

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
adicion : 00028927 00000233 Folios: 23
Fecha (A/D): 2000-10-30 10:18:38
razite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 444 REMUESTA
dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santafé de Bogotá, D.C.

02-01-444-

Re.: Expediente No. 00 - 28.927

Solicitud de Patente

En relación con la última providencia recaída en este expediente, le manifiesto lo siguiente:

- 1.- Debidamente traducidas, las copias oficiales de las solicitudes de patente básicas británicas No. 9909471.6 y No. 99121195.6 ya fueron presentadas con mi escrito del 30 de Mayo del 2000.
- 2.- Se acompaña el arte final por triplicado.
- 3.- Modifico el título de la invención en la siguiente forma:

"NUEVO COMPUESTO ANTIDIABETICO CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO"
- 4.- Acompaño texto completo de la descripción, reivindicaciones, extracto y dibujos.
- 5.- Tanto en la descripción como en la reivindicación 1 se

67 3

NUEVO PRODUCTO FARMACÉUTICO

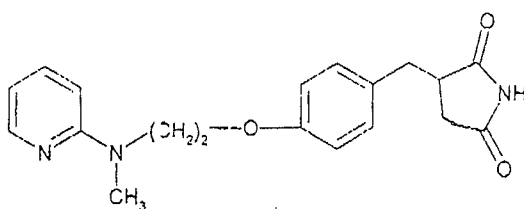
Esta invención trata de un nuevo producto farmacéutico, de un proceso para la preparación del producto farmacéutico, y del uso del producto farmacéutico en medicina.

5 Las solicitudes de patentes internacionales, con nº 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 máleico de la 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiiazolidin-2,4-diona, de fórmula :



(I)

caracterizada porque proporciona

(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

68
4

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

69
✓

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
5 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
10 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-
15 (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
20 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
25 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.

30 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
35 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

obesidad y la bulimia. Otros trastornos asociados con la diabetes incluyen el síndrome del ovario policístico 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 arábica; 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

WO98/57649, WO98/57634, WO98/57635 o WO98/57636. 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)etoxi]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

75

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

76
2

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 Solier 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

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

77
M

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

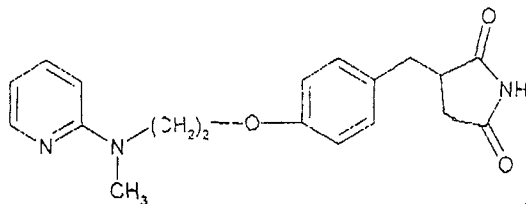
28
14

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

79
B

REIVINDICACIONES

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), con fórmula:



- 5 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
 - 10 (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
 - 15 (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.
- 20 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
- 25 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
- 30 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.
- 35 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. Polimorfos conforme a las reivindicaciones anteriores de 1 a 12 administrables en dosis no tóxicas y eficaces para tratamiento y/o profilaxis de la diabetes mellitus, sus estados asociados y eventuales complicaciones de los mismos, en seres humanos.

81
12

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

10 (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

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.

