



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Organización CSA Ltda

R



**SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION**

00 - 28929

21. **EXPEDIENTE No.** _____

54. **TITULO** NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO

NUEVO TITULO: " NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON
BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO"

51. **CLASIFICACION INTERNACIONAL** AG1K 31/12 // 31/425
// 31/44

71. **SOLICITANTE** SMITHKLINE BEECHAM PLC - SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED
COD 417/12; AG1P 3/10

DOMICILIO BRENTFORD, MIDDLESEX, INGLATERRA-CARRIGALINE, COUNTY CORK, IRLANDA

74. **APODERADO** GERMAN CASTILLO GRAU

22. **SANTAFE DE BOGOTA, D.C.** 19-04-2000

2020 38
24

07

Forbes

SS



00 28929

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00028929 00000000

Folios: 26

Fecha (AMD): 2000-04-19 13:56:37

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

SMITHKLINE BEECHAM PLC

SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

GERMAN CASTILLO GRAU

País de Domicilio

INGLATERRA- IRLANDA

Departamento o Estado

MIDDLESEX - COUNTY CORK

Dirección

NEW HORIZONS COURT - CURRAGHBINNY

Ciudad

BRENTFORD - CARRIGALINE

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

(72) Nombre del Inventor (es)

Paul David James Blackler-Robert Gordon Giles-Christine

Marie Browne-Timothy G Coakley- Gillian Morrissey

Identificación

Dirección

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

County Cork, Irlanda- Carrigaline, County, Cork, Irlanda - Carrigaline,

Ciudad

County Cork, Irlanda

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCIÓN

(54) Título de la Invención

NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO

pioditazone

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

GRAN BRETAÑA

(32) Fecha

Abril 23, 1999

(31) No. Solicitud

9909473.2

GRAN BRETAÑA

Mayo 25, 1999

9912196.4

Para Publicar a los

☐ 6 meses

☐ 12 meses

☒ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

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

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Una forma polimórfica de sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiiazolidina-2,4-diona (el Polimorfo), caracterizado porque proporciona:

(i) un espectro infrarrojo que contiene picos a 1.763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; y/o

(ii) un espectro Raman que contiene picos a 1.762, 1.284, 912 y 888 cm^{-1} ; y/o

10 (iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a 111,0, 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0, 178,7 ppm; y/o

(iv) un patrón de difracción de rayos X a través de pol-
15 vo (XRPD) que da distancias reticulares calculadas a 5,87,

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

5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms; un procedimiento para preparar dicho compuesto, una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, y el uso de dicho compuesto en medicina.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00026929 00000000

Folios: 26

Fecha (AMD): 2000-04-19 13:56:37

Tramite : 032 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 25,123
FECHA : ABRIL 19 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

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

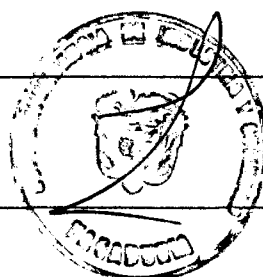
***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	\$0005-01-01	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 COMPUESTO FARMACÉUTICO

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

5 La solicitud de patente internacional, número de publicación WO94/05659, describe ciertos derivados de tiazolidina-diona que tienen actividad hipoglucémica e hipolipidémica, incluyendo la sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (en lo sucesivo denominado "Compuesto (I)").

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 15 nueva forma polimórfica que es particularmente adecuada para preparación en masa y manipulación. La nueva forma se puede preparar por un procedimiento eficiente, económico y reproducible, particularmente adecuado para la preparación a gran escala.

20 La nueva forma polimórfica ("el Polimorfo") también tiene propiedades farmacéuticas útiles y, en particular, se indica que es útil para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos.

25 Por consiguiente, la presente invención proporciona una forma polimórfica de sal del ácido maleico 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 30 picos a 1.763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; y/o

(ii) proporciona un espectro Raman que contiene picos a 1.762, 1.284, 912 y 888 cm^{-1} ; y/o

(iii) proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a 111,0, 35 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0, 178,7 ppm; y/o

(iv) proporciona un patrón de difracción de rayos X a

través de polvo (XRPD) que da distancias reticulares calculadas a 5,87, 5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms.

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

En un aspecto favorecido, el Polimorfo proporciona un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura II.

En un aspecto favorecido, el Polimorfo proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear en estado sólido sustancialmente de acuerdo con la Figura III y/o la Tabla I.

En un aspecto favorecido, el Polimorfo proporciona un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura IV y/o la Tabla II.

La presente invención abarca el Polimorfo aislado en forma pura o cuando está mezclado con otros materiales, por ejemplo, las formas conocidas del Compuesto I (o el "Polimorfo Original") o cualquier otro material.

Así, en un aspecto se proporciona el Polimorfo en forma aislada.

En un aspecto adicional se proporciona el Polimorfo en forma pura.

Todavía en otro aspecto adicional se proporciona el Polimorfo en forma cristalina.

La invención también proporciona un procedimiento para preparar el Polimorfo, caracterizado porque se suspende el Compuesto (I) en acetona, preferiblemente en una atmósfera inerte tal como nitrógeno, y se agita a temperatura elevada, preferiblemente la temperatura de reflujo, durante un período de tiempo prolongado, por ejemplo 17 horas, después de lo cual el Polimorfo se aísla de la mezcla de reacción.

En un procedimiento adicional, se siembra una disolución de Compuesto (I) en etanol desnaturalizado a una temperatura elevada, por ejemplo 50°C, con cristales del Polimorfo, entonces se enfría, preferiblemente hasta una temperatura en el intervalo de 20-25°C, para proporcionar el Polimorfo, después de lo cual se recupera el Polimorfo del etanol desnaturaliza-

do. La disolución de Compuesto (I) en el etanol desnaturalizado se prepara convenientemente disolviendo el Compuesto (I) en la cantidad requerida de etanol desnaturalizado a una temperatura elevada, por ejemplo 60°C.

- 5 Típicamente, el Polimorfo se recupera de la reacción por filtración y secado subsiguiente, habitualmente a una temperatura elevada, por ejemplo 50°C.

En un aspecto adicional, la invención también proporciona un procedimiento para convertir Polimorfo en Compuesto
10 (I), en el que se siembra una disolución de Polimorfo en un disolvente adecuado, tal como acetona o etanol, con Compuesto (I). Generalmente, la disolución de Polimorfo se obtiene disolviendo Polimorfo a una temperatura elevada en el disolvente, tal como acetona o etanol.

- 15 El Compuesto (I) se prepara según los procedimientos conocidos, tales como los descritos en el documento WO94/05659. Las descripciones del documento WO94/05659 se incorporan aquí como referencia.

Para evitar dudas, el término "Compuesto (I)", como se
20 utiliza aquí, se refiere a la forma de la sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]-tiazolidina-2,4-diona, como se describe y caracteriza en la solicitud de patente internacional con número de publicación WO94/05659.

- 25 Cuando se utiliza aquí "etanol desnaturalizado" quiere decir etanol que contiene pequeñas cantidades de metanol, habitualmente hasta 5% v/v de metanol, tal como de 0,9% v/v a 5% v/v de metanol, por ejemplo etanol que contiene 4% v/v de metanol.

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

- 35 Diabetes mellitus significa preferiblemente diabetes mellitus de Tipo II.

Los estados asociados con diabetes incluyen hipergluce-

mia y resistencia a la insulina y obesidad. Otros estados asociados 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. Estados adicionales asociados con diabetes incluyen el síndrome ovárico policístico y resistencia a insulina inducida por esteroides.

Las complicaciones de estados asociados 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 Polimorfo para uso como una sustancia terapéutica activa.

Más particularmente, la presente invención proporciona el Polimorfo para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos.

El Polimorfo se puede administrar tal cual o, preferiblemente, como una composición farmacéutica que comprende también un vehículo farmacéuticamente aceptable. La formulación del Polimorfo, y las dosis del mismo, son como se describen generalmente para el Compuesto (I) en la solicitud de patente internacional con números de publicación WO94/05659 y WO98/55122.

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

Normalmente el Polimorfo se administra en una forma de dosificación unitaria.

El compuesto activo se puede administrar por cualquier

vía adecuada, pero habitualmente por vía 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, disoluciones o suspensiones inyectables o infusibles, 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, manitol, 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 adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen el lauril-sulfato de sodio.

Las composiciones orales sólidas se pueden preparar por métodos convencionales de mezclado, carga, prensado o similares. Se pueden utilizar operaciones repetidas de mezclado para distribuir el agente activo uniformemente en las composiciones empleando 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 acuosas u oleosas, disolu-

10 ciones, emulsiones, jarabes o elixires, 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, 5 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 10 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. 15

20 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 disoluciones 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, también se disuelven adyuvantes tales como un anestésico local, 25 conservantes y tampones en el vehículo. Para aumentar la estabilidad, la composición se puede congelar después de cargarla en el vial y el agua se puede eliminar a vacío.

30 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 tensioactivo o humectante en la composición para facilitar la distribución uniforme del compuesto activo.

35 Además, tales composiciones pueden contener otros agentes activos tales como agentes antihipertensivos y diuréticos.

Además, el Polimorfo 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 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 se describen en las publicaciones mencionadas anteriormente. La formulación del Polimorfo, y sus dosificaciones en dichas combinaciones, son generalmente las descritas para el Compuesto (I) en las publicaciones mencionadas anteriormente. 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 tanto para uso humano como 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, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos, en un ser humano o animal mamífero, que comprende administrar una cantidad eficaz y no tóxica del Polimorfo a un ser humano o animal mamífero que lo necesite.

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 el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos, el Polimorfo se puede tomar en dosis, tales como las descritas anteriormente.

Regímenes de dosificación similares son adecuados para el tratamiento y/o la profilaxis de mamíferos no humanos.

En un aspecto adicional, la presente invención propor-

ciona el uso del Polimorfo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos.

- 5 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.

10 **Ejemplo 1: Preparación de Polimorfo**

Se suspendió Compuesto (I) (8,0 g) en acetona (80 ml) en nitrógeno, y la suspensión lechosa resultante se agitó a reflujo durante 17,5 h. La mezcla se enfrió entonces a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. El producto se aisló
15 por filtración, se lavó con acetona y se secó a vacío a 50°C dando 6,9 g (86%) del Polimorfo.

Ejemplo 2: Conversión del Polimorfo en Compuesto (I)

Se añadió el Polimorfo (18,0 g) a acetona (450 ml), y la mezcla resultante se calentó a reflujo en nitrógeno durante
20 30 min. Se filtró la disolución caliente, y se concentró la disolución filtrada por destilación a presión atmosférica (se recogieron 270 ml de acetona). Entonces la disolución concentrada se dejó enfriar a alrededor de 1°C/min, y a 50°C la disolución se sembró con Compuesto (I) (0,09 g). Se continuó
25 el enfriamiento a alrededor de 1°C/min. La suspensión lechosa resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente, entonces el sólido se aisló por filtración, se lavó con acetona y se secó a vacío a 50°C dando 15,1 g (84%) de Compuesto (I).

Ejemplo 3: Conversión del Polimorfo en Compuesto (I)

30 Se calentó una mezcla de Polimorfo (10,0 g) en etanol desnaturalizado (90 ml) en nitrógeno, dando una disolución transparente. La disolución transparente se agitó a 62°C durante 30 min, entonces se filtró en caliente a una vasija precalentada a 55°C. El filtro se lavó con etanol desnaturalizado
35 (10 ml) caliente. La temperatura del filtrado se ajustó a 60°C antes de enfriar, con agitación, a alrededor de 1 grado/min. La mezcla de enfriamiento se sembró a 52°C con

Compuesto (I) (0,4 g), y se continuó el enfriamiento a 1°C/min con agitación. La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y el sólido se aisló por filtración, se lavó con etanol desnaturalizado y se secó a vacío a 50°C dando 8,4 g (84%) de Compuesto (I).

DATOS CARACTERIZANTES: Se generaron los siguientes datos caracterizantes para el Polimorfo:

A. Infrarrojo

El espectro de absorción infrarroja de una dispersión del Polimorfo en aceite mineral se obtuvo utilizando un espectrómetro FT-IR Nicolet 710 a una resolución de 2 cm⁻¹. Los datos se digitalizaron a intervalos de 1 cm⁻¹. El espectro obtenido se muestra en la Figura I. Las posiciones de los picos son las siguientes: 1763, 1702, 1643, 1623, 1578, 1542, 1515, 1416, 1356, 1334, 1302, 1284, 1261, 1243, 1224, 1201, 1184, 1179, 1147, 1109, 1081, 1055, 1033, 1015, 975, 959, 912, 888, 856, 833, 798, 776, 759, 744, 722, 709, 651, 617, 604, 596, 581, 539, 524, y 505 cm⁻¹.

B. Raman

El espectro Raman del Polimorfo se registró a través de un vial de vidrio usando un espectrómetro Perkin Elmer 2000R a una resolución de 4 cm⁻¹, y se muestra en la Figura II (el eje X muestra la Intensidad, el eje Y muestra el desplazamiento Raman cm⁻¹, 1800-200 cm⁻¹). La excitación se logró usando un láser de Nd:YAG (1064 nm) con una salida de potencia de 400 mW. Las posiciones de los picos fueron las siguientes: 1762, 1703, 1613, 1586, 1546, 1469, 1446, 1389, 1333, 1315, 1284, 1264, 1249, 1206, 1181, 1147, 1082, 1035, 1014, 991, 969, 922, 912, 888, 840, 830, 778, 743, 722, 708, 654, 636, 618, 604, 541, 499, 468, 434, 411, 334, 290, y 235 cm⁻¹.

C. RMN en Estado Sólido

En la Figura III se muestra el espectro de RMN CP-MAS ¹³C 90,56 MHz para el Polimorfo. Los desplazamientos químicos se tabulan en la Tabla I. Los datos se registraron a temperatura ambiente y frecuencia de giro de 10 KHz en un espectrómetro Bruker AMX360, con polarización cruzada de 1,6 ms, y un tiem-

po de repetición de 15 s. Los desplazamientos químicos se referenciaron externamente con la señal de carboxilato de una muestra de prueba de glicina a 176,4 ppm con relación a tetrametilsilano, y se consideran exactos dentro de +/- 0,5 ppm.

Tabla I
Desplazamientos químicos de ¹³C del Polimorfo
Desplazamiento químico (ppm)

10	38,5	111,0	130,9	146,7	171,0
	50,3	113,6	131,8	152,7	178,7
	56,9	119,8	134,7	157,5	
	66,0	129,1	138,7	169,5	

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

15 El patrón de XRPD del Polimorfo se indica más adelante en la Figura IV, y en la Tabla II se proporciona un resumen de los ángulos de XRPD y de las distancias reticulares calculadas, características del Polimorfo.

Los datos se obtuvieron en un difractómetro de rayos X
20 Bruker D8 Advance con geometría theta/theta configurada con un ánodo de Cu, rendijas Soler primaria y secundaria, un monocromador secundario, y un detector de centelleo. Se utilizaron las siguientes condiciones de adquisición:

	Ánodo de tubo:	Cu
25	Tensión del generador:	40 kV
	Corriente del generador:	40 mA
	Ángulo inicial:	2,0°2θ
	Ángulo final:	35,0°2θ
	Tamaño del paso:	0,02°2θ
30	Tiempo por paso:	2,5 s

Tabla II
Ángulos de difracción de rayos X a través de polvo y distancias reticulares calculadas, característicos del Polimorfo

35	Ángulo de difracción (°2θ)	Distancia reticular (Angstroms)
----	-------------------------------	------------------------------------

15

5

10

15

20

25

30

9,9	8,97
12,5	7,07
13,1	6,78
15,1	5,87
15,5	5,72
16,7	5,30
18,9	4,69
20,3	4,38
21,2	4,19
21,7	4,09
22,1	4,02
22,9	3,88
23,4	3,80
23,9	3,72
24,6	3,61
25,2	3,53
25,7	3,46
26,3	3,39
27,1	3,29
27,5	3,25
27,9	3,20
28,7	3,11
29,1	3,07
30,1	2,97
30,5	2,93
30,8	2,91
31,3	2,85
31,7	2,82
32,9	2,72
33,2	2,69
33,8	2,65
34,0	2,64

16

REIVINDICACIONES

1. Una forma polimórfica de sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]-
5 tiazolidina-2,4-diona (el Polimorfo), caracterizada porque
5 proporciona:
 - (i) un espectro infrarrojo que contiene picos a 1.763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; y/o
 - (ii) un espectro Raman que contiene picos a 1.762, 1.284, 912 y 888 cm^{-1} ; y/o
 - 10 (iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a 111,0, 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0, 178,7 ppm; y/o
 - (iv) un patrón de difracción de rayos X a través de pol-
15 vo (XRPD) que da distancias reticulares calculadas a 5,87, 5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms.
2. Un Polimorfo según la reivindicación 1, que propor-
20 ciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.
3. Un Polimorfo según la reivindicación 1 o la reivin-
dicación 2, que proporciona un espectro Raman sustancialmente
25 de acuerdo con la Figura II.
4. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 3, que proporciona un espectro de resonancia
magnética nuclear ^{13}C en estado sólido sustancialmente de
30 acuerdo con la Figura III y/o la Tabla I.
5. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindi-
caciones 1 a 4, que proporciona un patrón de difracción de
rayos X a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo
35 con la Figura IV y/o la Tabla II.
6. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindi-
caciones 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 procedimiento para preparar un Polimorfo según la reivindicación 1, caracterizado porque:

(a) se suspende Compuesto (I) en acetona, y se agita a una temperatura elevada durante un período de tiempo prolongado;

(b) se siembra Compuesto (I) en etanol desnaturalizado, a una temperatura elevada, con cristales del Polimorfo, entonces se enfría la mezcla de reacción para proporcionar el Polimorfo;

después de lo cual se recupera el Polimorfo del etanol desnaturalizado.

10. Una composición farmacéutica, que comprende una cantidad eficaz y no tóxica de un Polimorfo según la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable para el mismo.

11. Un Polimorfo según la reivindicación 1, para uso como una sustancia terapéutica activa.

12. Un Polimorfo según la reivindicación 1, para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos.

13. El uso de Polimorfo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos.

14. Un método para el tratamiento y/o la profilaxis de

diabetes mellitus, estados asociados con diabetes mellitus y ciertas complicaciones de los mismos, en un ser humano o mamífero no humano, que comprende administrar una cantidad eficaz y no tóxica de Polimorfo a un ser humano o mamífero no humano que lo necesite.

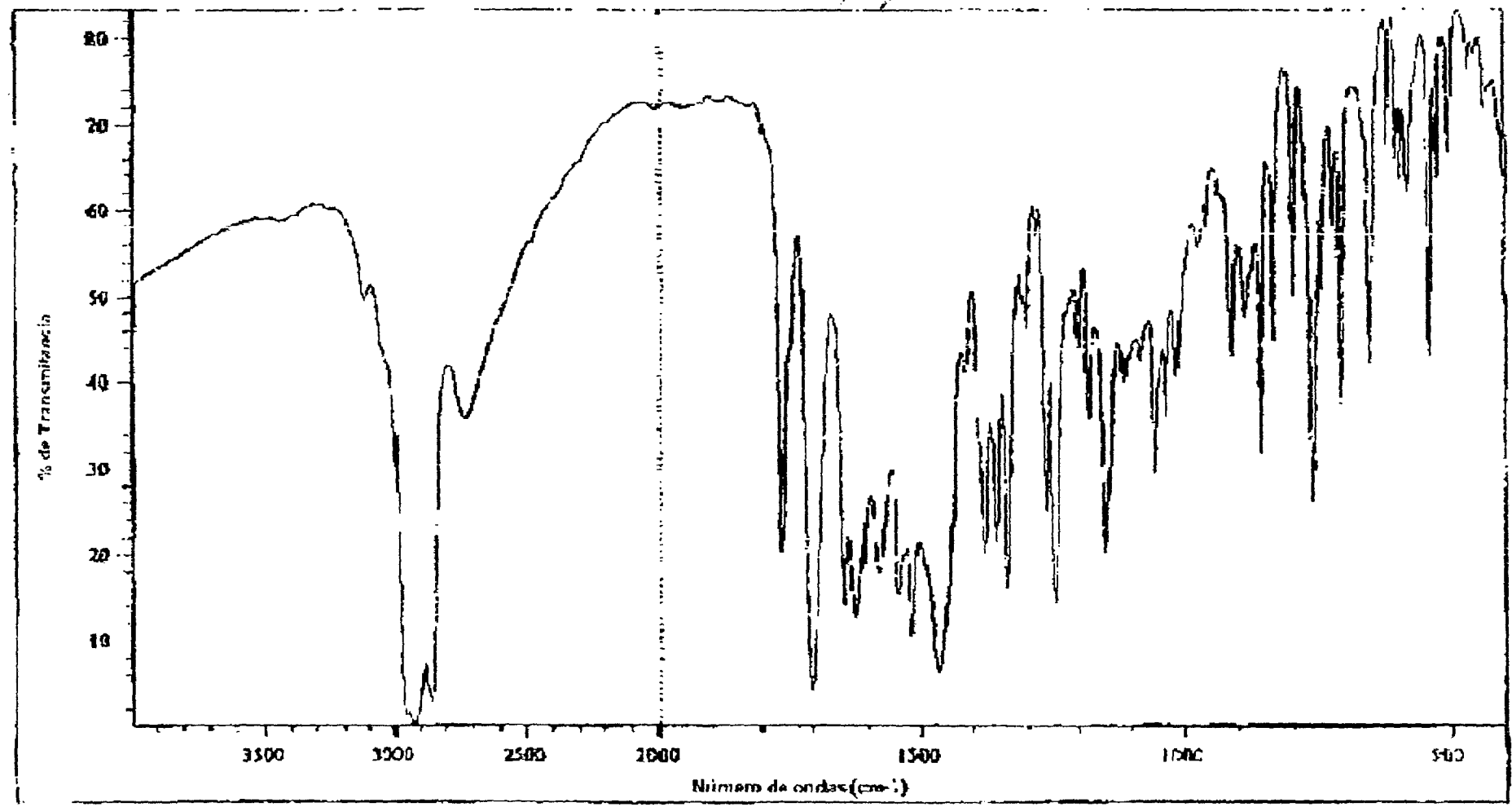
5

RESUMEN

NUEVO COMPUESTO FARMACÉUTICO

- Una forma polimórfica de sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxi]bencil]-tiazolidina-2,4-diona (el Polimorfo), caracterizado porque proporciona:
- (i) un espectro infrarrojo que contiene picos a 1.763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; y/o
 - (ii) un espectro Raman que contiene picos a 1.762, 1.284, 912 y 888 cm^{-1} ; y/o
 - 10 (iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a 111,0, 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0, 178,7 ppm; y/o
 - (iv) un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que da distancias reticulares calculadas a 5,87, 5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms; un procedimiento para preparar dicho compuesto, una composición farmacéutica que contiene dicho compuesto, y el uso de dicho compuesto en medicina.
 - 15

Figura 1: Espectro Infrarrojo del Polimorfo



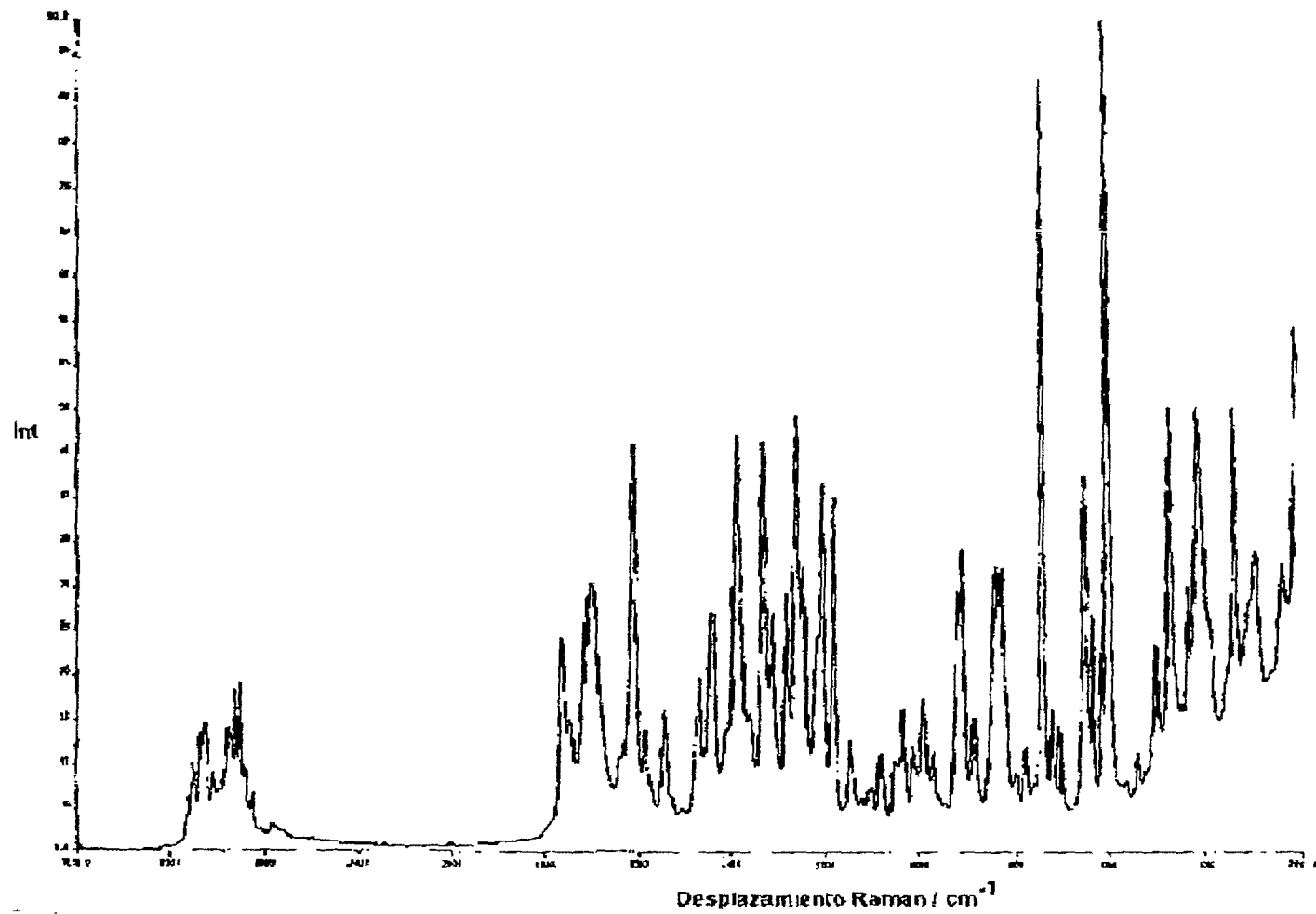
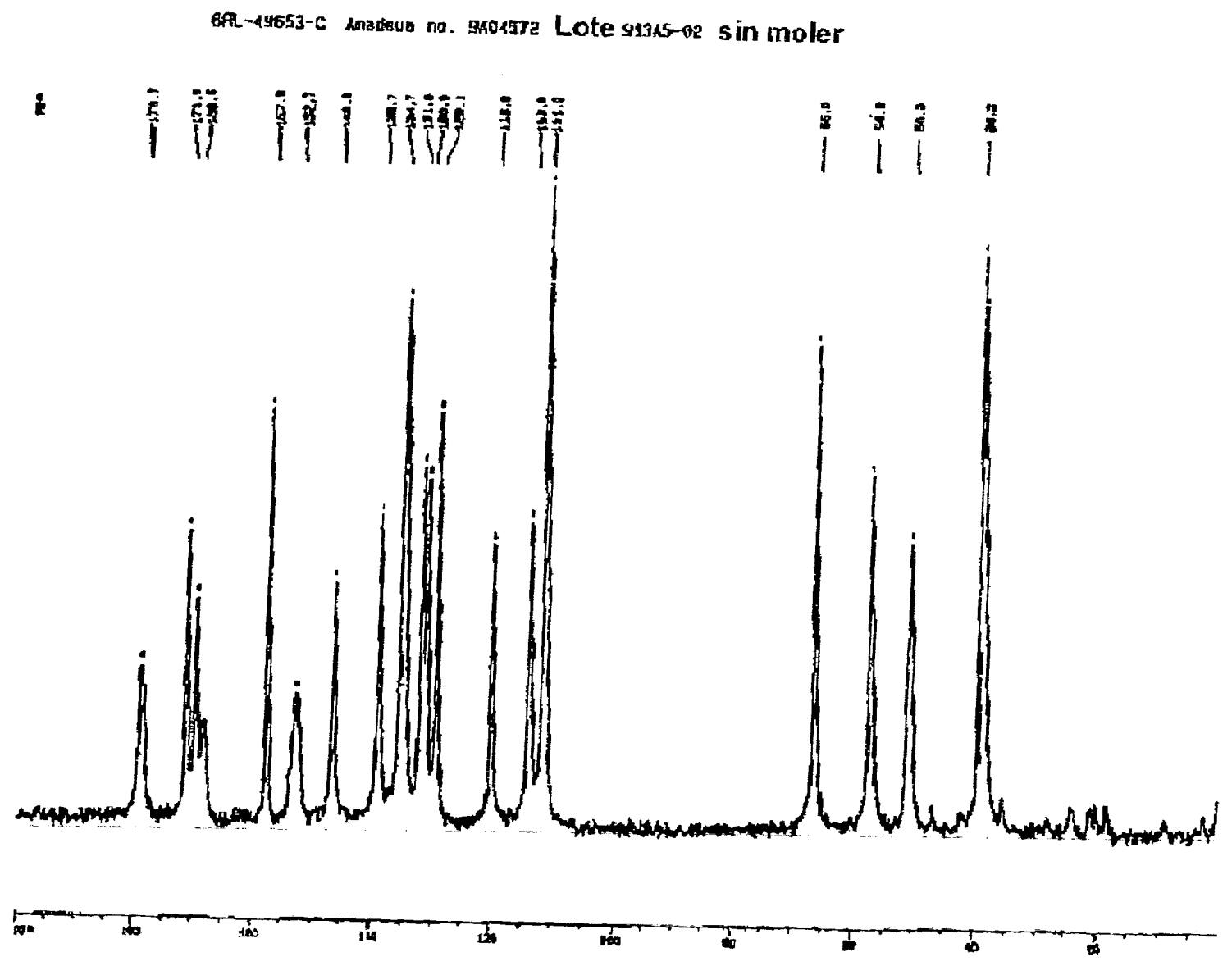


Figura II. Espectro Raman del Polimorfo

[Handwritten signature]

[Handwritten signature]

Figura III: Espectro de RMN en Estado Sólido del Polimorfo



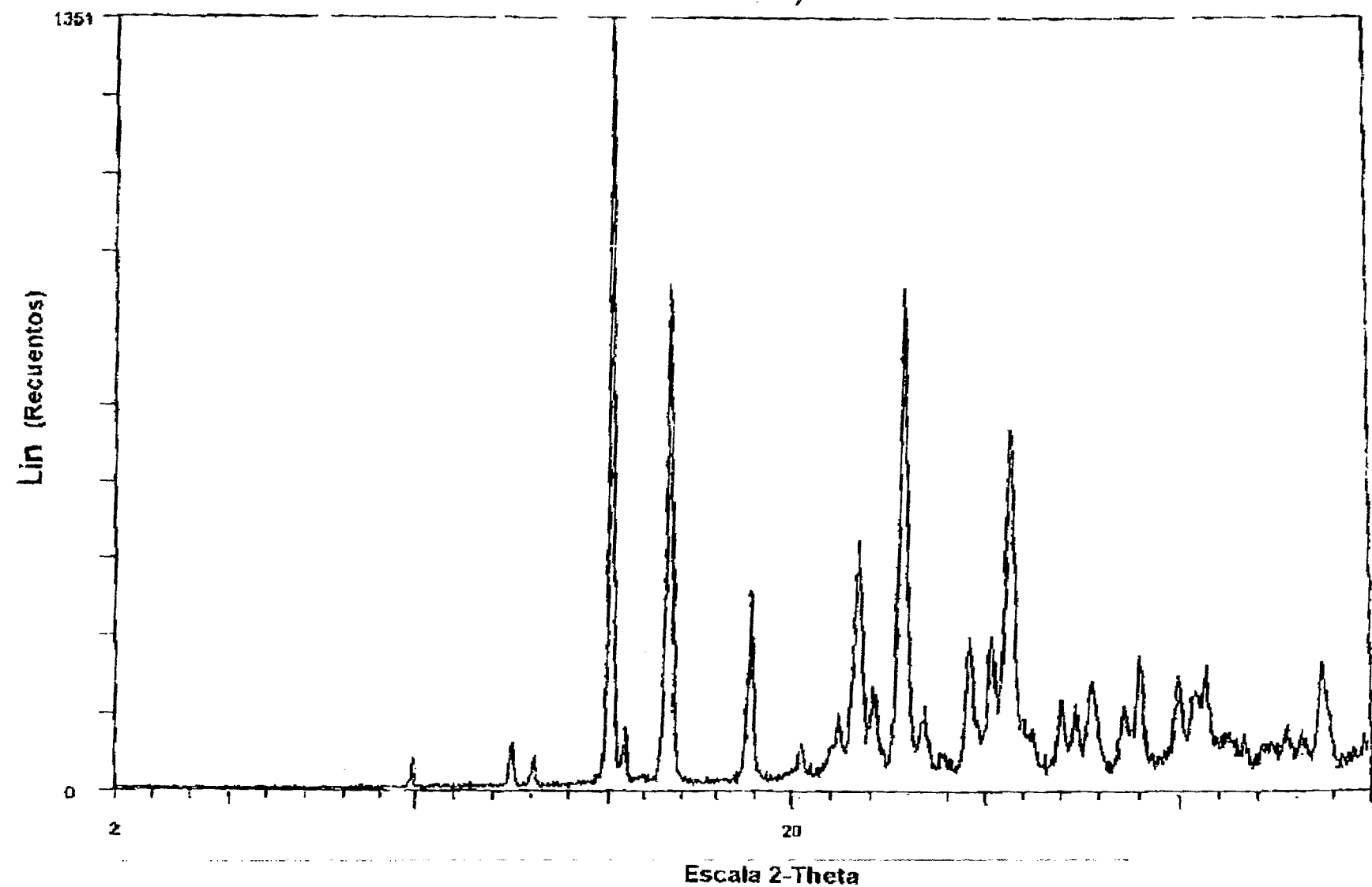


Fig. IV: Patrón de Difracción de Rayos X en Polvo del Polimorfo

27

24 ~~AB~~

**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:

SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED

(31) No. DE SOLICITUD: 9909473.2
9912196.4

(72) INVENTOR/ES:

Paul David James Blackler- Robert Gordon Giles
Christine Marie Browne-Timothy G Coakley- Gillian Morrissey

(32) FECHA DE
PRESENTACIÓN: AB.23/99-Mayo 25/99

(33) PAÍS: GRAN BRETAÑA

(74) APODERADO:

GERMAN CASTILLO GRAU

(54) TÍTULO: NUEVO COMPUESTO FARMACEUTICO

(57) RESUMEN:

1. Una forma polimórfica de sal del ácido maleico de 5-[4-[2-(N-metil-N-(2-piridil)amino)etoxil]bencil]-tiazolidina-2,4-diona (el Polimorfo), caracterizada porque proporciona:

(i) un espectro infrarrojo que contiene picos a 1.763, 912, 856 y 709 cm^{-1} ; y/o

(ii) un espectro Raman que contiene picos a 1.762, 1.284, 912 y 888 cm^{-1} ; y/o

(iii) un espectro de resonancia magnética nuclear de ^{13}C en estado sólido que contiene picos a 111,0, 113,6, 119,8, 129,1, 130,9, 131,8, 134,7, 138,7, 146,5, 152,7, 157,5, 169,5, 171,0, 178,7 ppm; y/o

(iv) un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) que da distancias reticulares calculadas a 5,87, 5,30, 4,69, 4,09, 3,88, 3,61, 3,53 y 3,46 Angstroms.



27
25

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00028929 00000000
Fecha (AMD): 2000-04-19 13:56:37
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Folios: 26

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 19 []
- Comprobante de Pago 74 []

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 00-028929

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 GIBSONE y/o LUIS F. CASTILLO GIBSONE

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

Facultad para desistir Si.

Revisado _____.

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
PRIMER EXAMEN DE FORMA

27 28
2000-04-25
430

EXPEDIENTE 00-028929

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

- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).
- SI [x]** **NO []** **NO APLICABLE []** Presentó, en forma correcta el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de enero del 2000).
- SI [x]** **NO []** **EXTEMPORANEAMENTE []** Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.
- SI []** **NO [x]** **NO APLICABLE []** Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.
- SI []** **NO [x]** **NO APLICABLE []** Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de París; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).
- SI []** **NO [x]** **CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS**

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

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

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

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


EXAMINADOR JURIDICO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2000-07-05
430

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1014
00 028.929
A 61K31/12 // 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 5, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO 1014
EXPEDIENTE 00 028.929
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 compuesto farmacéutico inventado. Hacer la aclaración necesaria.
2. Deben reemplazarse los folios borrosos, como p. ej. los folios de las gráficas.
3. Debe incluirse en la descripción y/o en las reivindicaciones, la fórmula estructural del compuesto farmacéutico 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 00-028929

AUTO 1164

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, advirtiéndolo 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. 3 AGO 2000 notificado por anotación en estado de esta misma fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI ____ NO ____

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA