

In lustria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

INVENTARIO
REGISTRO DE MARCAS Y DISEÑOS

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

00-28928

EXPEDIENTE No.

TITULO

NUEVOS FARMACOS

NEW TITULO: "NUEVAS COMPOSICIONES ANTIDIABETICAS
CON BASE EN HIDRATO DE HIDROCLORURO"

Div 46

CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61K 31/12

// 31/425 // 31/44

SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM PLC

COTD 417/12

DOMICILIO

BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA

APODERADO

GERMAN CASTILLO GRAU

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

19-04-2000

07

202036
2020107



SOLICITUD DE

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



00 28928

ENT
ENC

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00028928 00000003

Folios: 22

Fecha (A/D): 2003-04-19 13:55:55

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAR

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM PLC

Nombres y Apellidos o Razón Social

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 2857460

DATOS DEL INVENTOR

Nombre del Inventor(es)

Paul David James Blackler- Robert Gordon Giles

Michael John Sasse - Andrew Simon Craig

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 INVENCION

Título de la Invención NUEVOS FARMACOS

PRIORIDAD REIVINDICADA SI ☒ NO ☐ TIPO DE PRIORIDAD ANDINA ☐ UNIONISTA ☒

(33) País GRAN BRETAÑA (32) Fecha ABRIL 20/99 (31) No. Solicitud 9909075.5

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 INVENCION

Monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracteri-

5 zado porque:

(i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.358, 2.764, 1.245, 833 y 760 cm^{-1} ; y/o

10 (ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 y 31,4°2 θ ; un procedimiento para preparar dicho compuesto, una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto y el uso de dicho compuesto en medicina.

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

FIRMA

NOMBRE GERMAN CASTILLO GRAU

CC. 17'017.671 Btá

T.P.No. 2978

NUEVOS FÁRMACOS

Esta invención se refiere a un nuevo fármaco, a un procedimiento para la preparación del fármaco y al uso del fármaco en medicina.

5 La solicitud de patente europea con el número de publicación 0.306.228 se refiere a ciertos derivados de tiazolidinadiona descritos como poseedores de actividad hipoglucemiente e hipolipemiente. El compuesto del ejemplo 30 del documento EP 0.306.228 es 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)-
10 etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona (en lo sucesivo 'Compuesto (I)').

La solicitud de patente internacional con el número de publicación WO94/05659 describe ciertas sales de los compuestos del documento EP 0.306.228 y en particular la sal de ácido maleico.
15

Las solicitudes de patentes internacionales con los números de publicación WO99/31093, WO99/31094 y WO99/31095 describen, en cada caso, distintos hidratos de Compuesto (I).

Ahora se ha descubierto que el Compuesto I existe en
20 forma de una nueva sal de hidrocloreuro que está monohidratada. Este nuevo monohidrato de la sal de hidrocloreuro (también denominada aquí en lo sucesivo "Hidrato de Hidrocloreuro") es particularmente adecuado para preparación en masa y manipulación. La nueva forma se puede preparar por un procedimiento
25 eficiente, económico y reproducible, particularmente adecuado para preparación a gran escala.

El nuevo Hidrato de Hidrocloreuro también tiene propiedades farmacéuticas útiles y, en particular, se indica que es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de la misma.
30

Por consiguiente, la presente invención proporciona monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracterizado por
35 que:

(i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.358, 2.764, 1.245, 833 y 760 cm^{-1} ; y/o

(ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 15,0, 17,7, 23,0, 30,0 y 31,4°2 θ .

En un aspecto favorecido, el Hidrato de Hidrocloruro proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.

En un aspecto favorecido, el Hidrato de Hidrocloruro proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura II.

El Hidrato de Hidrocloruro puede existir en ciertas formas deshidratadas que se convierten reversiblemente en el Hidrato de Hidrocloruro cuando entran en contacto con agua, ya sea en forma líquida o de vapor. La presente invención abarca todas las formas rehidratables reversiblemente del Hidrato de Hidrocloruro. Preferiblemente, se proporciona la forma hidratada que se ha caracterizado anteriormente.

La presente invención abarca el Hidrato de Hidrocloruro aislado en forma pura o cuando está mezclado con otros materiales.

Así, en un aspecto se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma aislada.

En un aspecto adicional se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma pura.

Todavía en otro aspecto adicional se proporciona el Hidrato de Hidrocloruro en forma cristalina.

La invención también proporciona un procedimiento para preparar Hidrato de Hidrocloruro, caracterizado porque 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (Compuesto I) se trata con ácido clorhídrico en ácido acético como disolvente y, después de ello, se recupera el compuesto requerido.

Adecuadamente, la reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, pero se puede emplear cualquier temperatura conveniente que proporcione el producto requerido.

La recuperación del compuesto requerido generalmente comprende cristalización utilizando un disolvente apropiado tal como éter dietílico.

En un proceso adicional para preparar el Hidrato de Hidrocloruro, una suspensión de Compuesto (I) en un disolvente orgánico acuoso adecuado, preferiblemente propan-2-ol, se trata con ácido clorhídrico, preferiblemente ácido clorhídrico concentrado, a cualquier temperatura que proporcione el producto requerido, tal como una temperatura en el intervalo de 20°C a 30°C, preferiblemente a temperatura ambiente. Preferiblemente, la mezcla de reacción se agita por rotación o por turbulencia. Preferiblemente, la cantidad total de agua en la última reacción mencionada anteriormente está en el intervalo de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 20% p/v, por ejemplo 10% p/v.

El procedimiento mencionado anteriormente se puede sembrar con el Hidrato de Hidrocloruro, pero esto no es esencial.

En un procedimiento adicional para preparar el Hidrato de Hidrocloruro, una solución de Compuesto (I) en un disolvente orgánico adecuado se hace reaccionar con ácido clorhídrico para proporcionar agentes reaccionantes sustancialmente disueltos, y después se induce la cristalización para proporcionar el Hidrato de Hidrocloruro.

Preferiblemente, la cantidad total de agua en la última reacción mencionada anteriormente está en el intervalo de aproximadamente 2% p/v a aproximadamente 20% p/v, por ejemplo 10% p/v.

Un disolvente orgánico adecuado es propan-2-ol o similares. Un disolvente orgánico adecuado es acetonitrilo o similares.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es propan-2-ol o similar, los agentes reaccionantes sustancialmente disueltos se obtienen preferiblemente llevando a cabo la reacción a una temperatura elevada, tal como una temperatura en el intervalo de 60°C a 80°C, adecuadamente 65°C a 75°C, por ejemplo 70°C.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es acetonitrilo

o similar, los agentes reaccionantes sustancialmente disueltos se obtienen llevando a cabo la reacción a temperatura ambiente o elevada, preferiblemente temperatura ambiente.

En un aspecto del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es propan-2-ol o similar, la cristalización se induce adecuadamente enfriando la reacción, habitualmente a temperatura ambiente, preferiblemente en presencia de un cristal de siembra del Hidrato de Hidrocloruro.

En un aspecto adicional del procedimiento mencionado anteriormente, por ejemplo cuando el disolvente orgánico es acetonitrilo o similar, la cristalización se induce adecuadamente por adición de un co-disolvente apropiado tal como éter dietílico, preferiblemente a temperatura ambiente y preferiblemente en presencia de un cristal de siembra del Hidrato de Hidrocloruro.

Se apreciará que, en los procedimientos mencionados anteriormente, el ácido clorhídrico puede ser reemplazado por cualquier fuente adecuada de iones de hidrocloruro, siempre que la cantidad de agua en la reacción sea adecuada para la formación del Hidrato de Hidrocloruro. La cantidad adecuada de agua es generalmente al menos un equivalente molar y generalmente un exceso sobre éste, por ejemplo una cantidad equivalente a la utilizada en los procedimientos mencionados anteriormente.

Salvo indicación específica en contrario, la cristalización del Hidrato de Hidrocloruro se lleva a cabo generalmente a temperatura baja o ambiental, tal como en el intervalo de 0 a 30°C, por ejemplo 25°C; alternativamente, la cristalización puede iniciarse a una temperatura elevada, tal como en el intervalo de 30°C a 60°C, por ejemplo 50°C, y completarse después dejando que la temperatura del disolvente descienda a la temperatura ambiente o a baja temperatura, tal como en el intervalo de 0 a 30°C, por ejemplo 25°C. La cristalización puede iniciarse por siembra con cristales del Hidrato de Hidrocloruro, pero esto no es esencial salvo indicación específica en contrario.

El Compuesto (I) se prepara de acuerdo con procedimientos conocidos, tales como los descritos en los documentos EP 0.306.228 y WO94/05659. Las memorias descriptivas de los documentos EP 0.306.228 y WO94/05659 se incorporan aquí como referencias.

Cuando se utiliza aquí, la expresión "profilaxis de condiciones asociadas con diabetes mellitus" incluye el tratamiento de condiciones tales como resistencia a insulina, tolerancia disminuida a la glucosa, hiperinsulinemia y diabetes gestacional.

Diabetes mellitus significa preferiblemente diabetes mellitus de Tipo II.

Las condiciones asociadas con diabetes incluyen hiperglucemia y resistencia a la insulina y obesidad. Otras condiciones asociadas con diabetes incluyen hipertensión, enfermedad cardiovascular, especialmente aterosclerosis, ciertos trastornos alimentarios, en particular la regulación del apetito y la ingesta de alimentos en individuos que padecen trastornos asociados con una infra-alimentación, tales como anorexia nerviosa, y trastornos asociados con una alimentación excesiva, tales como obesidad y bulimia. Condiciones adicionales asociadas con diabetes incluyen el síndrome ovárico policístico y resistencia a insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de condiciones asociadas con diabetes mellitus abarcadas aquí incluyen enfermedad renal, especialmente enfermedad renal asociada con el desarrollo de diabetes de tipo II incluyendo nefropatía diabética, glomerulonefritis, esclerosis glomerular, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y enfermedad renal en fase terminal.

Como se ha mencionado anteriormente, el compuesto de la invención tiene propiedades terapéuticas útiles: Por consiguiente, la presente invención proporciona el Hidrato de Hidrocloruro para uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención proporciona Hidrato de Hidrocloruro para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con

diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

El Hidrato de Hidrocloruro se puede administrar tal cual o, preferiblemente como una composición farmacéutica que comprende también un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación de Hidrato de Hidrocloruro es generalmente la descrita para el Compuesto (I) en las publicaciones mencionadas anteriormente.

Por consiguiente, la presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende Hidrato de Hidrocloruro y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

Normalmente el Hidrato de Hidrocloruro se administra en una forma de dosificación unitaria.

El compuesto activo se puede administrar por cualquier ruta adecuada, pero habitualmente por ruta oral o parenteral. Para tal uso, el compuesto se empleará normalmente en forma de una composición farmacéutica en asociación con un vehículo, diluyente y/o excipiente farmacéutico, aunque la forma exacta de la composición dependerá naturalmente del modo de administración.

Las composiciones se preparan por mezcla y se adaptan adecuadamente para administración oral, parenteral o tópica, y por tanto pueden estar en forma de comprimidos, cápsulas, preparaciones líquidas orales, polvos, granulados, tabletas, pastillas, polvos reconstituibles, soluciones o suspensiones inyectables o infundibles, supositorios y dispositivos transdérmicos. Se prefieren las composiciones administrables oralmente, en particular las composiciones orales conformadas, ya que son más convenientes para uso general.

Los comprimidos y cápsulas para administración oral se presentan habitualmente en una dosificación unitaria, y contienen excipientes convencionales tales como agentes aglutinantes, cargas, diluyentes, agentes de prensado, lubricantes, disgregantes, colorantes, saborizantes y agentes humectantes. Los comprimidos se pueden revestir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica.

Las cargas adecuadas para usar incluyen celulosa, mani-

tol, lactosa y otros agentes similares. Disgregantes adecuados incluyen almidón, polivinilpirrolidona y derivados de almidón tales como sal sódica de glicolato de almidón. Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, el estearato de magnesio. Los agentes humectantes farmacéuticamente aceptables incluyen el lauril-sulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezcladura, carga, prensado o similares. Se pueden utilizar repetidas operaciones de mezcladura para distribuir el agente activo uniformemente en las composiciones que emplean grandes cantidades de cargas. Por supuesto, tales operaciones son convencionales en la técnica.

Las preparaciones líquidas orales pueden estar, por ejemplo en forma de suspensiones, soluciones, emulsiones, jarabes o elixires, acuosos u oleosos, o se pueden presentar como un producto seco para reconstituirlo con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso. Tales preparaciones líquidas pueden contener aditivos convencionales tales como agentes de suspensión, por ejemplo sorbitol, jarabe, metilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábiga; vehículos no acuosos (que pueden incluir aceites comestibles), por ejemplo, aceite de almendras, aceite de coco fraccionado, ésteres oleosos tales como ésteres de glicerina, propilenglicol, o alcohol etílico; conservantes, por ejemplo, p-hidroxibenzoato de metilo o propilo o ácido sórbico, y si se desea, agentes saborizantes o colorantes convencionales deseados.

Para administración parenteral, se preparan formas de dosificación unitaria fluidas que contienen un compuesto de la presente invención y un vehículo estéril. El compuesto, dependiendo del vehículo y la concentración, o bien puede suspenderse, o disolverse. Las soluciones parenterales normalmente se preparan disolviendo el compuesto activo en un vehículo y esterilizando por filtración antes de cargarlo en un vial o ampolla adecuado y sellarlo. Ventajosamente, tam-

bién se disuelven adyuvantes tales como un anestésico local, conservantes y tampones en el vehículo. Para intensificar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua puede separarse bajo vacío.

5 Las suspensiones parenterales se preparan sustancialmente de la misma manera excepto que el compuesto activo se suspende en el vehículo en lugar de disolverse y se esteriliza por exposición a óxido de etileno antes de suspenderlo en el vehículo estéril. Ventajosamente, se incluye un agente ten-
10 sioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto activo.

Además, el Hidrato de Hidrocloruro se puede utilizar en combinación con otros agentes antidiabéticos tales como secretagogos de insulina, por ejemplo sulfonilureas, biguanidas, tales como metformina, inhibidores de alfa-glucosidasas, tales como acarbosa, beta-agonistas, e insulina, tales como
15 los descritos 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 los descritos en las publicaciones mencionadas anteriormente. La
20 formulación del Hidrato de Hidrocloruro y sus dosificaciones en dichas combinaciones son generalmente los descritos para el Compuesto (I) en las publicaciones mencionadas anteriormente.

25 Como es práctica habitual, las composiciones normalmente irán acompañadas de instrucciones escritas o impresas para uso en el tratamiento médico interesado.

Como se utiliza aquí, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes
30 tanto para uso humano o veterinario: por ejemplo, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" abarca una sal veterinariamente aceptable.

La presente invención proporciona además un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas, en un ser humano u otro animal mamífero,
35 que comprende administrar una cantidad eficaz y no tóxica del

Hidrato de Hidrocloruro a un ser humano u otro animal mamífero que tenga necesidad de ello.

Convenientemente, el ingrediente activo se puede administrar como una composición farmacéutica definida aquí en lo que antecede, y esto constituye un aspecto particular de la presente invención.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de Hidrato de Hidrocloruro para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

En el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas, el Hidrato de Hidrocloruro se puede tomar en dosis, tales como las descritas en las publicaciones mencionadas anteriormente.

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

Los siguientes ejemplos ilustran la invención pero no la limitan en absoluto.

Ejemplo 1: Preparación de monohidrato de hidrocloruro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (Hidrato de Hidrocloruro): A una solución de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (10 g) en ácido acético (100 g) se añadió ácido clorhídrico concentrado (10 ml). Después de 15 min la solución clara se trató con éter dietílico (150 ml). El líquido sobrenadante se decantó y el residuo se agitó con éter dietílico (100 ml). El líquido se decantó de nuevo y el residuo se agitó con éter dietílico de nueva aportación (50 ml). El producto se filtró y lavó con éter dietílico y se secó bajo vacío a 50°C para dar el compuesto del título (7,67 g, 66,5%), punto de fusión: 100-3°C con resolidificación y refusión a 150-4°C.

Ejemplo 2: Se añadió ácido clorhídrico concentrado (1,0 ml) a una suspensión agitada de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-

piridil)amino)etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona (4,0 g) en una mezcla de propan-2-ol (100 ml) y agua (10 ml) a 21°C. La mezcla se calentó a 25°C y se agitó a esta temperatura durante un período de 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con propan-2-ol (20 ml) y se secó bajo vacío para dar Hidrato de Hidrocloruro (3,8 g).

Ejemplo 3: Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona (4,0 g), propan-2-ol (100 ml) y agua (10 ml) se calentó a 75°C con agitación. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (2,3 M, 5,0 ml) a la suspensión agitada y la solución resultante se enfrió a 21°C durante un período de 1 hora. La mezcla se sembró con cristales del Hidrato de Hidrocloruro y se agitó durante 30 minutos. El producto se recogió por filtración para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un sólido cristalino blanco (3,9 g).

Ejemplo 4: Se añadió ácido clorhídrico concentrado (2,0 ml) a una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona (2,0 g) y acetonitrilo (20 ml) y la mezcla se agitó a 21°C hasta que se observó una solución clara. Se añadió éter dietílico (15 ml) a la solución agitada, seguido de cristales de siembra del Hidrato de Hidrocloruro (20 mg). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió éter dietílico (15 ml) y se continuó la agitación durante 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con éter dietílico/acetonitrilo (2:1, 20 ml) y se secó bajo vacío durante 5 horas para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un sólido cristalino blanco (1,9 g).

Ejemplo 5: Una mezcla de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]tiazolidina-2,4-diona (10,0 g) y propan-2-ol (140 ml) se agitó y calentó a 60°C. Se añadió ácido clorhídrico acuoso (4 M, 14 ml) a la mezcla agitada y la temperatura se elevó a 70°C y se mantuvo a esta temperatura durante 10 minutos. La solución clara resultante se enfrió a 21°C a lo largo de un período de aproximadamente 1 hora. El producto se recogió por filtración, se lavó con propan-2-ol (30 ml) y se secó bajo vacío sobre pentóxido de fósforo durante 20 horas para dar el Hidrato de Hidrocloruro como un

sólido cristalino blanco (10,4 g).

DATOS CARACTERIZANTES: Se generaron los siguientes datos caracterizantes para el Hidrato de Hidrocloruro:

A. Contenido de agua

5 Este dato se determinó como 4,5% p/p utilizando un aparato Karl Fischer (valor teórico para monohidrato 4,37% p/p).

B. Cloro iónico

Este dato se determinó como 8,7% p/p (valor teórico para el monohidrato 8,61% p/p).

10 **C. Infrarrojo**

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión del Hidrato de Hidrocloruro en aceite mineral se obtuvo utilizando un espectrómetro Nicolet 710 FT-IR a una resolución de 2 cm^{-1} . Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm^{-1} .

15 El espectro obtenido se indica en la Figura I. Las posiciones de los picos son las siguientes: 3.358, 3.124, 2.764, 1.762, 1.747, 1.707, 1.644, 1.614, 1.587, 1.544, 1.511, 1.414, 1.333, 1.302, 1.268, 1.245, 1.181, 1.154, 1.142, 1.108, 1.075, 1.054, 1.033, 1.012, 988, 938, 905, 859, 833, 817, 20 760, 738, 716, 663, 652, 636, 620, 605, 564, 540, 525 y 505 cm^{-1} .

D. Difracción de rayos X a través de polvo (XRPD)

El modelo de XRPD del Hidrato de Hidrocloruro se indica más adelante en la Figura II y, en la Tabla I, se proporciona 25 un resumen de los ángulos de XRPD y de las distancias reticulares calculadas características del Hidrato de Hidrocloruro.

Se utilizó un difractómetro de rayos X a través de polvo, Philips PW17010 (fuente de rayos X de Cu) para generar el modelo utilizando las siguientes condiciones de adquisición.

30	Ánodo de tubo:	Cu
	Tensión del generador:	40 kV
	Corriente del generador:	30 mA
	Ángulo inicial:	$3,5^{\circ}2\theta$
	Ángulo final:	$35,0^{\circ}2\theta$
35	Tamaño del paso:	$0,020^{\circ}2\theta$
	Tiempo por paso:	2,3 s

Tabla I

Ángulos de difracción de rayos X a través de polvo y
distancias reticulares calculadas, característicos del
Hidrato de Hidrocloruro

	Ángulo de difracción ($^{\circ}2\theta$)	Distancia reticular (Angstroms)
	8,8	10,06
	12,1	7,31
10	14,1	6,30
	14,3	6,17
	15,0	5,90
	16,5	5,38
	17,7	5,01
15	19,1	4,62
	19,9	4,46
	20,7	4,28
	21,3	4,17
	21,7	4,09
20	23,0	3,86
	23,8	3,73
	24,3	3,66
	24,9	3,57
	25,6	3,48
25	27,0	3,30
	27,6	3,23
	28,9	3,08
	30,0	2,97
	31,4	2,85
30	32,2	2,78
	33,1	2,71

REIVINDICACIONES

1. El monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracterizado porque:
 - 5 (i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.392, 2.739, 1.751, 1.325 y 713 cm^{-1} ; y/o
 - (ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 y 19,8°2 θ .
- 10 2. Un hidrato según la reivindicación 1, que proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.
3. Un hidrato según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que proporciona un modelo de difracción de rayos X
15 a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura II.
4. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en forma aislada.
5. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en forma pura.
20
6. Un hidrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma cristalina.
7. Un procedimiento para preparar un hidrato según la reivindicación 1, caracterizado porque la 5-[4-[2-(N-metil-N-
25 (2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (Compuesto I) se trata con una fuente adecuada de iones contrarios de hidrocloreuro y una cantidad apropiada de agua para que se forme el Hidrato de Hidrocloreuro; y, después de esto, se recupera el compuesto requerido.
- 30 8. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un hidrato según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.
9. Un hidrato según la reivindicación 1, para uso como
35 una sustancia terapéutica activa.
10. Un hidrato según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condi-

17

ciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

11. El uso del hidrato para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas.

12. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, condiciones asociadas con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de las mismas, en un ser humano u otro animal mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz y no tóxica del hidrato a un ser humano u otro animal mamífero que tiene necesidad de ello.

Figura 1. Espectro de infrarrojos del hidrato de hidrocloreuro.

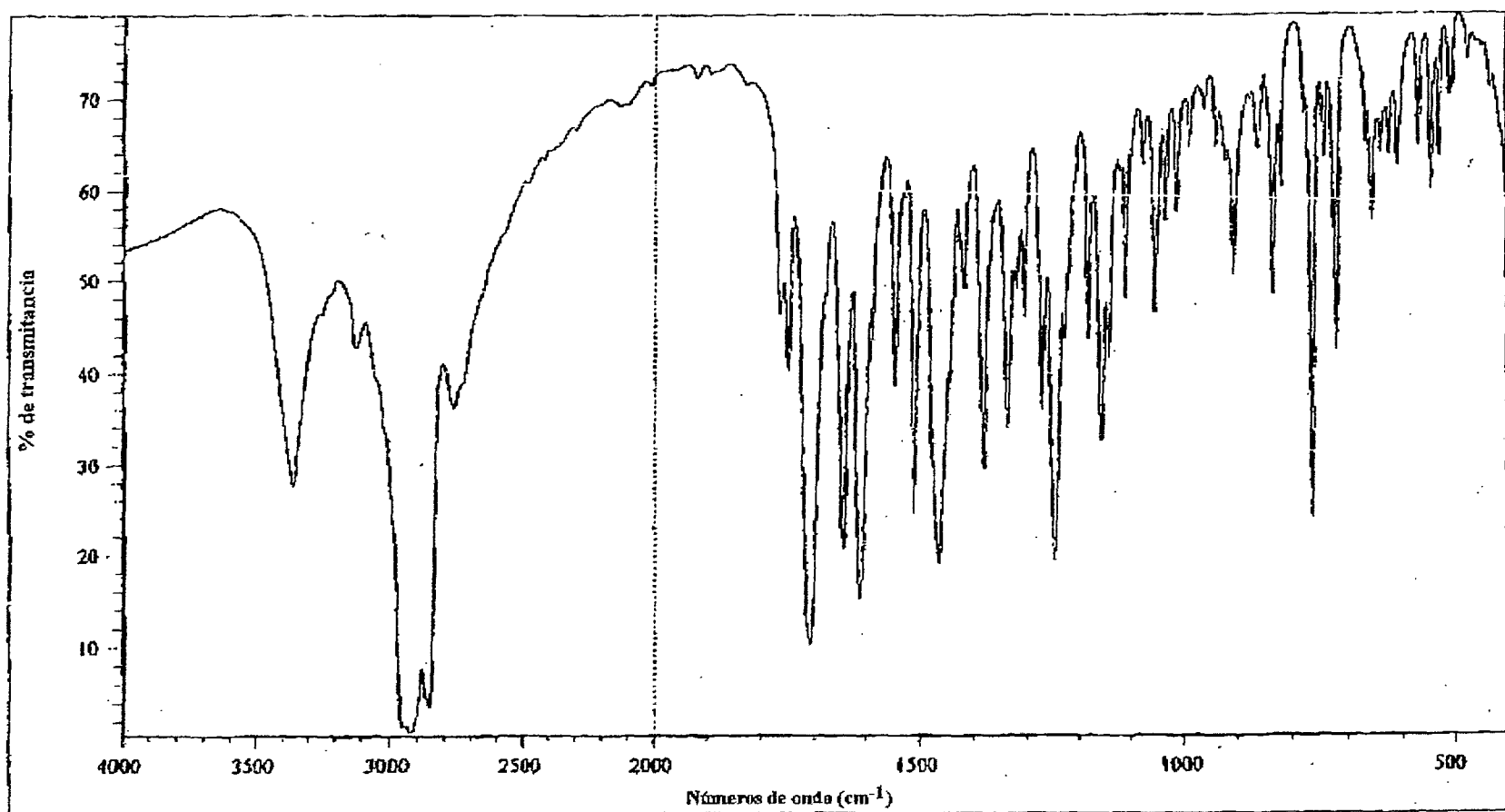
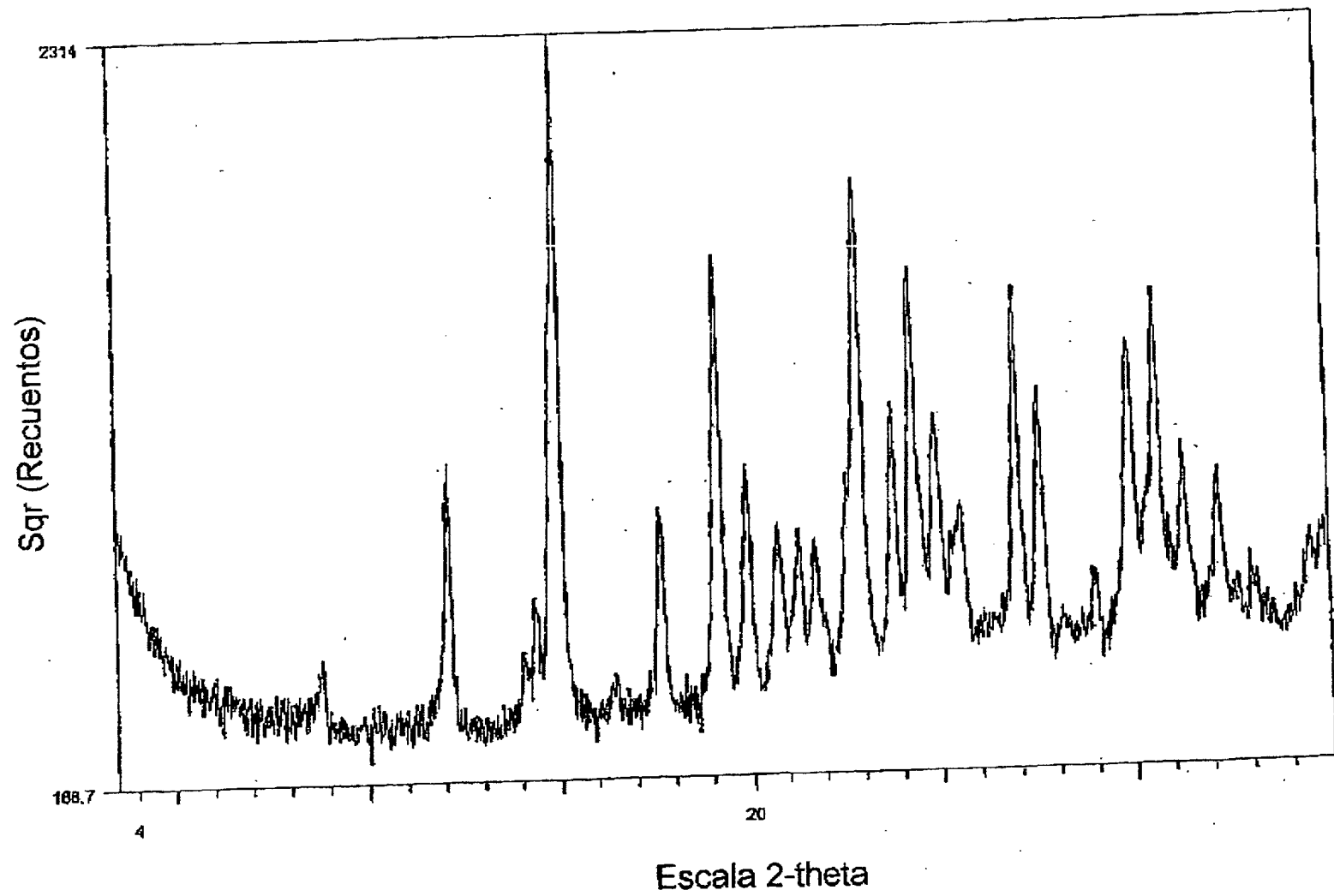


Figura II. Modelo de difracción de rayos X a través del polvo del hidrato de hidroccloruro.



A
H
20

**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: 9909075.5

(72) INVENTOR/ES:

Paul David James Blackler- Robert Gordon Giles- Michael
John Sasse - Andrew Simon Craig

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: Abril 20, 1999

(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVOS FARMACOS

(57) RESUMEN.

1. El monohidrato de hidrocloreuro de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, caracterizado porque:

(i) proporciona un espectro infrarrojo que contiene picos a 3.392, 2.739, 1.751, 1.325 y 713 cm^{-1} ; y/o

(ii) proporciona un modelo de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que contiene picos a 9,1, 12,0, 15,7, 16,3 y 19,8°2 θ .

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

REQUISITOS MINIMOS PARA

Radicacion : 00026928 00000003

Folios: 22

Fecha (AMD): 2003-04-19 13:55:55

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

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 16 []
- Resumen 17 []
- Comprobante de Pago 3 []

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: _____

22
27

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-028929

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

f

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

2000-04-25
430

EXPEDIENTE 00-028928

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

1013

00 028.928

AGIK 31/12 // 31/125 // 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 5, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1013
EXPEDIENTE 00 028.928
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 a los nuevos fármacos inventados. Hacer la aclaración necesaria.
2. Deben reemplazarse los folios borrosos, como p. ej. el folio 5 que tiene un renglón ilegible.
3. Debe incluirse en la descripción y/o en las reivindicaciones, la fórmula estructural del compuestos inventado.
4. Debe adjuntarse el arte final de la figura característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Julio 5, 2000
--	------------------------------------	---

EXPEDIENTE 00-028928

AUTO 1167

28
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, requiérsele 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

01 AGO 2000

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los _____

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