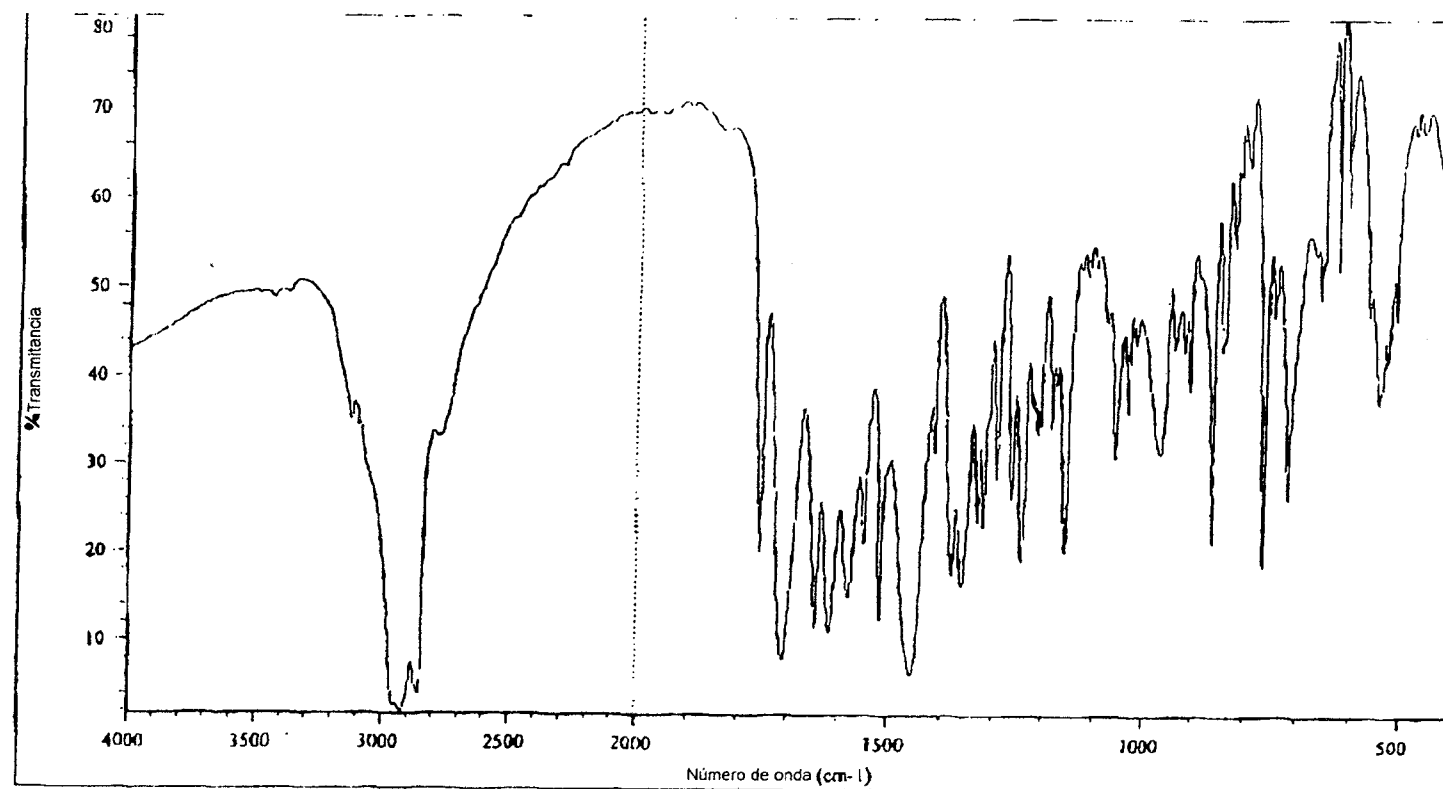


Figura 1: Espectro de infrarrojo del polimorfo

82

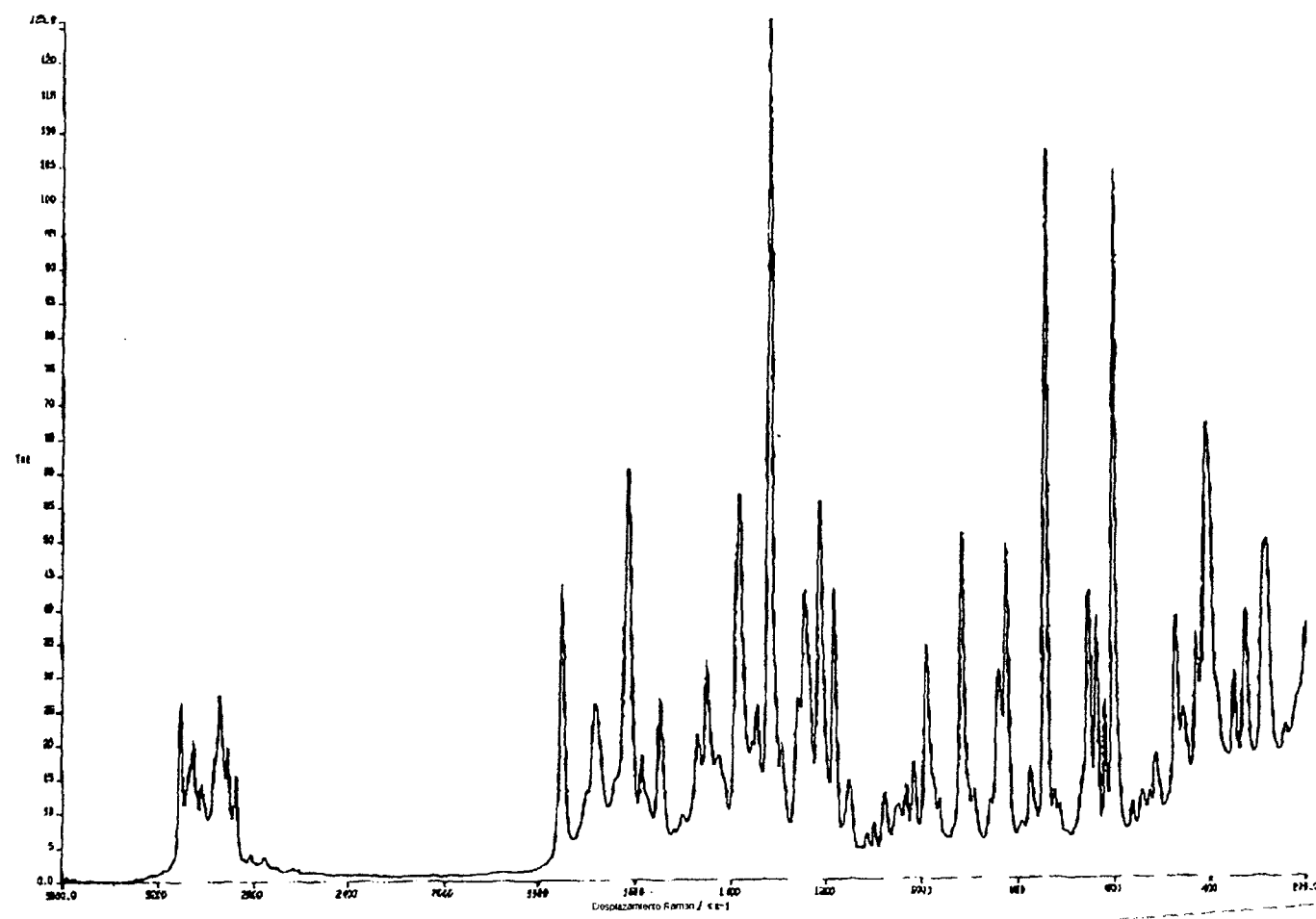
