a granel y la manipulación. La nueva forma puede prepararse mediante un proceso eficaz, barato y reproducible, particularmente adecuado para la preparación a gran escala.

La nueva forma polimórfica ("el polimorfo") también
15 posee propiedades farmacéuticas útiles, y en particular resulta indicado para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus, y con ciertas complicaciones de la misma.

Por consiguiente, la presente invención suministra una
20 forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, que se caracteriza porque:

(i) genera un espectro del infrarrojo que contiene picos a 1752, 1546, 1154, 621 y 602 cm^{-1} ; y/o

25 (ii) genera un espectro de Raman que contiene picos a 1751, 1243 y 602 cm^{-1} ; y/o

(iii) genera un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido que contiene picos a 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0
30 y 175,0 ppm; y/o

(iv) genera una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que produce unos espacios reticulares calculados de 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 y 3,48 angstroms.

35 En un aspecto favorecido, el polimorfo genera un espectro de infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura I.

En un aspecto favorecido, el polimorfo genera un

espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura II.

En un aspecto favorecido, el polimorfo genera un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura III y/o la tabla I.

En un aspecto favorecido, el polimorfo genera una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura IV y/o la tabla II.

La presente invención incluye el polimorfo aislado en forma pura, o cuando se encuentra mezclado con otros materiales, por ejemplo con las formas conocidas del compuesto I o cualquier otro material.

Por tanto, en un aspecto se suministra el polimorfo en forma aislada.

En otro aspecto, se suministra el polimorfo en forma pura.

En otro aspecto, se suministra el polimorfo en forma cristalina. La invención también suministra un proceso para preparar el polimorfo, que se caracteriza porque una disolución del compuesto (I) en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, preferiblemente en el intervalo desde 65°C a 70°C, por ejemplo 67,5°C, se enfría preferiblemente hasta alcanzar una temperatura en el intervalo desde 20°C a 25°C, de forma que se produce la cristalización del polimorfo. Preferiblemente, la disolución se filtra antes del enfriamiento. En el proceso que se acaba de mencionar, la disolución puede sembrarse con el polimorfo para inducir la cristalización, pero esto no resulta esencial.

Entonces, el polimorfo se recupera del etanol desnaturalizado. La disolución del compuesto (I) en el etanol desnaturalizado de forma conveniente se prepara mediante la disolución del compuesto (I) en la cantidad requerida de etanol desnaturalizado, a elevada temperatura, por ejemplo 60°C o 70°C.

De modo conveniente, el polimorfo se recupera del etanol desnaturalizado mediante filtración y posterior secado.

En otro aspecto, la invención suministra un proceso

para convertir el polimorfo en el compuesto (I), mediante el cual una disolución del polimorfo en un disolvente adecuado, como acetona o etanol, se siembra con el compuesto (I); preferiblemente la reacción se lleva a cabo en una atmósfera inerte, como nitrógeno. En general, la disolución del polimorfo se obtiene disolviendo el polimorfo en el disolvente, como acetona o etanol, a elevada temperatura.

El compuesto (I) se prepara según procedimientos conocidos, como los descritos en el documento WO94/05659. La memoria descriptiva del documento WO94/05659 se incorpora en la presente como referencia.

Para evitar las dudas, la expresión "compuesto (I)", tal como se utiliza en la presente, hace referencia a la forma de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-2,4-diona, tal como se describe y caracteriza en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO94/05659.

Cuando en la presente se utiliza la expresión "etanol desnaturalizado", se hace referencia a etanol que contiene pequeñas cantidades de metanol, normalmente hasta 5% v/v de metanol, como por ejemplo desde 0,9% v/v hasta 5% v/v de metanol, por ejemplo etanol que contiene 4% v/v de metanol.

Cuando en la presente se utiliza la expresión "profilaxis de trastornos asociados con la diabetes mellitus", se incluye el tratamiento de trastornos tales como la resistencia a la insulina, la tolerancia disminuida a la glucosa, la hiperinsulinemia y la diabetes gravídica.

"Diabetes mellitus" hace referencia preferiblemente a la diabetes mellitus de tipo II.

Los trastornos asociados con la diabetes incluyen hiperglucemia, resistencia a la insulina y obesidad. Otros trastornos asociados con la diabetes incluyen la hipertensión, la enfermedad cardiovascular, en especial la aterosclerosis, ciertos trastornos de la alimentación, en particular la regulación del apetito y de la ingestión de alimentos en sujetos que padecen trastornos asociados con una alimentación deficiente, como la anorexia nerviosa, y trastornos asociados con una alimentación excesiva, como la

4
obesidad y la bulimia. Otros trastornos asociados con la diabetes incluyen el síndrome del ovario poliquístico y la resistencia a la insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de los trastornos asociados con la diabetes mellitus que se incluyen en la presente, incluyen la enfermedad renal, en especial la enfermedad renal asociada con el desarrollo de la diabetes de tipo II, incluyendo la nefropatía diabética, la glomerulonefritis, la esclerosis glomerular, el síndrome nefrótico, la nefrosclerosis hipertensa y la enfermedad renal de etapa terminal.

Tal como se ha mencionado con anterioridad, el compuesto de la invención posee propiedades terapéuticas útiles. Por consiguiente, la presente invención presenta al polimorfo para su uso como sustancia terapéutica activa.

Más concretamente, la presente invención suministra el polimorfo para su uso en el tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus, y ciertas complicaciones de la misma.

El polimorfo puede administrarse como tal, o preferiblemente como una composición farmacéutica que también incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación del polimorfo y sus dosificaciones son en general como se describe para el compuesto (I) en las solicitudes de patentes internacionales, con n° de publicación WO94/05659 o WO98/55122.

Por consiguiente, la presente invención también suministra una composición farmacéutica que comprende el polimorfo y un vehículo farmacéuticamente aceptable para éste.

El polimorfo normalmente se administra en forma de unidad de dosificación.

El compuesto activo puede administrarse mediante cualquier vía adecuada, pero habitualmente mediante la vía oral o parenteral. Para estos usos, el compuesto normalmente se emplea en forma de una composición farmacéutica, asociada con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá, por supuesto, de la vía de administración.

Las composiciones se preparan mediante mezcla, y están adaptadas de modo adecuado para la administración oral, parenteral o tópica. Pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, gránulos, pastillas, píldoras, polvos para su reconstitución, disoluciones o suspensiones inyectables e infusionables, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones que pueden administrarse por vía oral, en particular las composiciones para la vía oral, puesto que resultan más apropiadas para un uso general.

Los comprimidos y las cápsulas para la administración oral normalmente se presentan en una dosis unitaria, y contienen excipientes convencionales, tales como agentes ligantes, cargas, diluyentes, agentes para la formación de comprimidos, lubricantes, disgregantes, colorantes, aromas y agentes humectantes. Los comprimidos pueden estar recubiertos según métodos muy conocidos en la técnica.

Las cargas adecuadas para su uso incluyen celulosa, manitol, lactosa y otros agentes similares. Los disgregantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados del almidón, como almidón glicolato de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearato de magnesio. Los agentes humectantes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen el laurilsulfato de sodio.

Pueden prepararse composiciones orales sólidas mediante métodos convencionales de mezcla, llenado, compresión o similares. Pueden utilizarse varias operaciones de mezcla para distribuir el principio activo a través de las composiciones, empleando grandes cantidades de cargas. Por supuesto, estas operaciones son habituales en la técnica.

Las preparaciones orales líquidas pueden estar en la forma, por ejemplo, de suspensiones, disoluciones, emulsiones, jarabes o elixires acuosos u oleosos, o pueden presentarse como un producto seco para su reconstitución con agua, u otro vehículo adecuado, antes de su uso. Estas preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales, tales como agentes suspensores, por ejemplo sorbitol, jarabe, hipromelosa, gelatina, hidroxietilcelulosa,

carboxihipromelosa, gel de estearato de aluminio, o grasas comestibles hidrogenadas; agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículo no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo
5 aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos como los ésteres de glicerina, propilenglicol o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo p-hidroxibenzoato de metilo o propilo, o ácido sórbico, y si se desea, agentes aromáticos o colorantes convencionales.

10 Para la administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitarias fluidas, que contienen un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, puede suspenderse o disolverse. Las disoluciones parenterales
15 normalmente se preparan mediante la disolución del principio activo en un vehículo, y la esterilización mediante filtración antes de llenar un vial o ampolla adecuada, y se cierran herméticamente. De forma ventajosa, también se disuelven en el vehículo adyuvantes como anestésicos locales,
20 conservantes y agentes tamponantes. Para mejorar la estabilidad, la composición puede congelarse después de haber rellenado el vial, y el agua puede eliminarse al vacío.

Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma forma, excepto que el principio
25 activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverse, y se esteriliza mediante la exposición a óxido de etileno, antes de la suspensión en el vehículo estéril. De forma ventajosa, se incluye en la composición un agente tensoactivo o humectante, para facilitar la distribución uniforme del
30 principio activo.

Además, estas composiciones pueden contener otros principios activos, tales como agentes antihipertensores y diuréticos.

Además, el polimorfo puede utilizarse junto con otros
35 agentes antidiabéticos, como secretagogos de la insulina, por ejemplo sulfonilureas, biguanidas, como metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tal como acarbosa, beta-agonistas, e insulina, como se describe en los documentos

W098/57649, W098/57634, W098/57635 o W098/57636. Los otros
agentes antidiabéticos, sus cantidades y los métodos de
administración, son como se describen en las publicaciones
mencionadas con anterioridad. La formulación del polimorfo y
5 sus dosificaciones en dichas combinaciones, son en general
como se describen en relación al compuesto (I) en las
publicaciones mencionadas con anterioridad. En la práctica
habitual, las composiciones normalmente vienen acompañadas de
instrucciones escritas o impresas, para su uso en tratamiento
10 médico pertinente.

Tal como se utiliza en la presente, la expresión
"farmacéuticamente aceptable" incluye compuestos,
composiciones e ingredientes para uso humano y veterinario;
por ejemplo, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable"
15 incluye una sal veterinariamente aceptable.

La presente invención también suministra un método para
el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de
trastornos asociados con la diabetes mellitus y de ciertas
complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no
20 humano, que comprende la administración de una cantidad
eficaz, no tóxica, del polimorfo, a un mamífero humano o no
humano que lo necesite.

De forma conveniente, el principio activo puede
administrarse en forma de una composición farmacéutica, tal
25 como se ha descrito en la presente con anterioridad, y esto
forma un aspecto particular de la presente invención.

En el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes
mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus y
de ciertas complicaciones de la misma, el polimorfo puede
30 tomarse en dosis como las descritas con anterioridad.

Similares regímenes de dosificación resultan adecuados
para el tratamiento y/o la profilaxis de mamíferos no
humanos.

En otro aspecto, la presente invención suministra el
35 uso del polimorfo para la preparación de un medicamento para
el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de
trastornos asociados con la diabetes mellitus y de ciertas
complicaciones de la misma.

No se indican efectos toxicológicos adversos en los tratamientos anteriormente mencionados para los compuestos de la invención.

El siguiente ejemplo ilustra la invención, pero no la limita de ninguna forma.

Ejemplo 1: Preparación del polimorfo

Una mezcla de ácido maleico (2,10 g) y 5-[4-(2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil)bencil]tiazolidin-2,4-diona (6,0 g) se calentó hasta 70°C en etanol desnaturalizado (60 ml, 5% v/v de metanol), hasta que se obtuvo la disolución completa. La disolución resultante se filtró, se volvió a calentar hasta 67,5°C, y después se enfrió hasta 20-25°C. El producto cristalino resultante se recogió mediante filtración, se lavó con etanol desnaturalizado (10 ml), y se secó a 50°C al vacío, para producir el polimorfo (6,61 g, 83%).

Ejemplo 2: Conversión del polimorfo en el compuesto (I)

Se añadió el polimorfo (10,0 g) a etanol desnaturalizado (90 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La mezcla resultante se agitó y se calentó hasta 68°C, y se mantuvo a esta temperatura durante 30 minutos. La disolución se filtró en caliente a un recipiente precalentado (56°C), y el filtro se lavó con etanol desnaturalizado caliente (10 ml). La temperatura del filtrado se ajustó a 60°C, y después se enfrió mediante agitación. A 55°C, la disolución se sembró con el compuesto (I) (0,4 g), y se continuó la agitación con enfriamiento. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y el sólido se aisló mediante filtración, se lavó con etanol desnaturalizado, y se secó a 50°C al vacío, para producir 8,4 g (84%) del compuesto (I).

Ejemplo 3: Conversión del polimorfo en el compuesto (I)

Se añadió el polimorfo (5,0 g) a acetona (170 ml), y la mezcla se agitó y se calentó hasta la temperatura de reflujo. Después de alcanzar la disolución completa, la disolución se calentó a reflujo durante 30 min, y luego se filtró. La disolución filtrada se concentró mediante destilación, a presión atmosférica (se recogieron 120 ml de destilado). La disolución restante se agitó y se enfrió a aproximadamente

1°C/min, y a 50°C se sembró con el compuesto (I) (0,2 g). Se continuó el enfriamiento a 1°C/min, y cuando la suspensión alcanzó 20°C, se continuó la agitación durante 1 h. El sólido se aisló mediante filtración, se lavó con acetona, y se secó al vacío a 50°C, para producir 4,2 g (84%) del compuesto (I).

DATOS DE CARACTERIZACIÓN: se generaron los siguientes datos de caracterización para el polimorfo.

A. Infrarrojo

Se obtuvo el espectro de absorción de infrarrojo de una dispersión en aceite mineral del polimorfo, utilizando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR, con una resolución de 2 cm⁻¹. Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm⁻¹. El espectro obtenido se muestra en la figura 1. Las posiciones de los picos son las siguientes: 1752, 1709, 1642, 1613, 1576, 1546, 1514, 1412, 1359, 1329, 1317, 1291, 1261, 1242, 1220, 1212, 1204, 1182, 1171, 1154, 1126, 1112, 1097, 1075, 1056, 1032, 1016, 966, 937, 918, 906, 861, 842, 821, 809, 792, 762, 743, 715, 665, 656, 621, 602, 560, 541 y 507 cm⁻¹.

B. Raman

Se registró el espectro de Raman del polimorfo, a través de un vial de vidrio utilizando un espectrómetro Perkin Elmer 2000R con una resolución de 4 cm⁻¹, y aparece en la figura II (el eje de abscisas muestra la intensidad, y el eje de ordenadas el desplazamiento Raman en cm⁻¹, 1800-200 cm⁻¹). Se logró la excitación utilizando un láser Nd:YAG (1064 nm) con una energía de entrada de 400 nW. Las posiciones de los picos son las siguientes: 1751, 1683, 1614, 1586, 1547, 1468, 1449, 1382, 1344, 1317, 1243, 1211, 1181, 1150, 1076, 1016, 991, 918, 841, 825, 773, 742, 652, 637, 619, 602, 512, 470, 428, 406, 350 y 325 cm⁻¹.

C. RMN

En la figura III aparece el espectro de RMN CP-MAS de ¹³C a 90,56 MHz para el polimorfo. Los desplazamientos químicos aparecen en la tabla I. Los datos se registraron a temperatura ambiente y con una frecuencia de rotación de 10 kHz, en un espectrómetro Bruker AMX360, con una polarización cruzada de 1,6 ms, y un tiempo de repetición de 15 s. Se tomó como referencia externa de los desplazamientos químicos la

señal del carboxilato de una muestra de ensayo de glicina, a 176,4 ppm en relación al tetrametilsilano, y se considera que son precisas dentro de +/- 0,5 ppm.

5

Tabla I.

Desplazamientos químicos de ^{13}C del polimorfo

Desplazamiento químico (ppm)				
38,0	62,8	129,2	153,2	175,0
49,4	111,9	134,0	157,1	
51,9	114,8	138,0	170,7	
57,6	119,6	144,7	172,0	

D. Difracción de polvo de rayos X (XRPD)

En la figura IV se muestra la distribución de XRPD del polimorfo, y en la tabla II se presenta un resumen de los ángulos XRPD y los espacios reticulares calculados característicos del polimorfo. Los datos se obtuvieron en un difractómetro de rayos X Bruker D8 Advance, con geometría teta/teta configurada con el ánodo de Cu, ranuras Soler primarias y secundarias, un monocromador secundario y un detector de centelleo. Se utilizaron las siguientes condiciones de adquisición:

Ánodo de tubo: Cu

Tensión del generador: 40 kV

20 Corriente del generador: 40 mA

Ángulo inicial: $2,0^\circ 2\theta$

Ángulo final: $35,0^\circ 2\theta$

Tamaño del paso: $0,02^\circ 2\theta$

Tiempo por paso: 2,5 s

25

5

Tabla II. Ángulos de difracción de polvo de rayos X y espacios reticulares característicos del polimorfo.

Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$)	Espacios reticulares (angstroms)
9,2	9,63
11,6	7,65
12,3	7,17
13,7	6,46
14,0	6,32
14,7	6,03
14,9	5,95
15,3	5,77
16,4	5,39
18,4	4,83
18,7	4,74
19,0	4,68
19,3	4,59
20,0	4,44
21,0	4,22
21,9	4,07
22,5	3,94
23,3	3,81
24,0	3,71
24,5	3,63
24,9	3,58
25,6	3,48
26,2	3,40

16

27,2	3,28
27,7	3,22
28,7	3,11
29,2	3,05
29,6	3,02
30,2	2,96
30,8	2,90
31,0	2,88
31,7	2,82
32,3	2,77
32,9	2,72
33,4	2,68
34,2	2,62

REIVINDICACIONES

- 1.- Una forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (el polimorfo), que se caracteriza porque proporciona:
- (i) un espectro del infrarrojo que contiene picos a 1752, 1546, 1154, 621 y 602 cm^{-1} ; y/o
- (ii) un espectro de Raman que contiene picos a 1751, 1243 y 602 cm^{-1} ; y/o
- (iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido que contiene picos a 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 y 175,0 ppm; y/o
- (iv) una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que produce unos espacios reticulares calculados de 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 y 3,48 angstroms.
- 2.- Un polimorfo según la reivindicación 1, que proporciona un espectro de infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la figura I.
- 3.- Un polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que proporciona un espectro de Raman sustancialmente de acuerdo con la figura II.
- 4.- Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido sustancialmente de acuerdo con la figura III y/o la tabla I.
- 5.- Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que proporciona una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la figura IV y/o la tabla II.
- 6.- Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma aislada.
- 7.- Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma pura.
- 8.- Un polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma cristalina.
- 9.- Un proceso para preparar un polimorfo según la reivindicación 1, que se caracteriza porque una disolución

del compuesto (I) en etanol desnaturalizado a elevada temperatura, se enfría de forma que se produce la cristalización del polimorfo, después de lo cual se recupera el polimorfo del etanol desnaturalizado.

5 10.- Una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz, no tóxica, de un polimorfo según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para éste.

10 11.- Un polimorfo según la reivindicación 1, para su uso como una sustancia terapéutica activa.

12.- Un polimorfo según la reivindicación 1, para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus y de ciertas complicaciones de la misma.

15 13.- El uso del polimorfo para la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus y de ciertas complicaciones de la misma.

20 14.- Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de la diabetes mellitus, de trastornos asociados con la diabetes mellitus y de ciertas complicaciones de la misma, en un mamífero humano o no humano, que comprende la administración de una cantidad eficaz, no tóxica, del polimorfo, a un mamífero humano o no humano que lo necesite.

*

RESUMEN

NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO

Una forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la
5 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidin-
2,4-diona (el polimorfo), que se caracteriza porque
proporciona:

(i) un espectro del infrarrojo que contiene picos a
1752, 1546, 1154, 621 y 602 cm^{-1} ; y/o

(ii) un espectro de Raman que contiene picos a 1751,
10 1243 y 602 cm^{-1} ; y/o

(iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de
estado sólido que contiene picos a 111,9, 114,8, 119,6,
129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 y
175,0 ppm; y/o

15 (iv) una distribución de difracción de polvo de rayos X
(XRPD) que produce unos espacios reticulares calculados de
6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 y 3,48 angstroms; un
proceso para preparar este compuesto, una composición
farmacéutica que contiene dicho compuesto, y el uso de dicho
20 compuesto en medicina.

Figura 1: Espectro de infrarrojo del polimorfo

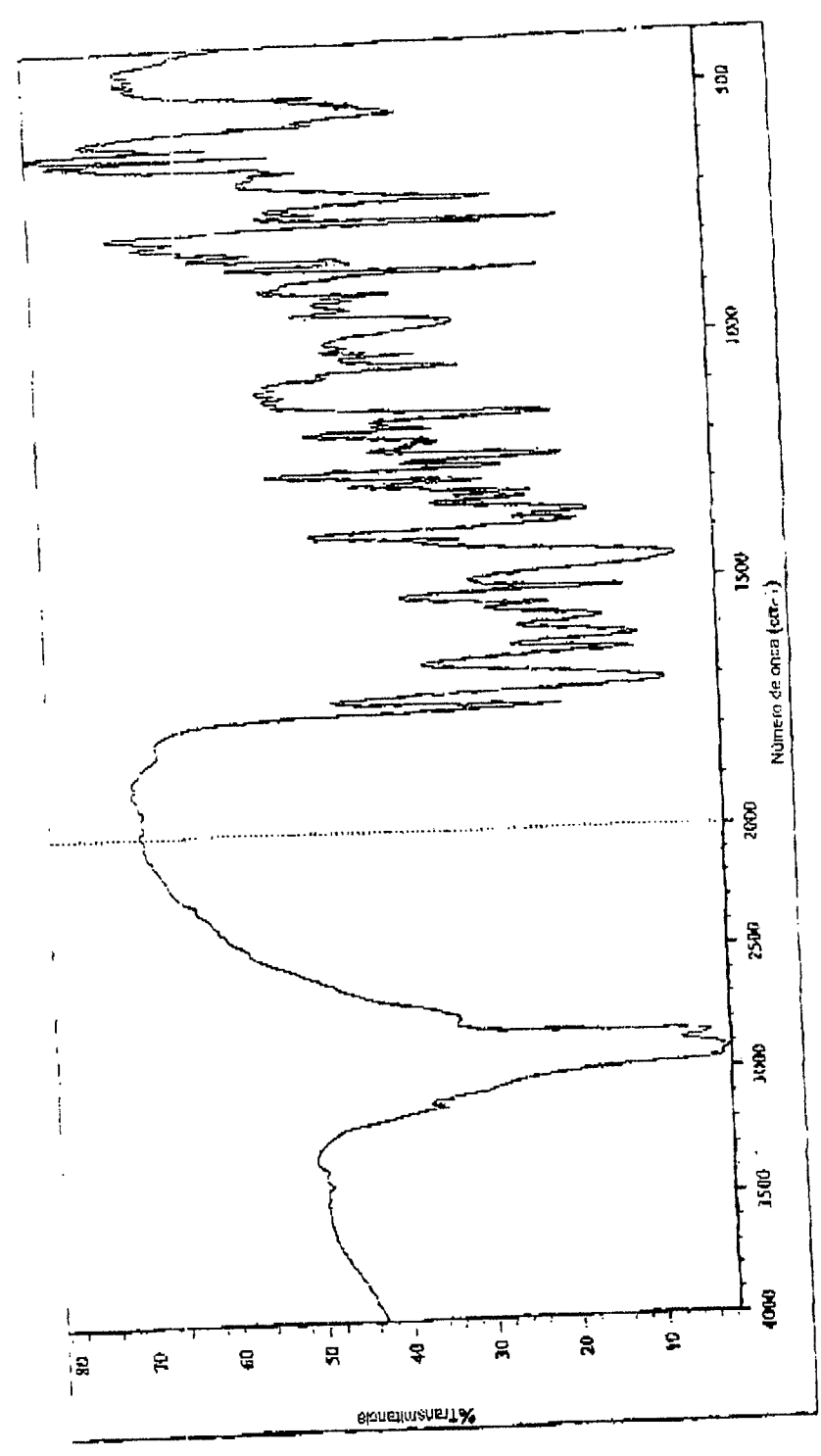


Figura II: Espectro de Raman del polimorfo

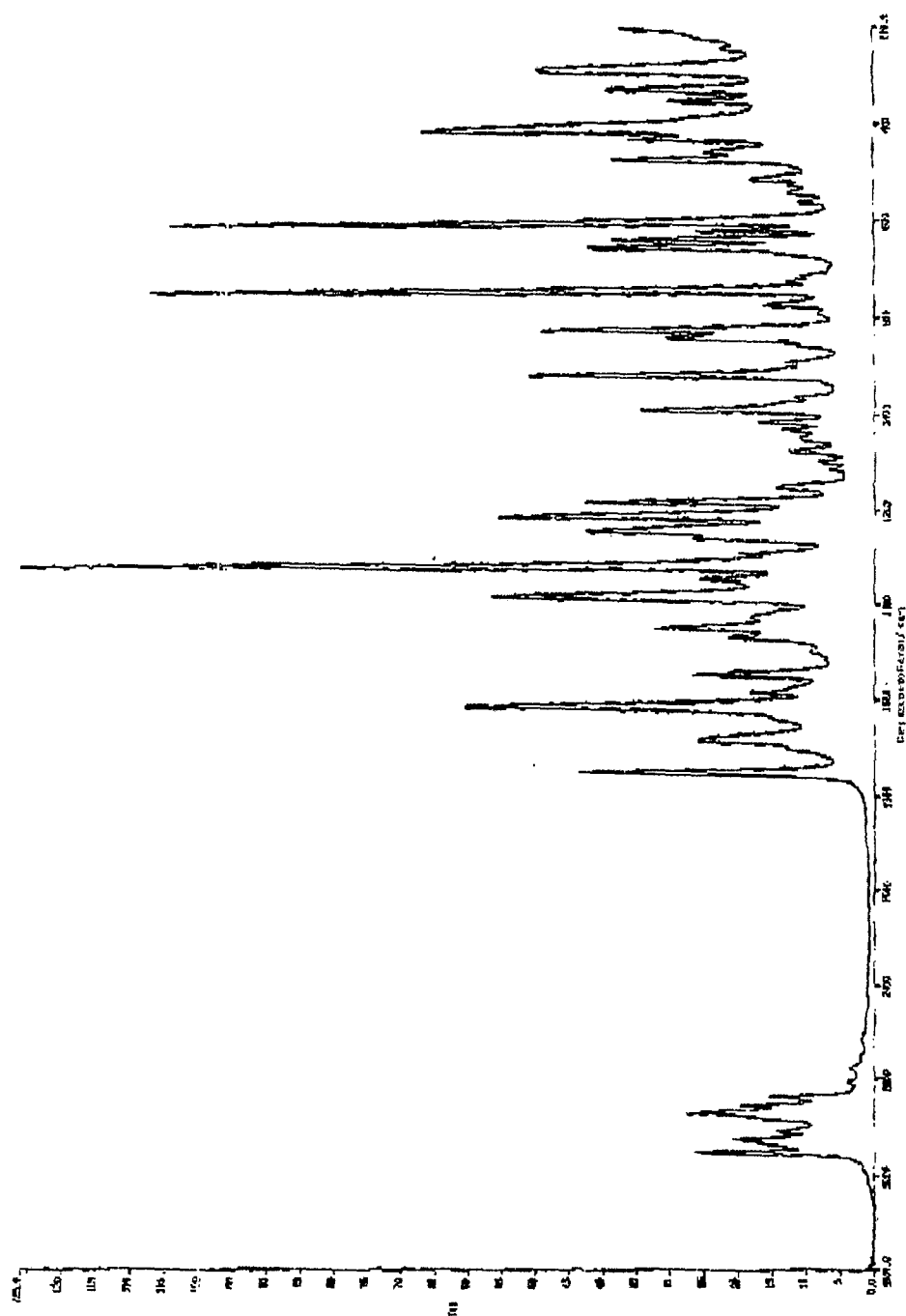
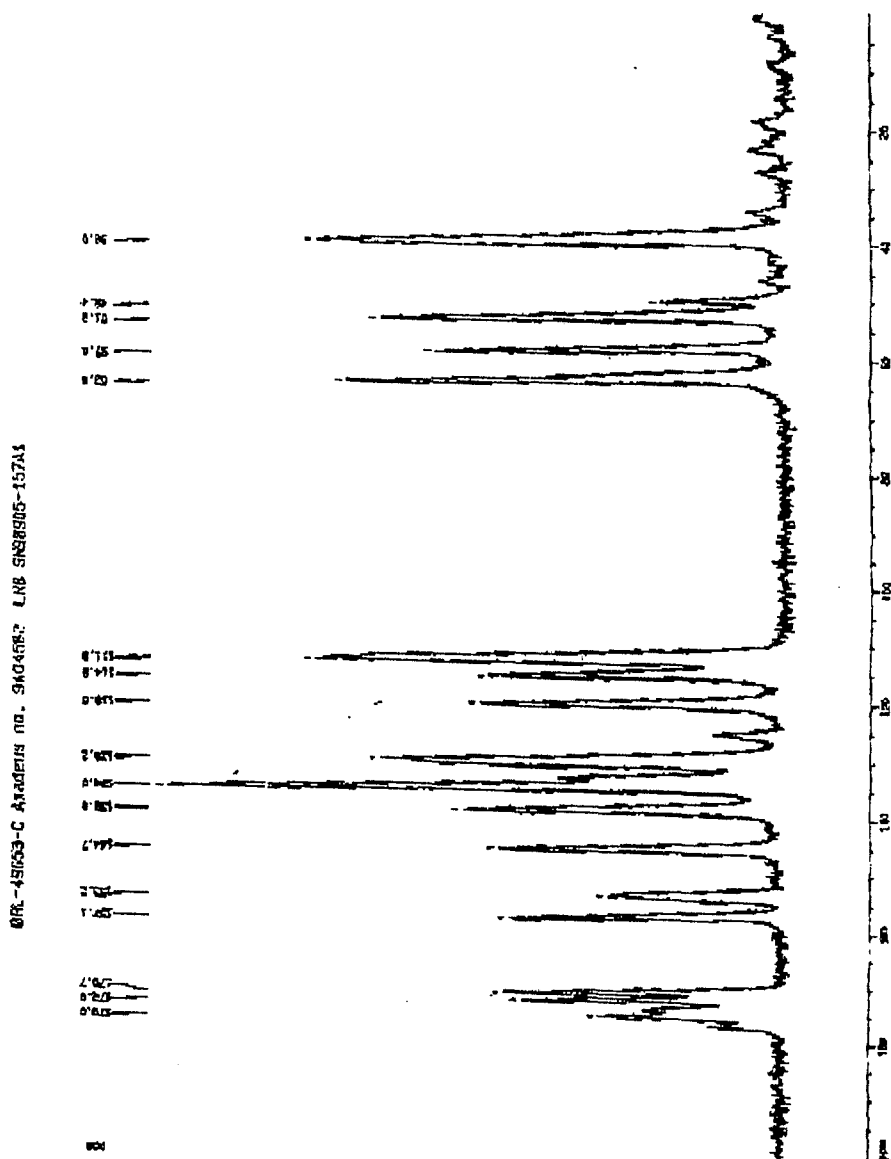


Figura III: Espectro de RMN de estado sólido del polimorfo



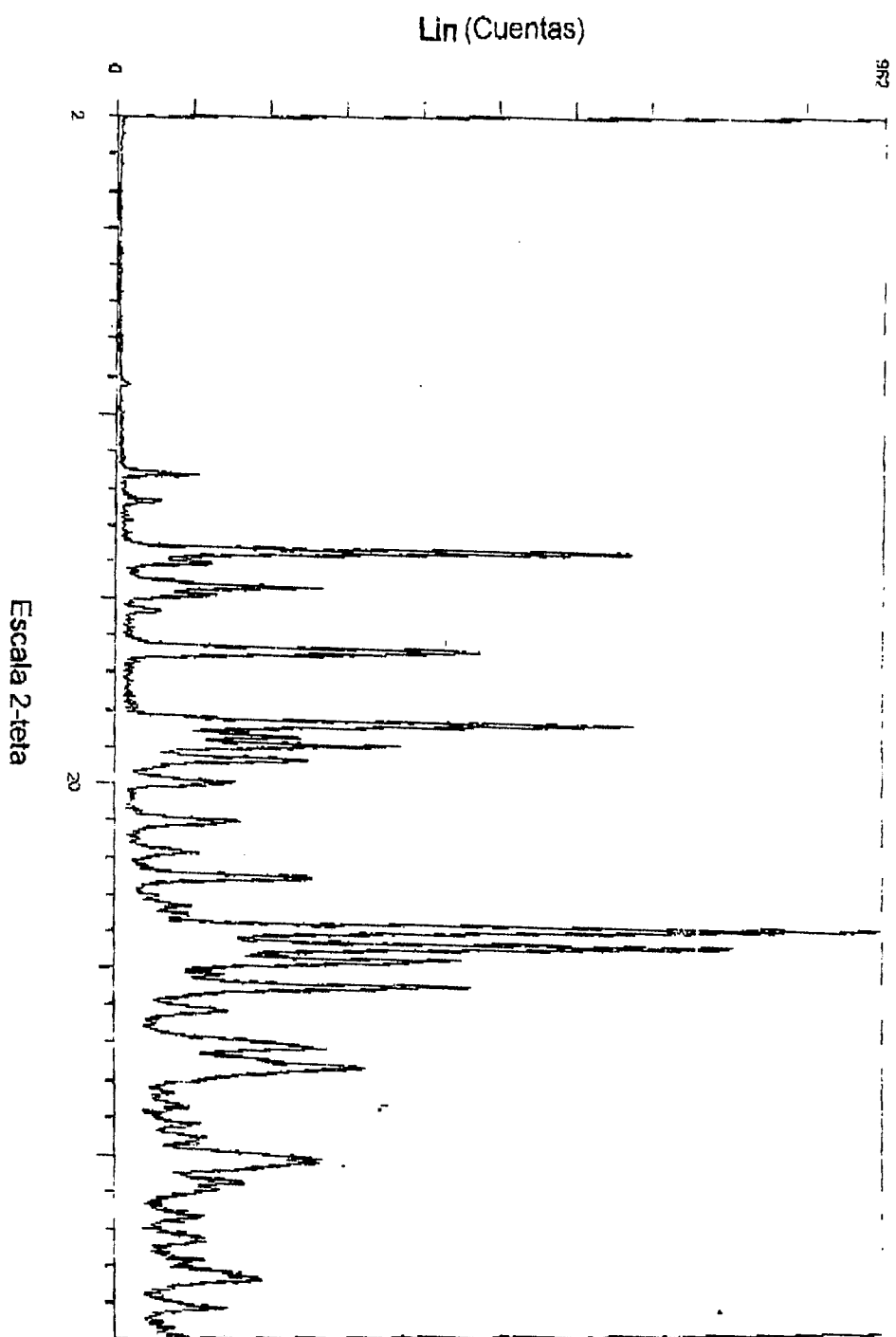


Figura IV: Distribución de difracción de polvo de rayos X del polimorfo

46

**EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION**

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD:

(51) INT. CL.:

(22) FECHA DE
PRESENTACIÓN:

(71) SOLICITANTE:

SMITHKLINE BEECHAM PLC

(30) PRIORIDAD:

(31) No. DE SOLICITUD: 9909471.6-9912195.6

(72) INVENTOR/ES:

Paul David James Blackler-Robert Gordon Giles
Michael John Sasse- Stephen Moore

(32) FECHA DE

PRESENTACIÓN: Ab.23/99-Mayo 25/99

(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVO PRODUCTO FARMACEUTICO

(57) RESUMEN:

1.- Una forma polimórfica de la sal del ácido maleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidin-2,4-diona (el polimorfo), que se caracteriza porque proporciona:

(i) un espectro del infrarrojo que contiene picos a 1752, 1546, 1154, 621 y 602 cm^{-1} ; y/o

(ii) un espectro de Raman que contiene picos a 1751, 1243 y 602 cm^{-1} ; y/o

(iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de estado sólido que contiene picos a 111,9, 114,8, 119,6, 129,2, 134,0, 138,0, 144,7, 153,2, 157,1, 170,7, 172,0 y 175,0 ppm; y/o

(iv) una distribución de difracción de polvo de rayos X (XRPD) que produce unos espacios reticulares calculados de 6,46, 5,39, 4,83, 4,68, 3,71, 3,63, 3,58 y 3,48 angstroms.

27



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA

Radicacion : 00028927 00000000 Folios: 26
Fecha (AMD): 2020-04-19 13:54:17
Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante []
- Nombre e identificación del Inventor []
- Título o nombre de la Invención []
- Descripción []
- Reivindicaciones 17 []
- Resumen 19 []
- Comprobante de Pago 4 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- 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: _____

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-028927

Fecha: 25 de abril del 2000.

Se certifica que:

Desde 3 de agosto de 1993,
del folio 77.223 al folio 77.227 del
libro de Protocolo N° 261, obra el poder
N° 15.346 conferido por SMITHKLINE
BEECHAM plc.

domiciliado(a) en Brentford, Middlesex.
Inglaterra

al doctor GERMAN CASTILLO G. y/o ADRIANA
CASTILLO GIBSON y/o LUIS F. CASTILLO GIBSON

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

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-25
430

EXPEDIENTE 00-028927

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**:

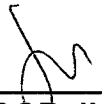
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI** ☒ **NO** ☐ **NO APLICABLE** ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI** ☒ **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** ☒ **NO** ☐ **EXTEMPORANEAMENTE** ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI** ☐ **NO** ☒ **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** ☒ **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** ☒ **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 pérdida del derecho de prioridad.

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

- SI** ☐ **NO** ☒ Se ajusta a los aspectos **FORMALES** indicados en la Decisión 344 y por tanto,
- SI** ☐ **NO** ☒ Se recomienda **PUBLICAR** el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 25 de abril del 2000.


EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

985
00 028.927
A 61 K 31/12 // 31/425 // 31/44

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 o 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 /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 y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
- SI ☒ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 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.,
Julio 4, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 985
EXPEDIENTE 00 028.927
IPC A 61 K 31/12 // 31/425 // 31/44

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. El título debe mencionar el tipo químico que caracteriza al nuevo producto farmacéutico inventado. Hacer la aclaración necesaria.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 4 del 2000
--	------------------------------------	--

EXPEDIENTE 00-028927

AUTO 1165

32
2000-08-03
430

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Reconocer personería al doctor Germán Castillo Grau, como apoderado del solicitante, en los términos y para los efectos del poder conferido

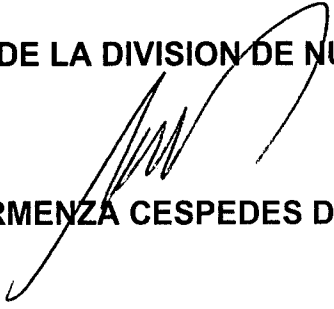
ARTICULO SEGUNDO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los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

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

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los 01 AGO 2000

LA JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C., 03 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ☐ NO ☐

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA