

66 64
X

Castillo Grau & Asociados
ABOGADOS

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 00328929 00000033 Folios: 32
Fecha (ACD): 2000-10-30 10:23:51
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRADO/ 444 REPUESTA
Procedencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Señores

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Santafé de Bogotá, D.C.

Re.: Expediente No. 00 - 28.929

Solicitud de Patente

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

- 1.- Debidamente traducida, la copia oficial de la solicitud de patente básica inglesa No. GB 9909473.2 ya fué acompañado con mi escrito presentado el 21 de Julio del 2000.
- 2.- Se acompaña el arte final por triplicado.
- 3.- Debidamente legalizado y oficialmente traducido, se acompaña el poder que me otorga la sociedad SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED, en copia auténtica.
- 4.- Modifico el título de la invención en la siguiente forma:

"NUEVOS COMPUESTOS ANTIDIABETICOS CON BASE EN SALES DEL ACIDO MALEICO"
- 5.- Acompaño texto completo de la descripción, reivindicacio-



CONSULADO GENERAL DE COLOMBIA

3RD FLOOR, 15-19 GREAT TITCHFIELD STREET, LONDON W1P 7FB
TELEPHONE 020-7637 9893 • TELEFAX 020-7637 5604
E-MAIL consulco@consulco.demon.co.uk

El suscrito Cónsul General de Colombia en Londres, vistos los documentos presentados ante este Despacho,

CERTIFICA

Que, **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, autenticó la firma del Documento precedente y su firma se encuentra certificada por **A. BECKWITH**, Oficial del Ministerio de Relaciones Exteriores Británico, firma que a su vez se encuentra registrada en este Consulado General.

Que, **SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED**, es una Sociedad constituida, organizada y existente en Cork, República de Irlanda y que cumple con su objeto social de acuerdo con las leyes de ese país.

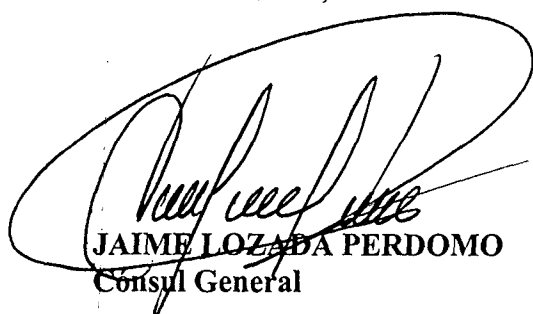
Que, **PETER JOHN GIDDINGS**, en su calidad de Apoderado de la mencionada Sociedad, debidamente autorizado otorga el Documento precedente y su firma se encuentra autenticada por **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de Londres, Inglaterra, Gran Bretaña.

El Cónsul General no asume responsabilidad por el contenido del mencionado documento.

Dado en Londres, Inglaterra, Gran Bretaña, a los veintiún (21) días del mes de Junio de 2000.

Certificación No. 06/0875

Derechos: US\$ 106,00 CANCELADOS


JAIME LOZADA PERDOMO
Cónsul General

Como Notaria Veintiseis del Circulo de
Santafé de Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia.
14 JUL. 2000
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES
Copia firmada y autenticada por el
Cónsul General de Colombia en Londres
2000 JUN 21

Como Notaria Veintiseis del Circulo de
Santafé de Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia.
14 JUL. 2000
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO
2000 JUL 10
OFICINA DE LEGITIMACION
ESTADO DE BOGOTA

69
67
X

Yo, el infrascrito, **JOHN DAVID WOODWARD**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

CERTIFICO:

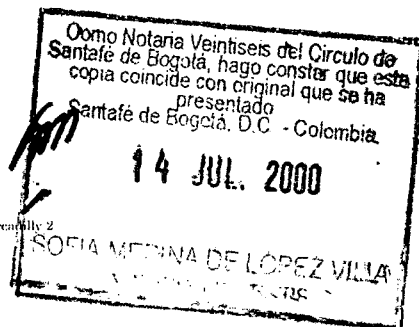
QUE es auténtica la firma "P. J. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad denominada "**SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED**", Sociedad legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes de Eire, e inscrita bajo el número **217028**, con domicilio social en Curraghbinny, Carrigaline, County Cork, Eire (República de Irlanda);

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 10 de marzo de 2000, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario, expido la presente que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy treinta y uno de mayo del año dos mil.

JX ✓ Woodward
h.c.m.



68

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

08 JUN 2000

No. D 595547

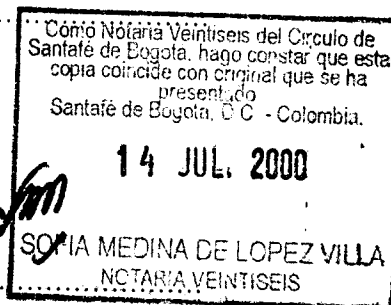
Date

This document bears the signature/seal of

J. D. WOODWARD

acting in the capacity of

Notary Public



A. BECKWITH

A. Beckwith

For Her Majesty's Principal Secretary of State
for Foreign and Commonwealth Affairs.

7X 69
10
Colombia

Castillo Grau & Associates

LAW OFFICES
P.O. BOX 251473
BOGOTA, COLOMBIA

FOR PATENTS AND TRADE MARKS IN

COLOMBIA

PODER GENERAL

GENERAL POWER OF ATTORNEY

(1) SMITHKLINE BEECHAM.....
.....(CORK) LIMITED.....

(1) SmithKline Beecham (Cork).....
.....Limited.....

1 Applicant's name

domiciliado en (2) Curraghbinny,.....
Carrigaline, County Cork,.....
Irlanda.....

domiciled in (2) Curraghbinny,.....
Carrigaline, County Cork,.....
Ireland.....

2 Applicant's Address

nombra al Dr. (3) German Castillo Grau y/o Adriana
Castillo Gibsone y/o Luis Felipe Castillo Gibsone.....

hereby appoint Dr. (3) German Castillo Grau and/or
Adriana Castillo Gibsone and/or Luis Felipe Castillo
Gibsone.....

3 Leave blank

..... con oficinas en la
Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en Bogotá,
Colombia como sus representantes con poder
especial amplio y suficiente, para recabar de
las oficinas y autoridades Colombianas,
administrativas, judiciales o de policía, en
primera o segunda instancia, la obtención de
Patentes de Invención, Registro de Marcas, de
Modelos y de Dibujos Industriales, de Nombres
Comerciales y Enseñas, lo mismo que
traspasos, extensiones, renovaciones, cambios
de nombre, registro de licencias de explotación
y registro de licencias de uso referentes a tales
actuaciones, a cuyo efecto les faculta para dar
ante dichas autoridades todos los pasos
necesarios al objeto indicado, elevar
solicitudes, formular descripciones, enmiendas,
protestas, declaraciones, apelaciones y
reclamos, solicitar la aplicación de medidas
cautelares, aceptar en nuestro nombre y
representación la Cesión de derechos de
invención y de patente de invención que se nos
haga por cualquier persona, abonar todos los
impuestos, cuotas y pagos determinados por la
ley, recibir todos los documentos y valores
dando el descargo respectivo, llenar
cualesquiera otros requisitos, desistir y tomar
en fin todas las medidas que creyeren
conducentes al resguardo de nuestros
intereses y en caso de presentarse oposiciones
para que intervengan como demandantes o
como demandados, con todas las demás
facultades legales necesarias. Este poder
comprende además las facultades de recibir,
desistir, transigir, comprometer, sustituir,
revocar sustituciones, recibir notificaciones y
nombrar apoderados judiciales o extra-
judiciales.

..... With
offices at Carrera 13 No. 37 -43 Piso 12 en
Bogotá, Colombia as our representatives with
special, ample and sufficient power to obtain
from the offices and Colombian authorities,
administrative, judicial and police, in first or in
second instance, Patents of Invention,
registration of trade Marks, of Models and
Industrial Drawings, of Commercial Names and
ensigns, as well as assignments, extensions,
renewals, changes of name, registration of
licences of exploitation and of licences of use
referring to said actions who are empowered to
take before said authorities all of the necessary
steps for the purposes indicated, to file
applications, to formulate descriptions,
corrections, protests, declarations, appeals and
claims, apply for precautionary measures, to
accept on our behalf and representation the
assignment of rights of invention and titles of
invention that may be done to us by any
person, to pay all taxes, quotas and payments
prescribed by law, to receive all the documents
and proceeds giving the respective acquittance
or receipt; to fulfill any other requisites to desist
and take in fact any other measures that may
be deemed conducive to the safeguard of our
interests, and in case oppositions are
presented to intervene as complainant and
defendant, with all necessary legal faculties.
This power of attorney includes the faculties to
receive, desist, compromise, transact,
substitute it in all or in part, to revoke
substitutions, to receive notifications and to
appoint extra-judicial or judicial attorneys.

4 Date

5 Applicant's signature

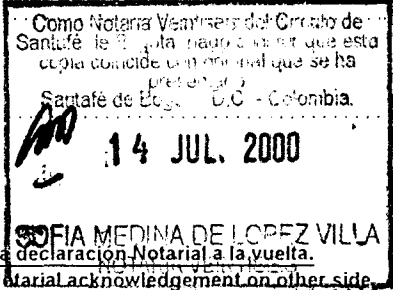
The applicant's signature
must be attested by a No-
tary Public through the
NOTARIAL CERTIFICATE:
in the "(Individual)", when
the signer is a natural
person; and in the
"(Corporations)", when is a
legal one. The Notary's
signature must then be
legalized by a Colombian
Consular Officer.

La firma del solicitante
debe ser atestada por un
Notario Público por medio
de la DECLARACION
NOTARIAL: en la "(Indivi-
dual)", cuando el firmante
es una persona natural; y
en la de "(Sociedades)",
cuando es una persona
jurídica. La firma del
notario deberá ser lega-
lizada por el Consulado
Colombiano.

Dado y firmado en (4) Brentford,
Middlesex, UK, A bril 18/00

Given and signed in (4) Brentford
Middlesex, UK 18 April 2000.

(5)
Peter GIDDINGS
Authorised Official and Attorney
Corporate Seal to be affixed.....



DECLARACION NOTARIAL

(Individual)

A los días del mes de 19 compareci. personalmente ante mí, Notario Público.
a quien(es) doy fé de conocer y me consta que es (son) la(s) persona(s) descritas y firmante(s) del documento que precede, declarando ante mí que otorga(n) el mismo para los fines y propósitos que en él se expresan.

El Notario Público,

NOTARIAL CERTIFICATE

(Individual)

On this day of 19 personally appeared before me, a Notary Public
to me known, and known to me be the person(s) described in and who executed the foregoing document, and he (they) duly acknowledged to me that he (they) executed same for the uses and purposes therein expressed.

Notary Public

(Sociedades)

El infrascrito Notario Certifica: que la firma que antecede y dice.
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de
de
que tiene facultad para otorgar este poder; y que dicha compañía está domiciliada en
y actualmete existe y está organizada de acuerdo a las leyes de
Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fé.
Dado y firmado en

El Notario Público

(Corporations)

The undersigned Notary Public certifies; that the preceding signature reading
is authentic; that the signor at present fills the post of
of
and that he is empowered to grant this power; and that said company is domicilied in
and actually exists and is organized in accordance with the laws of
all the foregoing facts are known to the Notary due to his having examined the respetive documents to which he, the Notary attests
Granted and signed in

Notary Public

Como Notaria Veintiseis del Circulo de Santafé de Bogotá, hago constar que esta copia coincide con original que se ha presentado
Santafé de Bogotá, D.C - Colombia.
14 JUL. 2000
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

(Con legalización Consular)

(With Consular legalization)

TRADUCCIÓN OFICIAL NO. 8163 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS, realizada por María Mercedes Uricoechea T., Traductora/Intérprete Oficial según Res. 10607 del 31 de diciembre de 1981 del Ministerio de Justicia. Bogotá, 11 de julio de 2000.

LEGALIZACIONES DE UN PODER CON TRADUCCIÓN AL ESPAÑOL, OTORGADO POR SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED, A LOS DOCTORES GERMAN CASTILLO GRAU Y/O ADRIANA CASTILLO GIBSON Y/O LUIS FELIPE CASTILLO GIBSON.

PODER SUSCRITO en Brentford, Middlesex, Reino Unido, el 18 de abril de 2000., por el señor Peter GIDDINGS, Funcionario Autorizado y Abogado de la Compañía.

RECONOCIMIENTO NOTARIAL

EN ESPAÑOL, suscrito por el señor JOHN DAVID WOODWARD, otario Público. (FIRMA Y SELLO DE LACRE)

LEGALIZACIONES

REINO UNIDO DE LA GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

Fecha: 8 de junio de 2000

No. D 595547

Este documento lleva la firma/sello de J.D. WOODWARD
quien actúa en capacidad de: NOTARIO PUBLICO.

(FIRMA Y SELLO) J. GARBRAH. *Por el Secretario de Estado*

*Principal de Su Majestad para Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad*

Como Notaria Veintiseis de Circuito de
Santafé de Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia.

14 JUL. 2000

SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

María Mercedes Uricoechea T.
Traductora/Intérprete Oficial
1

73 71

EN ESPAÑOL: (1) Legalización de la firma y cargo del Notario Público; (2) existencia legal de la sociedad SMITHKLINE BEECHAM (CORK) LIMITED, y (3) autoridad del señor PETER JOHN GIDDINGS para suscribir el Poder, todo lo anterior por parte del Consulado General de Colombia en Londres, de fecha 21 de junio de 2000, bajo el No. 06/0875; y por el Jefe de Legalizaciones del Ministerio de Relaciones Exteriores, de fecha 10 de julio de 2000, bajo el No. 196592.

LA ANTERIOR ES UNA TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA DE LA CUAL SE DEJA COPIA EN LOS ARCHIVOS DE LA CALLE 84 NO. 18-38 OF. 201. PARA SU CONFRONTACIÓN. TEL. 623 3301.

MARIA MERCEDES URICOECHEA T.

C.C. 41.319,274 BOGOTA

TRADUCTORA/INTERPRETE OFICIAL

RES. 10607 DEL 31 DE DBRE/81, MINJUSTICIA

FIN DE LA TRADUCCIÓN NO. 8163

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2000 JUL 12 A 11:45

Mdparca
USO DE LEGALIZACIONES
SANTAFÉ DE BOGOTÁ U.C.

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES

296217

MARIA URICOECHEA
CUYA FIRMA ANTERECEDENTE
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Como Notaria Veintiseis del Circulo de
Santafé de Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia.
14 JUL. 2000
mm
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

Como Notaria Veintiseis del Circulo de
Santafé de Bogotá, hago constar que esta
copia coincide con original que se ha
presentado
Santafé de Bogotá, D.C. - Colombia.
14 JUL. 2000
mm
SOFIA MEDINA DE LOPEZ VILLA
NOTARIA VEINTISEIS

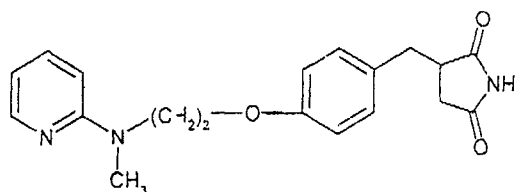
Maria Mercedes Uricoechea T.
C.C. 41.319.274
Traductora/Interprete Oficial

Uard Uricoechea

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.

La solicitud de patente internacional, número de publicación WO94/05659, describe ciertos derivados de tiazolidina-2,4-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)"), cuya fórmula estructural es



(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 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.

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.

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 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, 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)etoxi]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-

77
75
71

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

78 76 

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-

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, gelatina, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, gel de estearato de aluminio o grasas comestibles hidrogenadas, agentes emulsionantes, por ejemplo lecitina, monooleato de sorbitán o goma arábica; 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.

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, 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.

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.

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
5 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
10 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
15 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 ve-
20 terinariamente 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 com-
25 prende 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
30 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.

35 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 (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-

8381

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 Bruker D8 Advance con geometría theta/theta configurada con un ánodo de Cu, rendijas Solter 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

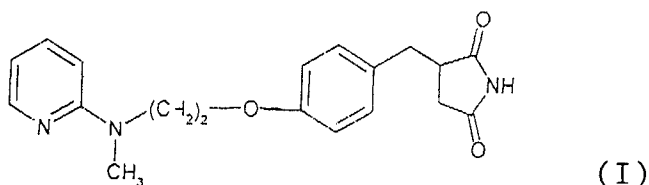
35	Ángulo de difracción (°2θ)	Distancia reticular (Angstroms)
----	-------------------------------	------------------------------------

84
32
X

	9,9	8,97
	12,5	7,07
	13,1	6,78
	15,1	5,87
5	15,5	5,72
	16,7	5,30
	18,9	4,69
	20,3	4,38
	21,2	4,19
10	21,7	4,09
	22,1	4,02
	22,9	3,88
	23,4	3,80
	23,9	3,72
15	24,6	3,61
	25,2	3,53
	25,7	3,46
	26,3	3,39
	27,1	3,29
20	27,5	3,25
	27,9	3,20
	28,7	3,11
	29,1	3,07
	30,1	2,97
25	30,5	2,93
	30,8	2,91
	31,3	2,85
	31,7	2,82
	32,9	2,72
30	33,2	2,69
	33,8	2,65
	34,0	2,64

REIVINDICACIONES

1. 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), cuya fórmula es:



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
- 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 proporciona un espectro infrarrojo sustancialmente de acuerdo con la Figura I.

3. Un Polimorfo según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que proporciona un espectro Raman sustancialmente de acuerdo con la Figura II.

4. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que proporciona un espectro de resonancia magnética nuclear ^{13}C en 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 un patrón de difracción de rayos X a través de polvo (XRPD) sustancialmente de acuerdo con la Figura IV y/o la Tabla II.

6. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en forma aislada.

7. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en forma pura.

8. Un Polimorfo según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en forma cristalina.

9. Un 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.

- 87
N 85
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.
- 5

88
Aug 86

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
- 15 (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.

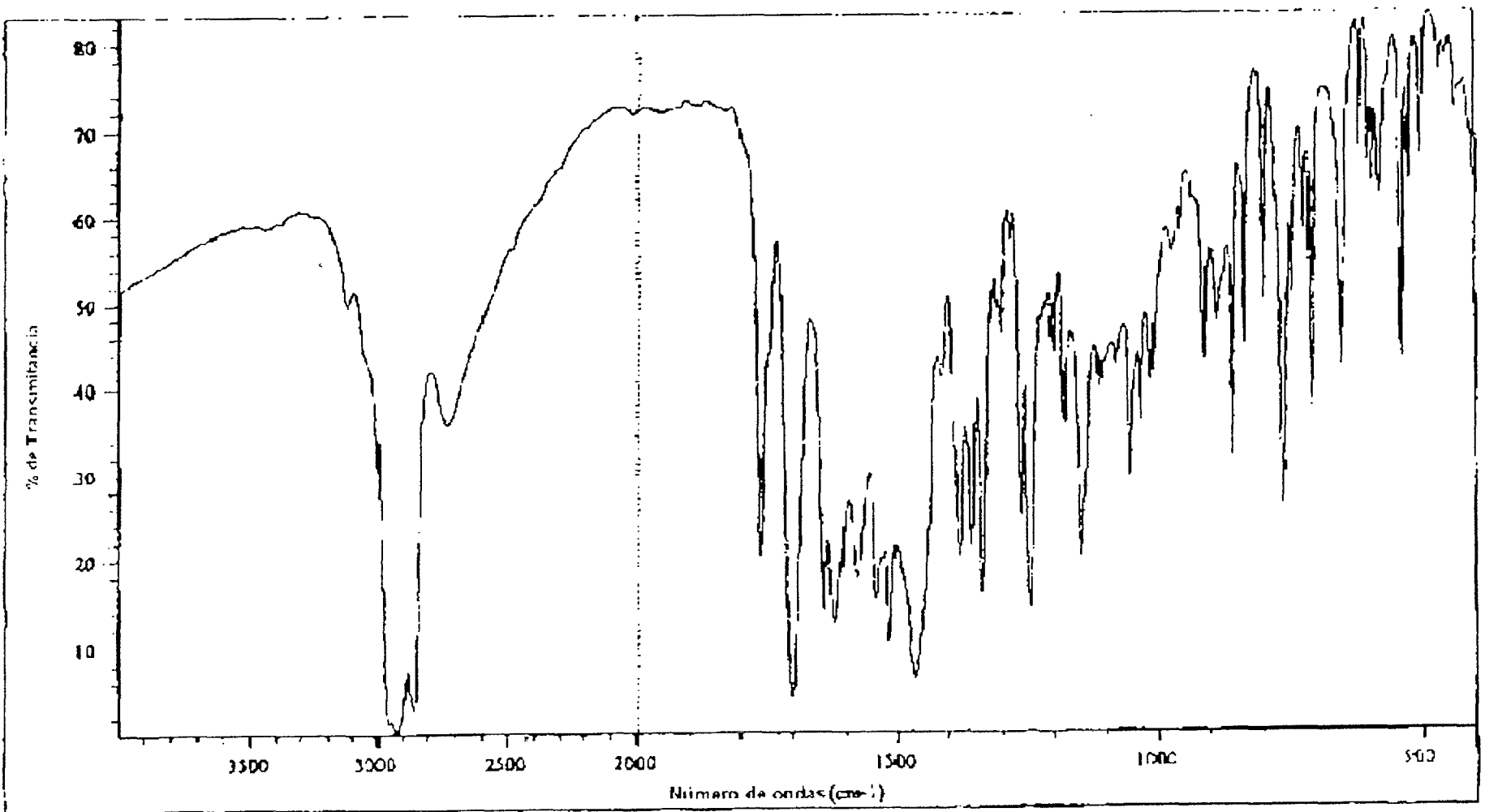
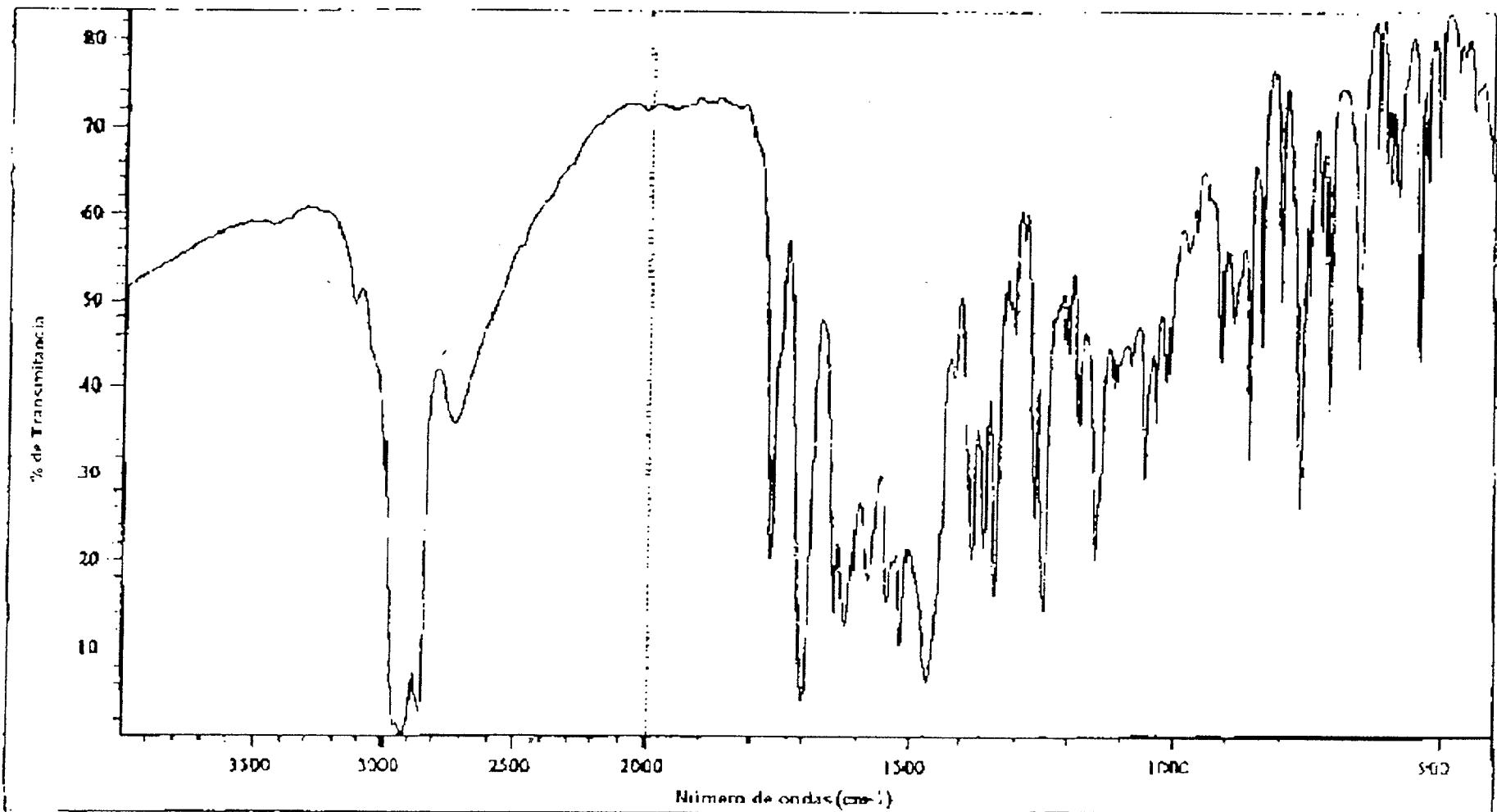


Figura I: Espectro Infrarrojo del Polimorfo

081
15

Figura 1: Espectro Infrarrojo del Polimorfo



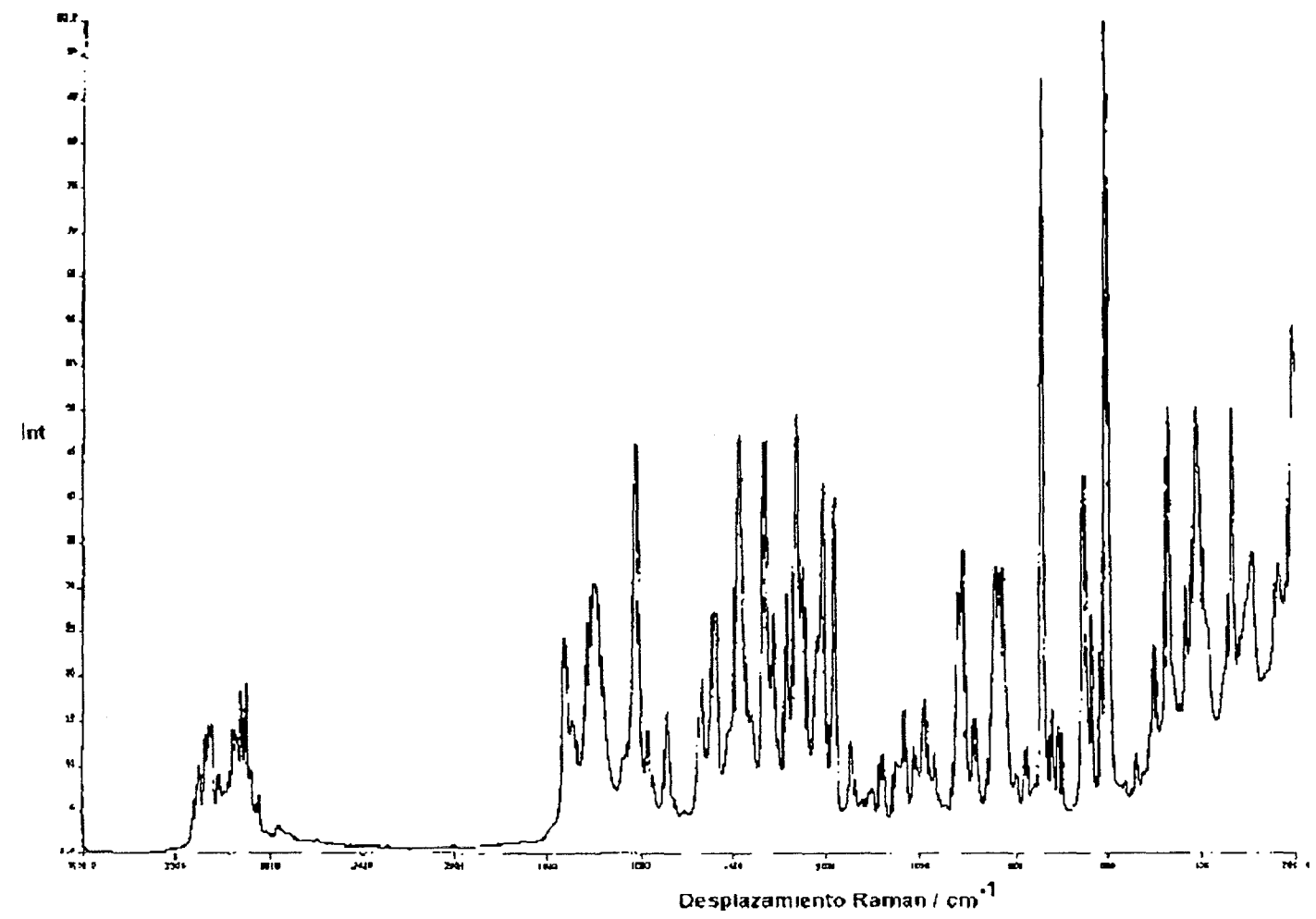


Figura II. Espectro Raman del Polimorfo

Handwritten signature and initials.

6RL-49653-C Anadeua no. BA04572 Lote 91345-02 sin moler

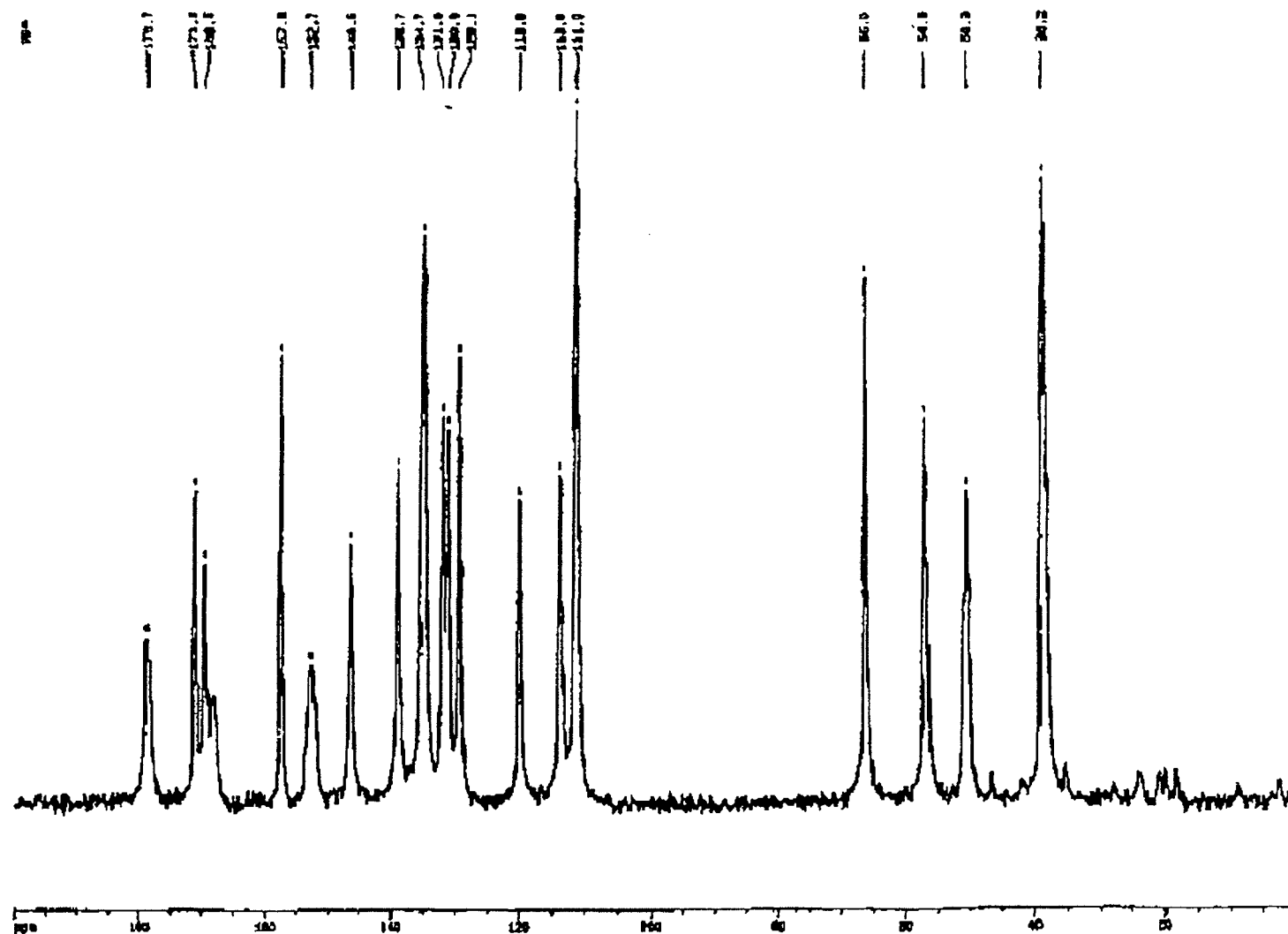


Figura III: Espectro de RMN en Estado Sólido del Polimorfo

OK

Fig. IV

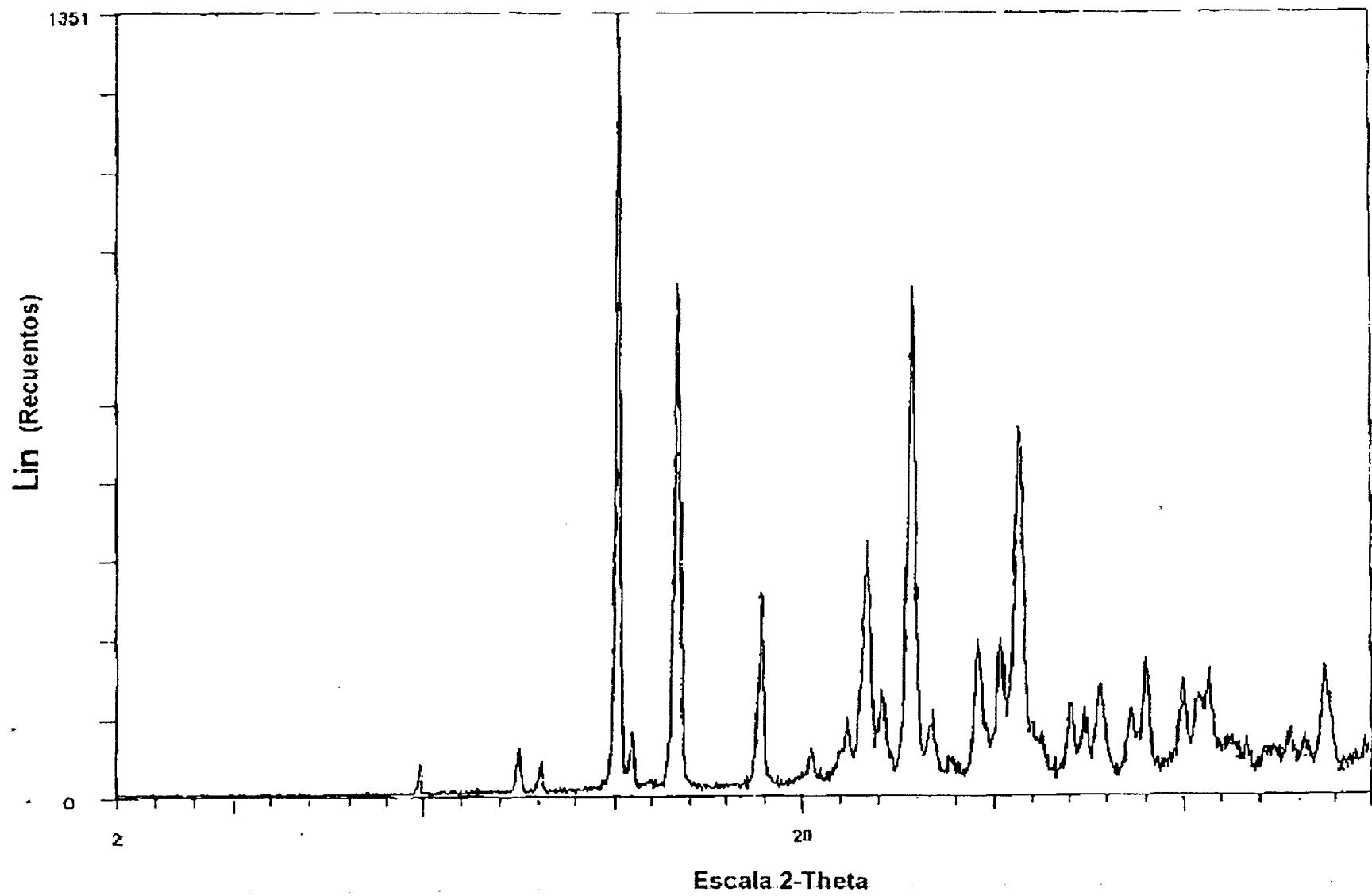


Fig. IV: Patrón de Difracción de Rayos X en Polvo del Polimorfo

2do. EXAMEN DE FORMA PATENTE DE INVENCION

Folio 98

Radicación no 00-28929

Concepto Técnico no 472

Clasificación Internacional de Patentes A 61 K 31/2 // 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 66.
Se anexa nuevo capítulo descriptivo y reivindicatorio folios 74-93, que reemplaza el originalmente presentado. Se anexa nuevo Extracto para publicación folio 94, Nuevas tarjetas de Archivo temático y de
EXAMINADOR TÉCNICO Propietarios folios 96 y 97 y artes finales folio 95.
202038

Bogotá D. C., Marzo 18/02



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Folio 99

94
2002-06-27
416

2020
Bogotá, D.C.

Doctor(a)
GERMÁN CASTILLO GRAU
Apoderado(a)

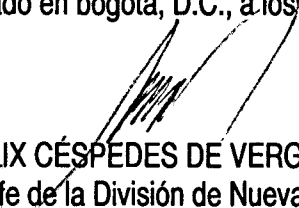
REFERENCIA:	Radicación No.	00-28929
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	416
	Oficio No.	645
	Folios	001

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.

No obstante lo anterior, no se tendrá en cuenta la prioridad invocada ya que no se presentó de conformidad con lo solicitado en el folio 29

Cúmplase

Dado en bogotá, D.C., a los 27 de Julio. 2002


ALIX CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

Bogotá, D.C., 09-03-2003 El extracto de esta solicitud fue publicado en el número 517 de la Gaceta de Propiedad Industrial, de fecha 27-06-2002. El término hábil señalado por la ley expiró el 24-09-2002 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