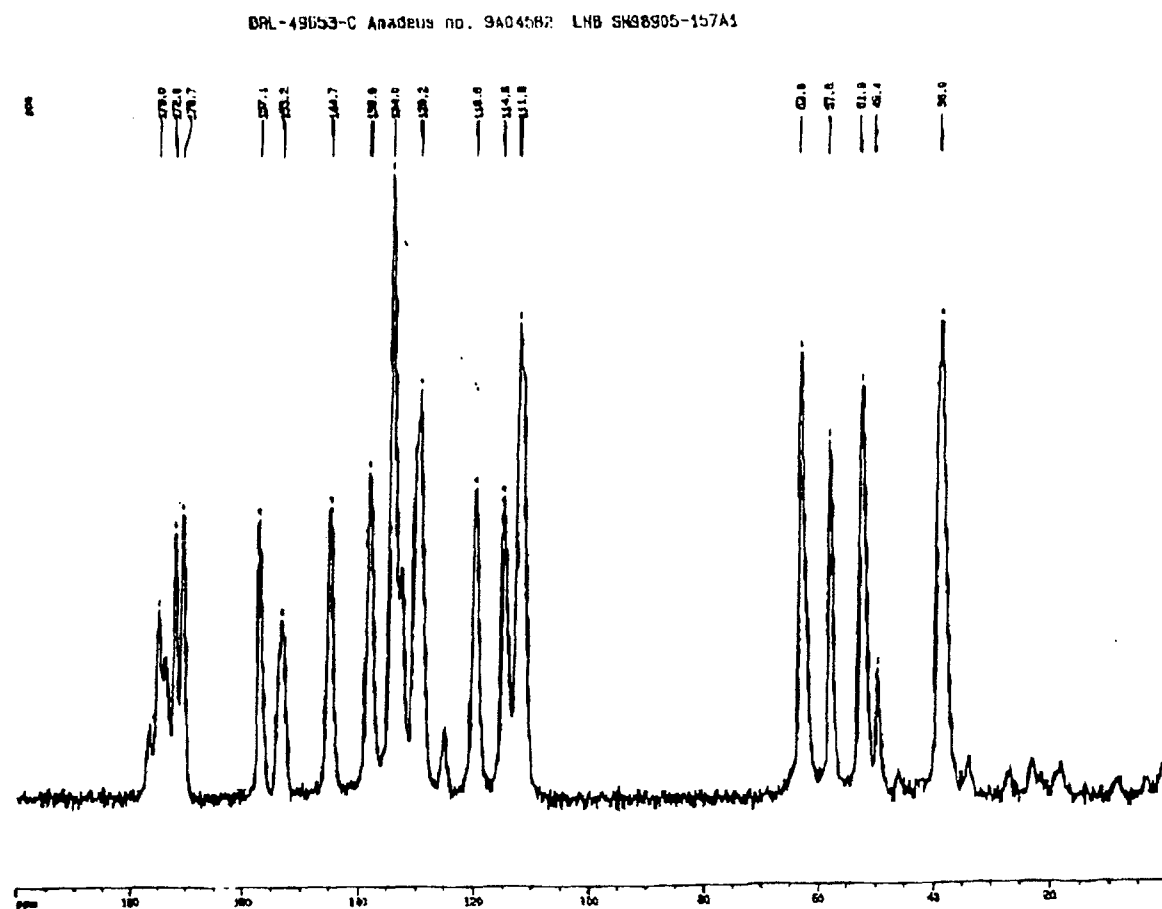


Figura II: Espectro de Raman del polimorfo

83

Figura III: Espectro de RMN de estado sólido del polimorfo



N

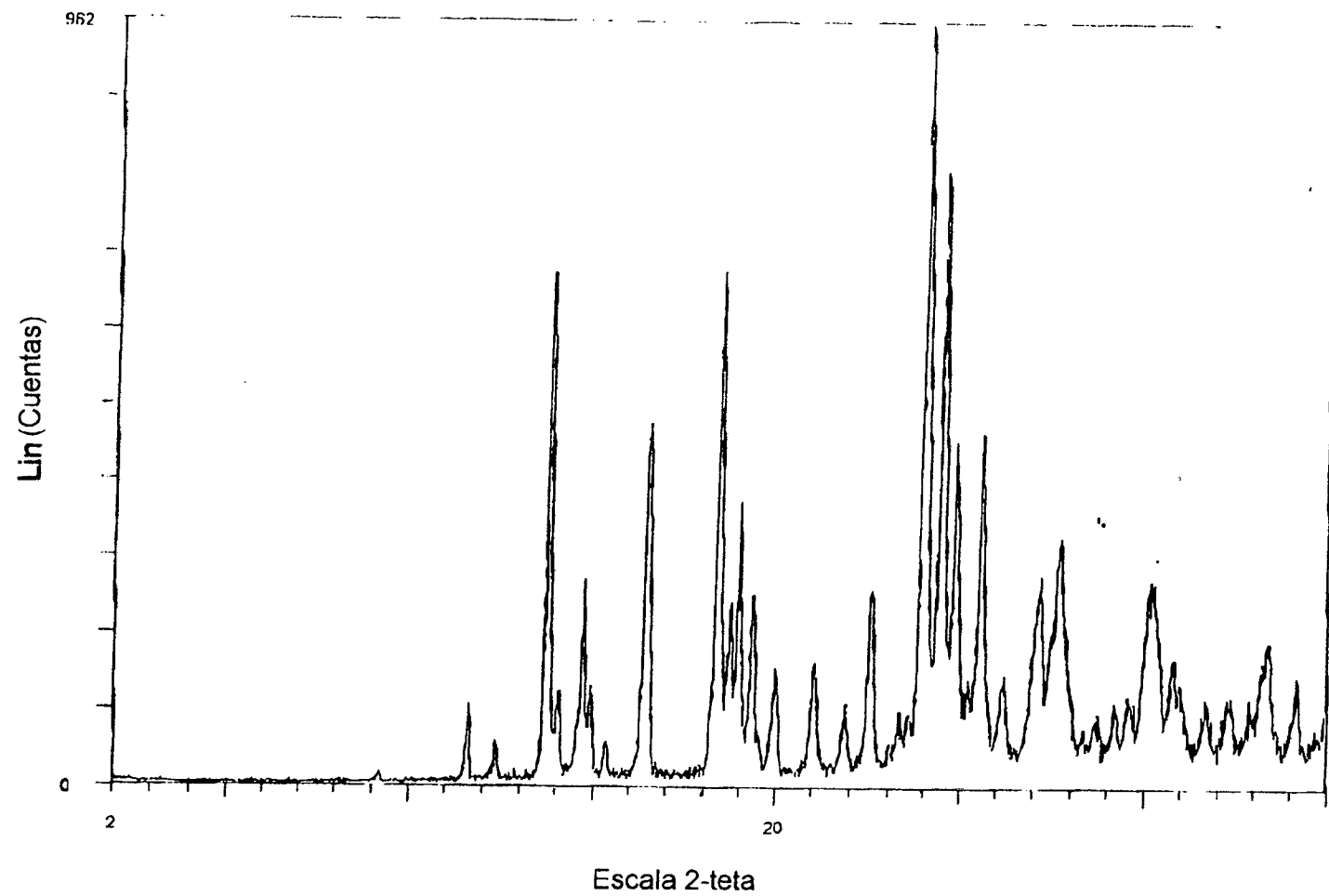


Figura IV: Distribución de difracción de polvo de rayos X del polimorfo

Nota:

El Arte 6x6 cm y 12x12 cm.

Castillo Grau & Asociados

ABOGADOS

APARTADO AEREO 251473

BOGOTA, COLOMBIA

Expediente No. 00 - 28.927

Solicitud de Patente

Contiene arte final por triplicado

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 90

Radicación no 00-28927

Concepto Técnico no 470

Clasificación Internacional de Patentes A61K 31/12 // 31/425 // 31/44

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 38 de la Decisión 486 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene un resumen de la invención (Art.26-e).
- SI ☒ NO ☐ Contiene el título o nombre de la invención (Art.27-d).
- SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción de la invención (Art.26-b).
- SI ☒ NO ☐ NO ES APLICABLE ☐ Contiene los dibujos necesarios para comprender la invención (Art.26-d)
- SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones. (Art.26-c).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Han sido desarrollados los productos y/o procedimientos a partir de recursos genéticos o de sus productos derivados de los que cualquiera de los Países Miembros es país de origen. (Art. 26- h).
- SI ☐ NO ☐ NO ES APLICABLE ☒ Los productos y/o procedimientos han sido obtenidos o desarrollados a partir de los conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas, afroamericanas, o locales de los países miembros, de acuerdo a lo establecido en la Decisión 391 y sus modificaciones y reglamentaciones vigentes.(Art.26-i).
- SI ☐ NO ☒ La invención se refiere a un producto relativo a un material biológico. (Art.26-J).
- SI ☒ NO ☐ La prioridad coincide con la materia reivindicada.
- SI ☒ NO ☐ **CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS**

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

El título ha sido modificado folio 65.
Se anexa nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio folios 67-85, que reemplazan el originalmente presentado. Se anexa nuevo Extracto para publicación folio 87, nuevas Tarjetas de Archivo de propietarios folios 88 y 89. y Artes finales folio 86.

EXAMINADOR TÉCNICO y Temático 202038

Bogotá D. C., Marzo 18/02



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 91

2002-06-27
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GERMÁN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

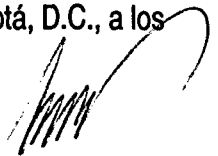
REFERENCIA:	Radicación No.	00-28927
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	643
	Folios	001

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en los artículos 26 y 27 de la Decisión 486 de la Comisión de la comunidad andina, y en las demás disposiciones vigentes sobre la materia, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial, conforme lo establece el artículo 40 de la misma Decisión.

Cúmplase

Dado en Bogotá, D.C., a los

27 de Jun. 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL

Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 09-03-05 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-02. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-02 y SI ☐ NO ☒ se presentaron oposiciones por parte de terceros.

202038

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador: 382 0840
Fax: 382 2695
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia