

PCT

QF



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-162245

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

OF

21. EXPEDIENTE N°



54. TÍTULO UNA NUEVA SAL DE GLICINATO DE METAFORMINA PARA EL CONTROL DE GLUCOSA EN SANGRE.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

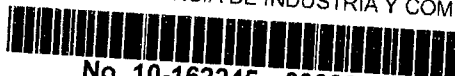
71. SOLICITANTE LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.

DOMICILIO Bogotá, Colombia.

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. DICIEMBRE 24 DE 2010

Podr, Can
26-01-2010



No. 10-162245- -00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☒ **Patente de Invención**

☐ **Patente Modelo de Utilidad.**

☐ **Capítulo I**

☒ **Capítulo II**

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.

Dirección: Amores No. 1304, Col. Del Valle, México,
D.F. 03100, México

Nacionalidad o domicilio: México, D.F. México

Lugar de Constitución: México

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN

Dirección: Carrera 11 N°. 86-53 Piso 6 Bogotá
D.C., Colombia

Teléfono: 6181088 Fax: 6350824

E. Mail: info@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT: ☐ ☐

C.E. ☐ OTRO ☐

NÚMERO: 41.654.882

TP: 20824 CSJ

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre: **JOSE MANUEL FRANCISCO LARA OCHOA**

Dirección: Calle Crestón Nr. 313, Col. Jardines del Pedregal, México, D.F.,
01900, México

Nacionalidad o domicilio: Mexicano

5 **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/002665 Fecha Junio 26 de 2008

Publicación Internacional No. WO 2009/144527 A 1 Fecha Dic. 3, 2009

6

**Título (54) UNA NUEVA SAL DE GLICINATO DE METFORMINA PARA EL CONTROL DE
GLUCOSA EN SANGRE.**

7

Clasificación Internacional (51) _____

8 **Prioridad**

SI ☐ NO ☒

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

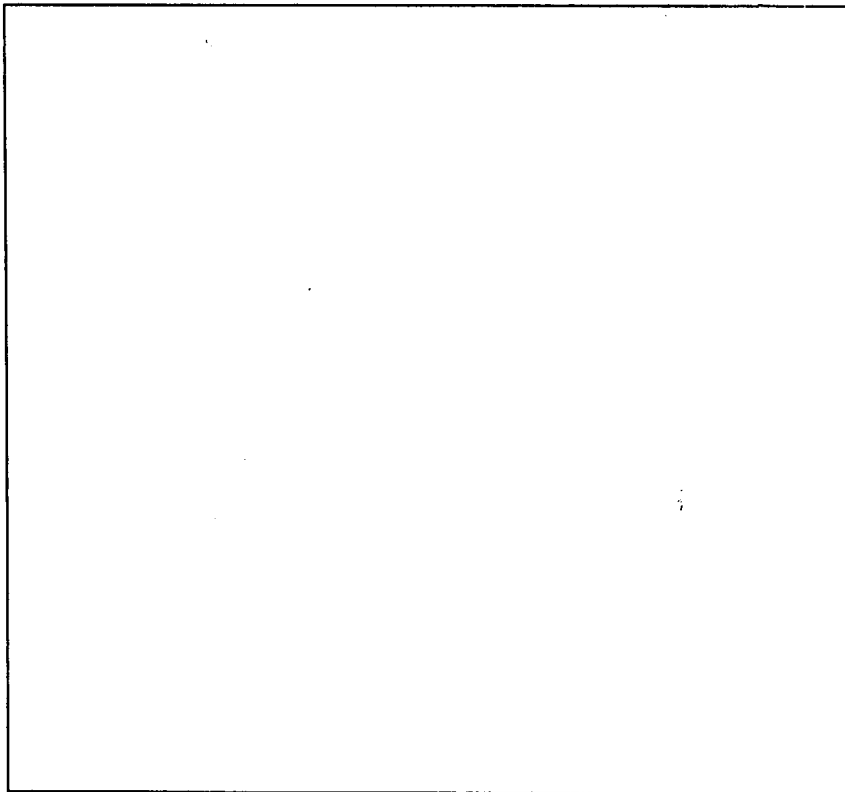
9 Comprobante de pago No. 10-104,814, 10-104,878, 10-104,877, 10-104,876, 10-101,206, 10-104,944 DE DICIEMBRE 9 Y NOVIEMBRE 29 DE 2010.

11

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☒ Otros

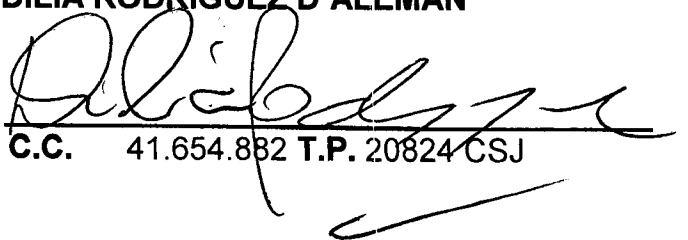
12 FIGURA CARACTERISTICA



13 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

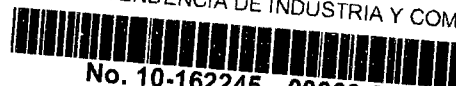

C.C. 41.654.882 T.P. 20824 CSJ

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,814
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245-00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Evs: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		114 PTC CAP-II EXAMEN DE PATENTIBILIDAD	470,000.00
		TOTAL :	\$ 470,000.00

SON: CUATROCIENTOS SETENTA MIL PESOS

RESPONSABLE

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

07789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,878
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245- -00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	26,000.00
54		INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI	26,000.00
TOTAL :			\$ 26,000.00

SDN: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2789

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,877
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010



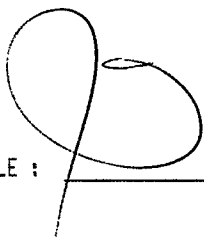
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P 2789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 104,876
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245-00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMI
			TOTAL : \$ 26,000.00

SON: VEINTISEIS MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT - 200176090-2

CERTIFICACION DE EXERCENTE - 10 - 100,206
FECHA: NOVIEMBRE 19 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245-00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 87

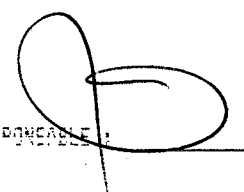
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PASO	BANCO	CUENTA	Nº PASO	FECHA PASO	Vr. PASO
CLARKE ROBERT	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353186914	26/11/2010	\$5,235,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. REMITIDO	CONCEPTO
1 50000-01-00	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I

SOL: MIL PESOS

RECORRENTE: 

RECIBO DE CASH APLICADO AL EXERCENTE -

ESTA CERTIFICACION DE EXERCENTE SE DA A CONOCER COMO PARTE DE LA PROMOCION DE LA INDUSTRIA E INICIATIVA POR LA INDUSTRIA

8-2789

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 10 - 104,944
FECHA : DICIEMBRE 9 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-162245-00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	343200094	07/12/2010	37,075,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	5,000.00
		TOTAL :	\$ 5,000.00

SON: CINCO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

P 2780

RESUMEN

La presente invención se refiere a la síntesis de una nueva sal de Glicinato 1,1-dimetilbiguanid, llamada Glicinato de Metformina diseñada para el control de la glucosa en sangre. Esta sal exhibe ventajas sobre otras sales de metformina. Estas ventajas se refieren, en primer lugar, al hecho de que el contraión exhibe efectos hipoglucemientes por sí mismos, el efecto hipoglucemiente es más pronunciado. Además esta sal exhibe una mejor absorción, alcanzando una concentración plasmática más alta que aquella producida con clorhidrato de metformina. La síntesis se llevó a cabo a partir de clorhidrato de metformina liberando el contraión hidrocloreuro, usando una columna de intercambio iónico, la metformina liberada se disolvió en medio acuoso y subsecuentemente se adicionó glicina a temperatura ambiente y agitación constante, el producto resultante se calienta produciendo una solución concentrada del producto, se adiciona un solvente orgánico para crear insolubilidad y favorecer la cristalización en un medio saturado, el exceso de glicina precipita y se obtiene la sal glicinato de metformina después de filtrar y concentrar dicha sal. La sal Glicinato de Metformina presenta un efecto farmacológico más pronunciado en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

UNA NUEVA SAL DE GLICINATO DE METFORMINA PARA EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN.

La presente invención se refiere a la sal glicinato de Metformina, que presenta propiedades hipoglucemiantes superiores, mayor biodisponibilidad, una farmacocinética particular y segura.

10

ANTECEDENTES TÉCNICOS.

15

La clase de medicamentos antidiabéticos llamada biguanidas se originan de la planta *Galega officinalis*, conocida hace varios siglos por su capacidad para reducir los síntomas de la diabetes mellitus. La Metformina es un compuesto derivado de las biguanidas que actúa principalmente por la reducción de la gluconeogénesis hepática, pero también disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal e incrementa la sensibilidad a la insulina al incrementar la utilización periférica de la glucosa. Esto último puede deberse a que la metformina mejora la unión de la insulina a su receptor a nivel celular, lo que se explica por el incremento de actividad que induce en el posreceptor tirosina cinasa y en el consecuente incremento en el número y actividad de los transportadores GLUT4.

20

25

La Metformina no se metaboliza, se excreta directamente por la orina. Su vida media es de 6.2 horas.

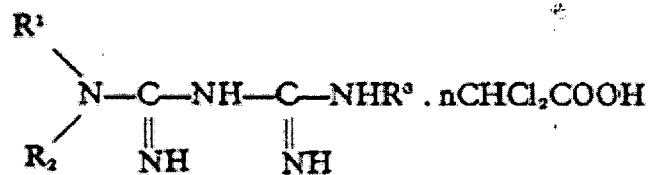
30

La Metformina y el clorhidrato de Metformina poseen una mala absorción intestinal a nivel de colon y de tracto gastrointestinal inferior.

La presente invención se refiere al desarrollo de una nueva sal de biguanida basada en la Metformina conjugada con Glicina, la cual presenta una mejor absorción y paso al torrente sanguíneo, menores efectos adversos gastrointestinales y un mejor perfil farmacocinético al compararla con otras sales de Metformina conocidas en el estado del arte previo.

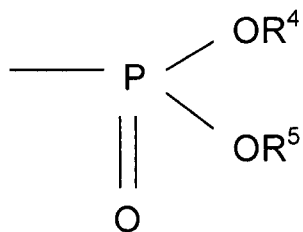
El clorhidrato de metformina tiene la desventaja de ser higroscópica. Esto dificulta su manipulación industrial para preparar composiciones sólidas como tabletas, cápsulas, etc. Además, en su forma sólida, es un cristal que es corrosivo, lo que desgasta las tableteadoras empleadas. Además, para el usuario es una sal sumamente amarga y el ácido que genera provoca, en muchos casos, trastornos gástricos con el uso prolongado.

La patente GB 1473256 describe por primera vez las sales de biguanida para tratar desórdenes metabólicos, en especial la diabetes mellitus, reduciendo el nivel de glucosa en la sangre, con la fórmula siguiente:



En donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior y R^2 representa un alquilo inferior, arilo, aril-(alquilo inferior), o un grupo ariloxi-(alquilo inferior) o R^1 y R^2 juntos representan un grupo alquenilo inferior, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula:

5

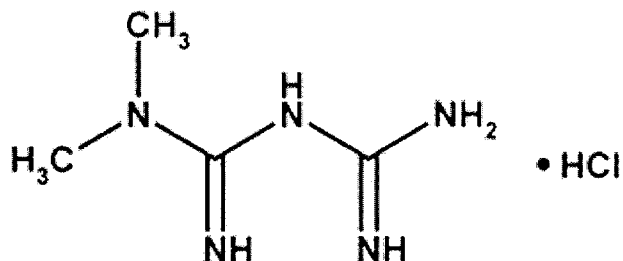


10

En donde R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un catión ó R^4 representa un hidrógeno y R^5 representa un grupo alquilo inferior, o R^4 y R^5 juntos representan un grupo alquileo inferior, y n significa 1 o 2 .

15

La Metformina, a diferencia de otras biguanidas como la buformina o la fenformina, no causa acidosis láctica a elevados niveles séricos. El clorhidrato de Metformina es la sal que se comercializa actualmente y su fórmula es la siguiente:



Metformin Hydrochloride

20

La patente belga BE 568,513 describe sales de adición ácidas de la Metformina, incluyendo el clorhidrato de Metformina. La solicitud de patente US 2005/0158374, describe la Metformina asociada con ácidos grasos con una absorción mejorada a nivel del tracto gastrointestinal. Esta Metformina asociada con un ácido graso (como laureato, succinato, caprato, palmitato, etc.), se obtiene a partir de una sal de metformina (por ejemplo Metformina-HCL). Estos compuestos se crearon para incrementar la absorción a nivel

25

gastrointestinal bajo y para que el medicamento se mantenga en la sangre del

paciente que así lo requiera en niveles relativamente constantes durante el día, así se evita la toma de varias dosis diarias. Las concentraciones plasmáticas de estos compuestos medidas en ratas en ng/ml con respecto al tiempo en horas demuestran una mayor biodisponibilidad que las sales de metformina no unidas a ácidos grasos. Sin embargo, el glicinato de metformina, a diferencia de los compuestos de Metformina-ácido graso, no sólo alcanza su máximo nivel plasmático dentro de los primeros minutos, sino que estos mismos niveles permanecen en plasma de manera sostenida durante las primeras 3 a 4 horas con una disminución paulatina a lo largo de 10 horas después de la toma. (Figura 1)

Este fenómeno que presenta el glicinato de metformina resulta particularmente ventajoso para disminuir la glicemia, debido a las altas concentraciones que alcanza en la primera hora y pudiera ser de particular utilidad en el manejo de la hiperglucemia postprandial, la cual se ha reconocido como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y de daño vascular. Por otro lado, al alcanzar concentraciones máximas mayores que el clorhidrato de metformina, el glicinato de metformina requiere de dosis menores para obtener efectos hipoglucemiantes similares.

Otro documento perteneciente al estado de la técnica es la patente europea EP 1039890 de Bristol-Myers Squibb Company, que trata sobre diversas sales de Metformina de ácidos dicarboxílicos, en combinación con otro agente antidiabético y a un procedimiento que emplea dichas sales o combinaciones para tratar la diabetes, la patente protege el fumarato de metformina, succinato de metformina y el malato de metformina. Así mismo, existen en el estado de la técnica otras patentes que tratan sobre sales de metformina, como la patente americana US 4,835,184 que describe la sal p-clorofenoxiacético de metformina, las patentes francesas FR 2320735 y FR 2037002 que describen la sal de pamoato de metformina, la patente americana US 3,957,853 que describe la sal de acetilsalicilato de metformina, las patentes alemanas DE

2357864 y DE1967138 que describen la sal del ácido nicotínico de metformina, la patente japonesa JP 64008237 que revela sales de hidroxiaácido de metformina, que incluyen sales de ácidos dicarboxílicos hidroxialifáticos, como son el ácido mesotartárico, ácido tartárico, ácidos mesoxálicos y maleatos oxidados, en todos estos casos se observa que son sales de ácidos orgánicos de la metformina.

En la presente invención se sintetizó una nueva sal de glicinato de 1,1-dimetilbiguanida, llamada Glicinato de metformina. Esta sal presenta ventajas sobre otras sales de metformina. Estas ventajas se deben, en primer lugar, a que el contraión glicina muestra por sí mismo efectos hipoglucemiantes. Además, es una sal que presenta una absorción más rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas mayores a las obtenidas con el clorhidrato de metformina (Figura 1). Por otro lado, la glicina que se genera al ionizarse la sal, no es un ácido fuerte por lo que disminuye los efectos gástricos indeseables. Finalmente, el glicinato de metformina presenta características físicas favorables para la manipulación a escala industrial, facilitando así la elaboración de composiciones farmacéuticas al ser menos corrosiva, poseer mejores propiedades reológicas y ser menos susceptible de compactarse.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

FIGURA 1, muestra las concentraciones plasmáticas de glicinato de metformina (GLI-MET3), comparadas con clorhidrato de metformina (HCL-MET2)

FIGURA 2A, muestra el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protones para el glicinato de metformina.

FIGURA 2B, muestra el espectro de carbono 13 para el glicinato de metformina.

FIGURA 3, muestra el espectro de infrarrojo (IR) para el glicinato de metformina.

5 FIGURA 4, muestra el espectro de masas obtenido por la técnica FAB⁺.

FIGURA 5, muestra el espectro de masas obtenido por la técnica FAB⁺.

10 FIGURA 6, muestra la celda unitaria obtenida por la difracción de rayos X de monocristal.

FIGURA 7, muestra el arreglo cristalino obtenido la difracción de rayos X.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

15

A continuación se indica una realización preferente pero no limitativa de la síntesis de la sal Glicinato de Metformina la cual se sintetizó a partir de la sal Clorhidrato de Metformina, donde la Metformina libre se obtuvo liberando el contraión clorhidrato, utilizando para ello una columna de intercambio iónico, la metformina base liberada se disolvió en medio acuoso y luego se adicionó glicina a temperatura ambiente con agitación continua, luego el producto resultante es calentado hasta obtener una solución concentrada, se adiciona un disolvente orgánico tal que no reaccione con los componentes presentes y donde la glicina sea insoluble con el fin de crear insolubilidad en el medio y favorecer la cristalización del medio saturado, todo esto con el fin de precipitar el exceso de glicina y luego separarla por filtrado, al filtrado se le concentró nuevamente hasta lograr la precipitación de la sal de glicinato de metformina, este precipitado es lavado y purificado.

20

25

30

La sal obtenida se identificó mediante resonancia magnética nuclear, infrarrojo, espectrometría de masas y finalmente por Difracción de Rayos X de

monocristal. El análisis de los espectros indicó que la nueva sal obtenida es diferente a otros compuestos de Metformina

5 El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protones mostró desplazamientos en 2.814 ppm, 2.916 ppm, 4.677 ppm.

El espectro de ^{13}C mostró desplazamientos en 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, y 180.049 ppm.

10 El espectro infrarrojo (IR), muestra señales de absorción características en 3367.34 cm^{-1} , 3175.88 cm^{-1} , 1618.78 cm^{-1} , 1573.96 cm^{-1} .

15 El espectro de masas se obtuvo por la técnica FAB^+ obteniéndose un ión molecular para el catión a 259 m/z, lo cual se corresponde con el compuesto esperado, debemos recordar que el ión molecular es igual al peso molecular multiplicado por dos y al resultado hay que adicionar la unidad ($129 \times 2 + 1 = 259 \text{ m/z}$)

20 El espectro de masas para el anión se obtuvo también por la técnica FAB^- obteniéndose un ión molecular para el anión a 75 m/z, lo cual es una lectura directa de lo esperado.

La difracción de rayos X de monocristal obtenida corresponde a un cristal triclinico, de grupo espacial P-1 con dimensiones de la celda unitaria siguiente:

25 $a = 5.993 \text{ \AA}$ $\alpha = 90.94^\circ$
 $b = 8.673 \text{ \AA}$ $\beta = 95.10^\circ$
 $c = 10.51 \text{ \AA}$ $\gamma = 107.58^\circ$

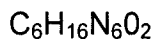
Características del Glicinato de Metformina:

30

a) Nombre químico completo:

Glicinato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida.

b) Fórmula condensada:



5

c) Peso molecular:

204.24

d) Requerimientos de almacenaje:

10 Conservar en envases bien cerrados y a temperatura ambiente.

e) Datos de Solubilidad

Muy soluble en agua, libremente soluble en metanol, etanol. Insoluble en acetato de etilo, éter, cloroformo, benceno. Solubilidad en agua
15 aproximadamente 1.4 grs/ml a 25°C

f) Punto de fusión: 166° - 172° C

g) Estado: Sólido (polvo)

20

h) Estabilidad química: por reacción con un ácido fuerte el glicinato de metformina nos da una nueva sal de metformina y nueva sal de glicina por reacción de la parte básica de la glicina

25 Los estudios que a continuación se indican son una realización preferente de la invención aunque no limitativas, tanto en las composiciones a administrar que pueden ser en forma de tableta, capleta, gel, pasta, polvo, gránulos de liberación prolongada, cápsula, tableta de liberación prolongada, líquido con agente buffer, tabletas efervescentes, suspensión, jarabe, aerosol y otras, así como en la vía de
30 administración que puede ser oral, inyectable intravenosa, inyectable intramuscular, nasal, intraperitoneal, sublingual, etc.

Estudio de citotoxicidad in vitro del Glicinato de metformina.

5 Las líneas celulares y cultivos celulares primarios utilizados fueron los siguientes:

Células de origen hepático: CCL13, ATCC (American Type Culture Collection)

Células de origen renal: CRL 1633, ATCC (American Type Culture Collection)

Cultivos primarios: hepatocitos

Los parámetros de citotoxicidad evaluados fueron los siguientes:

10 Morfología celular y adhesión celular.

Prueba de reducción del metiltiazoltetrazolio (Prueba de MTT)

El rango de concentraciones evaluadas fue de 250 mg/mL a 0.12 mg/mL

Se evaluaron dos tiempos de exposición: 24 y 72 horas.

15 **Resultados:**

El Glicinato de metformina evaluado no fue citotóxico para ninguno de los tipos celulares utilizados en este estudio en los dos períodos de exposición evaluados (24 y 72 horas).

20

Estudio de dosis letal media (DL₅₀) para Glicinato de metformina.

25 La prueba de determinación de la Dosis Letal 50 (DL₅₀) en ratas Wistar vía oral se realizó cumpliendo las normas internacionales y lo establecido para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Todo el procedimiento fue concebido como se estipula en el ensayo 423 de las Directrices de la Organization for Economic Cooperation and Development

30 Número de animales: Se utilizaron 96 ratas Wistar adultos jóvenes de 3 meses de edad, ambos sexos.

Aleatorización: 12 lotes con 8 animales por lote. Cuatro lotes se utilizaron para los estudios preeliminares para la búsqueda del intervalo de dosis y ocho lotes para el estudio final.

5 Método: Previo ayuno se administró el producto a diferentes dosis vía oral con sonda orogástrica. Durante el desarrollo del estudio en forma paralela se utilizó un grupo control.

10 Volumen: 3.8 ± 0.4 mL (correspondiente a un volumen no mayor de 2 mL por cada 100g de peso corporal de la rata).

Período de observación: 24 horas.

Resultados:

15

DL₅₀ vía oral obtenida para el Glicinato de metformina: 2.4625 ± 0.195 g/kg. (la DL₅₀ del clorhidrato de metformina es de 1.45 g/kg)

La prueba X^2 resultó con un valor de $p=0.723$

20

La OCDE define a la DL₅₀ como "dosis única de una sustancia derivada estadísticamente que causa la muerte en el 50% de los animales en experimentación".

25

Estudio de Toxicidad Subaguda del glicinato de metformina.

La prueba de Determinación de la Toxicidad Subaguda a 28 días se realizó cumpliendo las normas internacionales, y lo establecido para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

30

Número de animales: se utilizaron 50 ratas Wistar adultos jóvenes, 3 meses de edad, ambos sexos. Cinco lotes con diez animales cada uno. Cuatro grupos experimentales (10 animales c/grupo) y un grupo control.

- 5 Previo ayuno se administró el producto a diferentes dosis, (baja, media, alta y grupo satélite y control) vía oral con sonda orogástrica, durante 28 días.

Dosis utilizadas:

- 10 **Baja: 0.1 g/Kg**
 Media: 0.5 g/Kg
 Alta: 1.0 g/kg
 Satélite 1.0 g/Kg
 Control: Solo el vehículo (Agua bidestilada)

- 15 Periodo de Observación: 28 días. Grupo satélite 15 días post-tratamiento (28 + 15)

- 20 Durante los 28 días se efectuaron los siguientes estudios: Observación de aparición de signos y síntomas, exámenes hematológicos y estudio anatomopatológico. Todo el procedimiento fue concebido como se estipula en el ensayo 407 de las Directrices de la Organization for Economic Cooperation and Development.

- 25 **Resultados:**

- Observaciones clínicas: Heces semipastosas a dosis altas (duración 2 días). No se observó mortalidad durante el estudio de 28 días. No se observaron cambios en conducta. En las autopsias no se observaron cambios drásticos en los diferentes órganos.
- 30

Estudio anatomopatológico: no se observaron cambios macroscópicos significativos en órganos blanco.

Grupo Control: No se observaron alteraciones

5

Observaciones post-estudio:

10

Ya que no existía documentación antes de efectuar este estudio, se podría inferir que la presencia de heces semipastosas en la dosis alta y en el grupo satélite se considere como efectos adversos potenciales solo a la dosis alta administrada.

15

La posibilidad de determinar algún efecto adverso a largo plazo (después de 28 días) no fue demostrada, ya que no se demostraron efectos posteriores después de la última administración del medicamento.

20

Los probables efectos adversos observados con la dosis alta (heces semipastosas) se revirtieron durante el curso del estudio (09-11avo día). La extrapolación de una dosis probable para determinar el efecto de nivel adverso no observable, podría quedar establecida entre 0.5 y 1.0 g/Kg.

Estudio de biodisponibilidad del Glicinato de metformina

25

Se administraron tabletas de glicinato de metformina equivalentes a 850 mg de clorhidrato de metformina (HCL- metformina) a 12 voluntarios sanos y se compararon con la respuesta de otros 12 voluntarios a quienes se les administró clorhidrato de metformina 850 mg. Se tomaron muestras en los 24 voluntarios con el fin de realizar una curva de farmacocinética, resultando los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima (C_{max}) 591 ng/ml, tiempo máximo (t_{max}) 2.5 horas, área bajo la curva de los 10 minutos a

30

las 24 horas ($ABC_{(10-24)}$) de 26,811 ng•ml/hr, con una biodisponibilidad relativa de 2.8 µg/ml. (ver resultados en la Figura 1).

5 El glicinato de metformina inicia su biodegradación y su liberación en los primeros minutos, por lo tanto existe una absorción rápida, con aparición de niveles plasmáticos entre 0.00 y 0.13 h. Estos niveles permanecen en circulación por más de 10.00 horas.

10 El remanente circulante (niveles menores de 200 ng/ml), está presente y tiende a disminuir en las siguientes 12 horas y desaparece cuando no se administra el fármaco a la mañana siguiente.

Estudio de Tolerabilidad gástrica y eventos adversos del glicinato de metformina.

15 Se realizó un estudio en 24 voluntarios sanos a quienes se les administró una tableta de glicinato de metformina (12 voluntarios) o clorhidrato de metformina (12 voluntarios) en una dosis equivalente a 850 mg durante 30 días de manera continua a la misma hora. Se les realizó una endoscopia antes de la primera
20 toma del medicamento y una al final de los 30 días del estudio.

En este estudio se utilizó el Score de Lanza, utilizado para evaluar el daño gástrico medido mediante la suma de rangos. A mayor media de rangos, mayor
25 daño gástrico.

En este estudio encontramos que el grupo que recibió glicinato de metformina presentó una media de suma de rangos de 225 versus 258 del grupo que recibió clorhidrato de metformina ($p=0.43$).

30 Aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, si encontramos que el grupo que recibió glicinato de metformina presenta menor

daño gástrico en comparación con el grupo que recibió clorhidrato de metformina quienes presentaron una mayor proporción de voluntarios con Lanza de 4 (calificación máxima en la escala).

- 5 En el seguimiento de los pacientes buscando eventos adversos serios, ninguno de los dos grupos presentó alguno, lo que corrobora la seguridad de ambos medicamentos.

- 10 Por todo lo anteriormente descrito cualquier experto en el área podrá notar la novedad y el alcance inventivo del desarrollo de esta nueva sal farmacéutica para el tratamiento de la diabetes, cabe señalar que el comportamiento de las curvas de concentración plasmática del fármaco hacen evidente una biodisponibilidad mayor no solo al comparar con el clorhidrato de metformina si no también con las sales de metformina con ácidos grasos, esto es evidente al
- 15 analizar los diferenciales entre las áreas bajo las curvas (ver resultado Fig. 1), los tiempos de sostenimiento de altas concentraciones (cuatro horas) no se han reportado en el estado del arte estudiado, este fenómeno es por lo tanto un resultado técnico inesperado y ventajoso para el tratamiento de los
- 20 pacientes diabéticos.

REIVINDICACIONES

1.- Una sal que comprende metformina y glicina conformando la sal glicinato de metformina

5

2.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones mostró desplazamientos en 2.814 ppm, 2.916 ppm, 4.677 ppm.

10

3- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro de carbono ¹³ mostró desplazamientos en 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, y 180.049 ppm.

15

4- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro infrarrojo (IR), presenta señales de absorción características en 3367.34 cm⁻¹, 3175.88 cm⁻¹, 1618.78 cm⁻¹, 1573.96 cm⁻¹.

20

5.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque se encuentra como principio activo en una composición farmacéutica en forma de tableta, capleta, gel, pasta, polvo, gránulos de liberación prolongada, cápsula, tableta de liberación prolongada, líquido con agente buffer, tabletas efervescentes, suspensión, jarabe, aerosol u otras composiciones farmacéuticas

25

6- Un procedimiento para obtener la sal de metformina y glicinato que se caracteriza por comprender las siguientes etapas:

- Se hace pasar una solución de la sal clorhidrato de metformina por una columna de intercambio iónico para obtener la metformina libre separando el contraión clorhidrato

30

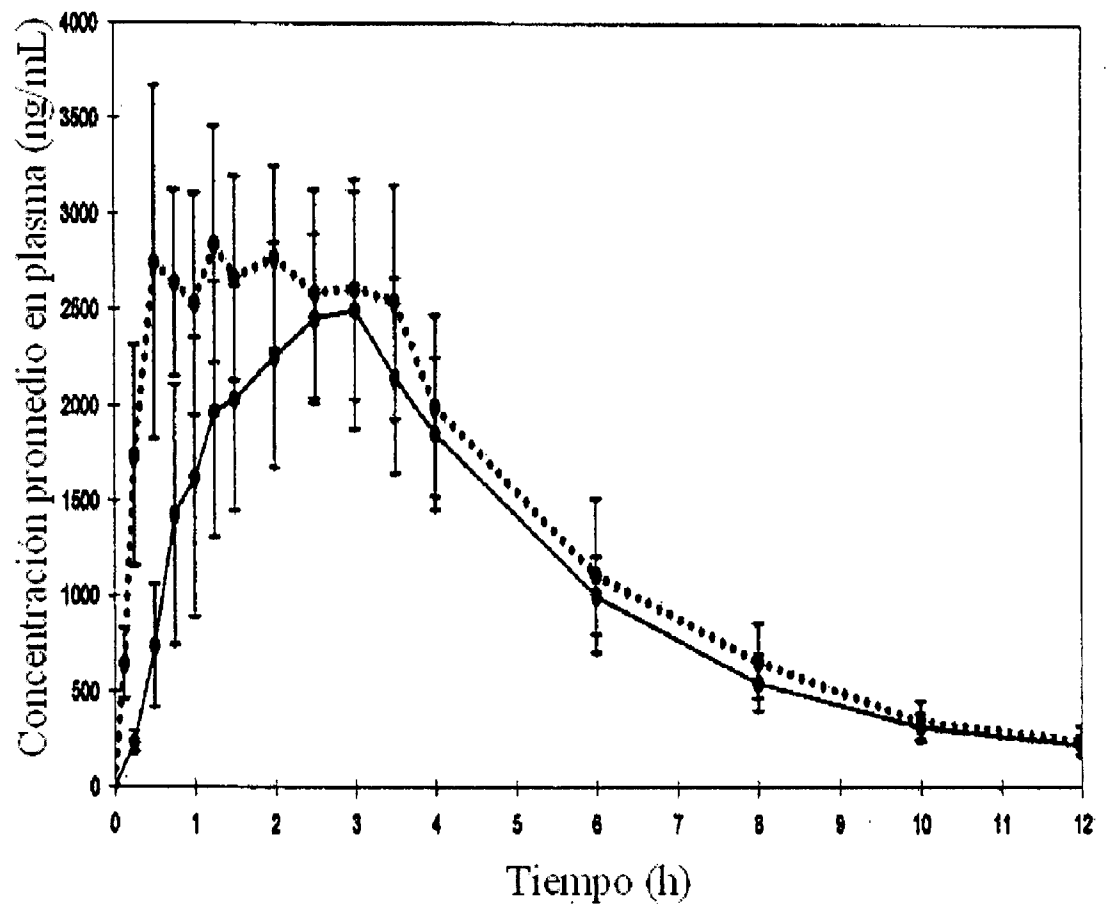
- La metformina liberada se disuelve en medio acuoso y se le adiciona glicina a temperatura ambiente agitando continuamente

- Se concentra la mezcla resultante y se agrega un disolvente donde la glicina sea insoluble, hasta conseguir que el exceso de esta precipite

- Se filtra para eliminar el exceso de glicina y al resultado se evapora hasta conseguir un segundo precipitado

5 - Se lava y se purifica el segundo precipitado

7- El uso de la sal de la reivindicación 1 para tratar la hiperglicemia en animales de sangre caliente caracterizada por que consiste en administrar diversas dosis de glicinato de metformina por diversas vías : inyectable intravenosa, inyectable intramuscular, nasal, intraperitoneal, sublingual, etc, pero preferentemente oral para lograr una disminución de los niveles de glucosa en la sangre



- 2 / 8 -

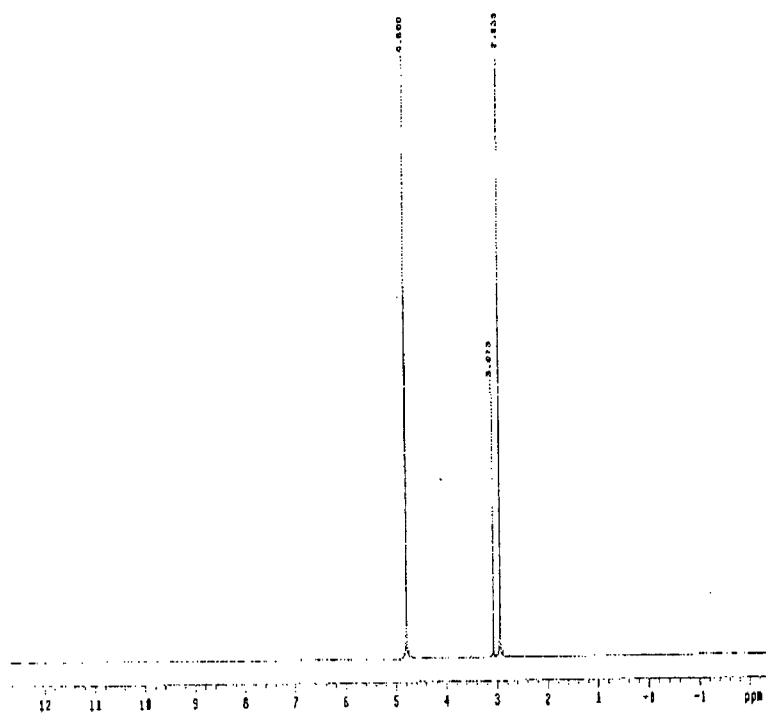


FIGURA 2A

- 3 / 8 -

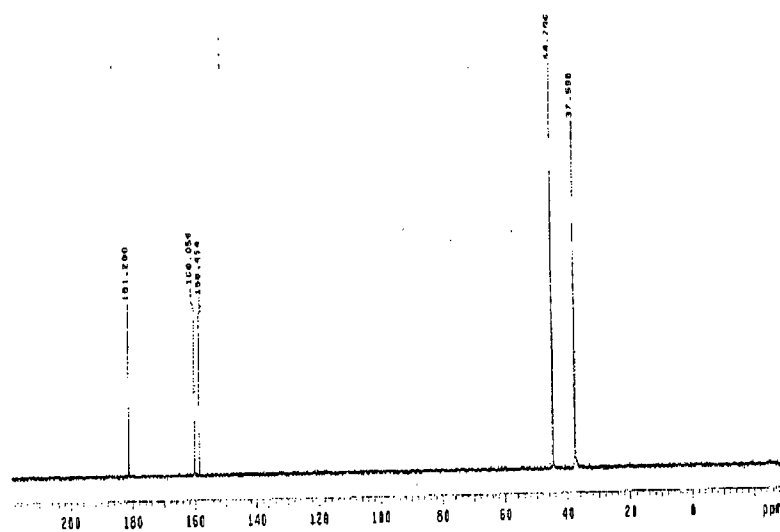


FIGURA 2B

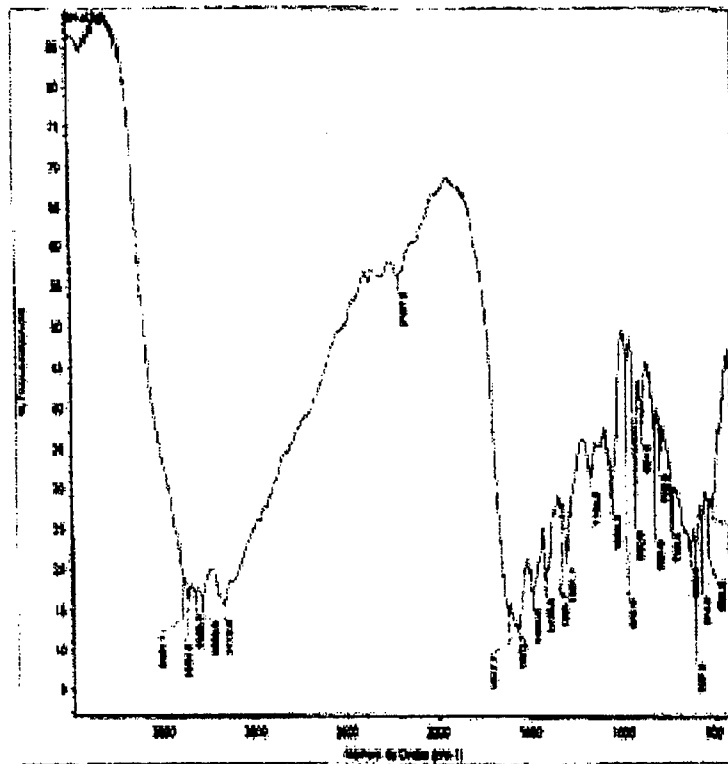


FIGURE 3

- 5 / 8 -

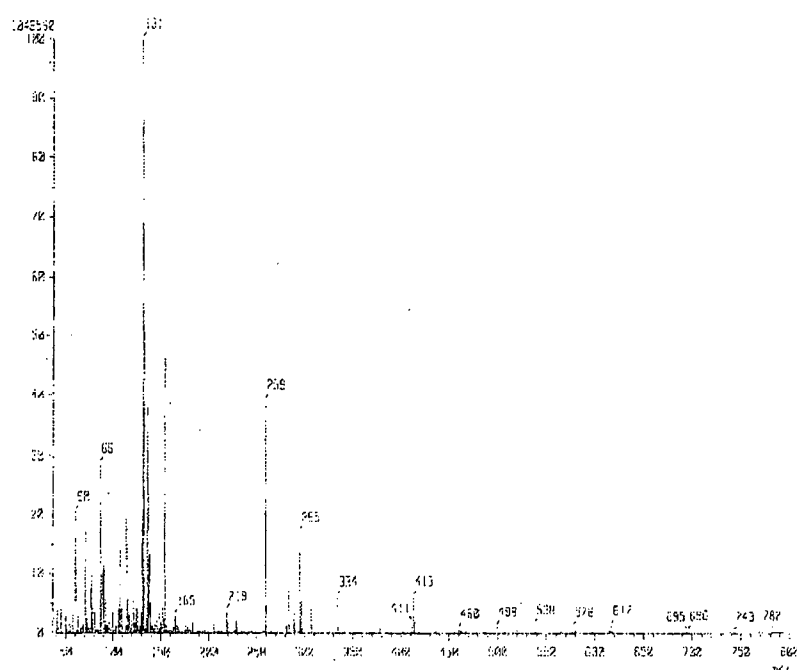


FIGURE 4

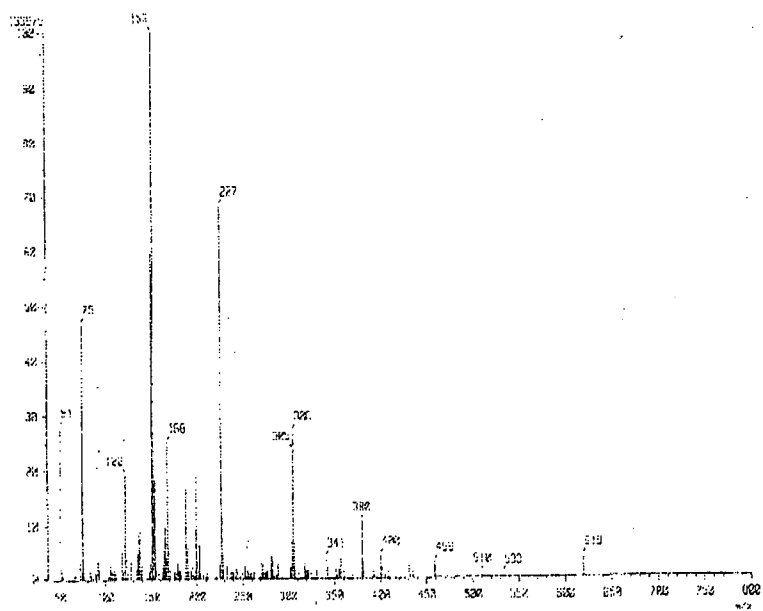


FIGURA 5

- 7 / 8 -

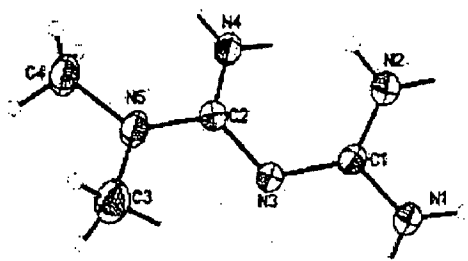
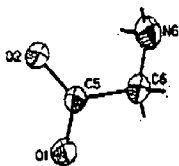


FIGURE 6

- 8 / 8 -

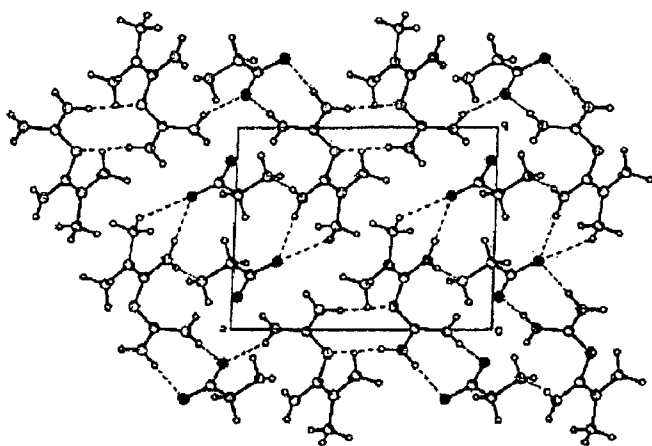


FIGURE 7

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 December 2009 (03.12.2009)

(10) International Publication Number
WO 2009/144527 A1

(51) International Patent Classification:

C07C 279/26 (2006.01) A61P 5/50 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01) C07C 229/08 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/IB2008/002665

(22) International Filing Date:

26 June 2008 (26.06.2008)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(71) Applicant (for all designated States except US): LABO-
RATORIOS SILANES, S.A. de C.V. [MX/MX];
Amores n° 1304, Col. del Valle, Mexico, D.F. 03100
(MX).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): LARA OCHOA,
José, Manuel, Francisco [MX/MX]; Calle Creston N°
313 Col Jardines del Pedregal, Mexico, D.F. 01900
(MX).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,

CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ,
EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO,
NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report (Art. 21(3))
- upon request of the applicant, before the expiration of the
time limit referred to in Article 21(2)(a)

(54) Title: A NEW METFORMIN GLYCINATE SALT FOR BLOOD GLUCOSE CONTROL

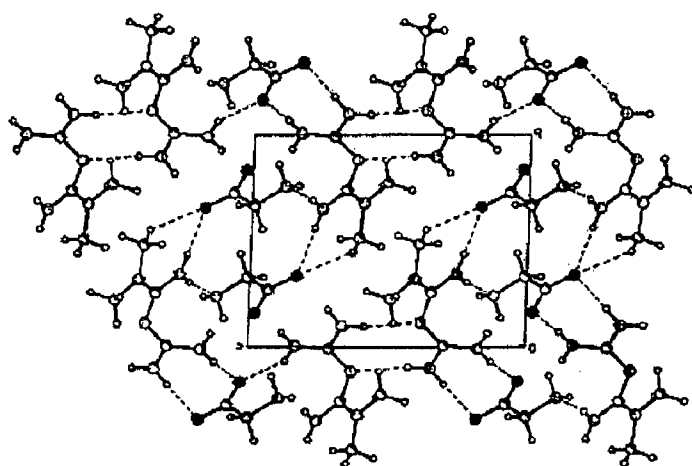


FIGURE 7

(57) Abstract: In this invention, a new 1,1 -
dimethylbiguanide Glycinate salt was syn-
thesised, called metformin Glycinate. This
salt exhibits advantages over other met-
formin salts. These advantages are due, in
the first place, to the fact that the glycine
counterion exhibits hypoglycaemic effects
by itself. Moreover, this salt exhibits more
rapid absorption, reaching higher plasma
concentrations than those produced with
metformin hydrochloride. The synthesis
was synthesised from the Metformin Hy-
drochloride salt, where free Metformin was
produced by releasing the hydrochloride
counterion, using an ion-exchange column
for this purpose; the metformin base re-
leased was dissolved in an aqueous medium
and, subsequently, glycine was added at
ambient temperature under constant stir-
ring; subsequently, the resulting product is
heated until a concentrated solution is pro-
duced, an organic solvent is added which
does not react with the components present
and wherein glycine is insoluble in order to
create insolubility in the medium and
favour crystallisation of the saturated medi-

um; all this in order to precipitate the excess glycine and then separate it by filtering; the filtrate was concentrated again until pre-
cipitation of the metformin glycinate salt was achieved.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2008/002665

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07C279/26 A61K31/155 A61P5/50 C07C229/08		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07C A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2008/031964 A1 (MESSADEK JALLAL [BE]) 7 February 2008 (2008-02-07) claims 1,3; example 1 -----	1-7
X	WO 2006/086856 A (MESSADEK JALLAL [BE]) 24 August 2006 (2006-08-24) claims 1-3; example 1 -----	1-7
X	WO 2005/065675 A (PREMACS INTERNAT PTY LTD [AU]; BODAPATI PURUSHOTHAMA NAIDU [AU]; BODAP) 21 July 2005 (2005-07-21) page 23, line 8 - line 9 -----	1-7
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2009		Date of mailing of the international search report 17/03/2009
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scheid, Günther

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2008/002665

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2008031964	A1	07-02-2008	NONE
WO 2006086856	A	24-08-2006	NONE
WO 2005065675	A	21-07-2005	NONE

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

World Intellectual Property Organization

For receiving Office use only

PCT/IB2008/002665

International Application No.

26 JUN 2008

(26. 06. 08)

International Filing Date

Name of receiving Office and "PCT International Application"

Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) W 2008/6

Box No. I TITLE OF INVENTION

A NEW METFORMIN GLYCINATE SALT FOR BLOOD GLUCOSE CONTROL

Box No. II APPLICANT

☐ This person is also inventor

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

LABORATORIOS SILANES, S.A. de C.V.

Amores n° 1304, Col. del Valle

Mexico, D.F. 03100

MEXICO

Telephone No.

Facsimile No.

Applicant's registration No. with the Office

(State (that is, country) of nationality:

MEXICO

(State (that is, country) of residence:

MEXICO

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States

☒ all designated States except the United States of America

☐ the United States of America only

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.

Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE

The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:



☒ agent

☐ common representative

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

GOMEZ-ACEBO, Ignacio

PROPI, S.L.

C/ Jorge Juan, 19

28001 MADRID

SPAIN

Telephone No.

+ 34 91 578 07 37

Facsimile No.

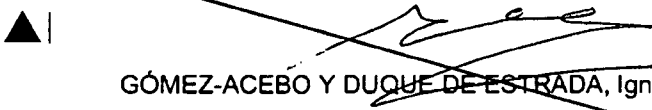
+ 34 91 576 99 68

Agent's registration No. with the Office

890

▲ ☒ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S) <i>If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.</i>	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i> LARA OCHOA, José Manuel Francisco Calle Crestón N° 313 Col Jardines del Pedregal Mexico, D.F. 01900 MEXICO	This person is: ☐ applicant only * ☒ applicant and inventor * ☒ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office	
(State <i>(that is, country)</i> of nationality: MEXICAN	State <i>(that is, country)</i> of residence: MEXICAN
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)</i>	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
Applicant's registration No. with the Office	
State <i>(that is, country)</i> of nationality:	State <i>(that is, country)</i> of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING			
This international application contains:		This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration and supplemental sheets)	3	2. ☒ original separate power of attorney	1
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	11	3. ☐ original general power of attorney	
claims	2	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	
abstract	1	5. ☐ statement explaining lack of signature	
drawings	8	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	
Sub-total number of sheets	25	7. ☐ translation of international application into (language):	
sequence listing		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto		9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	
Total number of sheets	25	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	
(i) ☐ sequence listing		10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))		(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater)	
(i) ☐ sequence listing		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☐ other (specify):	
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the			
☐ sequence listing:			
☐ tables related thereto:			
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)			
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	7	Language of filing of the international application:	ENGLISH
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE			
Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).			
 GÓMEZ-ACEBO Y DUQUE DE ESTRADA, Ignacio			

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	26 JUN 2008 (26. 06. 08)	2. Drawings:	☒ received:
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:			☐ not received:
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
5. International Searching Authority (if two or more are competent):	ISA /		
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:			

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

To:

Gomez-Acebo, Ignacio
PROPI, S.L.
Jorge Juan, 19 - 3
28001 MADRID
ESPAGNE

Date of mailing

(day/month/year)

06.09.2010

Applicant's or agent's file reference

W 2008/6

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/IB2008/002665

International filing date (day/month/year)

26.06.2008

Priority date (day/month/year)

Applicant

Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



Re Item I

Basis of the report

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2008/031964 A1 (MESSADEK JALLAL [BE]) 7 February 2008
(2008-02-07)
- D2 WO 2006/086856 A (MESSADEK JALLAL [BE]) 24 August 2006
(2006-08-24)
- D3 WO 2005/065675 A (PREMACS INTERNAT PTY LTD [AU]; BODAPATI
PURUSHOTHAMA NAIDU [AU]; BODAP) 21 July 2005 (2005-07-21)

Re Item V

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement**

1 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5 and 7 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Documents D1 and D2 each disclose in Example 1 a "Sachet comprising unit powder dosage from 500mg metformin and 2000mg glycine betaine". Further, a dosage form in which metformin and glycine are mixed together with a granulating agent, extruded and spheronized in beads of about 1 mm, is disclosed. It is assumed that under these conditions metformin and glycine can form a metformin glycinate salt, rendering subject-matter of independent claim 1 of the present application not novel.

This salt would also have the parameters as defined in dependent claims 2-4, which therefore are also regarded not being novel.

This salt would also be in a pharmaceutical composition according to claim 5, which therefore is also considered not being novel.

Further, the use of this salt is identical with the use according to claim 7, which therefore is also not novel.

2 Inventive Step

The subject-matter of claims 1-5 and 7 is not novel and can therefore not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

If the metformine glycinate salt according to claim 1 **was** novel, the following **could** be said about inventive step of this salt.

D1 discloses in paragraphs [0127] and [0128] that the combined compounds of the invention (glycine and metformine) increased the patients' body's sensitivity to insulin and lowered glucose fasting levels. The results indicate the administration of a combination of i) a compound of Formula I (being Glycine) with ii) metformin increases the efficacy of either agent alone. The composition also provides concomitant decrease in the side effects of either agent alone. D2 discloses the same on page 37, lines 4-10.

Following oral application of a metformine glycinate salt according to claim 1, this salt would decompose under the physiological conditions of the stomach (which contains a HCl-solution) and produce a mixture of metformine hydrochloride and glycine hydrochloride, just like the oral dosage form of a solid mixture of metformine and glycine. The skilled person knows this and therefore the application of metformine glycinate salt according to claim 1 instead of an oral dosage form of a solid mixture of metformine and glycine would not be considered involving an inventive step.

In addition, the applicants attention should be drawn to document D3, which discloses on page 23, line 9 that glycine betaine improves the action of Metformin.

For the person skilled in the art, it would be logical step to make a Metformin glycinate salt in order to provide an alternative to a mixture of Metformin and glycine.

- 3 The method of producing the metformin glycinate salt according to claim 6 is novel and could involve an inventive step, since it has not be produced before in the described manner.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 4 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1, D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference W 2008/6	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																									
International application No. PCT/IB2008/002665	International filing date (day/month/year) 26.06.2008	Priority date (day/month/year)																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C279/26																										
Applicant Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.																										
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i> a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ <i>(sent to the International Bureau only)</i> a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).																										
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 10%;">Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☐	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☐	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 2010-03-24	Date of completion of this report 06.09.2010																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Scheid, Günther Telephone No. +31 70 340-2397																									

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
CH - 1211 Geneva 20
Switzerland

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
DOCUMENTS TRANSMITTED

Date of mailing
(day/month/year)

06.09.2010

International application No: PCT/IB2008/002665

This International Preliminary Examining Authority transmits herewith the following documents:

1. ☐ demand (Rule 61.1(a)).
2. ☒ copy of the international preliminary examination report and its annexes (Rule 71.1).
3. ☐ _____ other documents (*specify*):

Name and mailing address of the international
preliminary examining authority:



European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas
Tel. +31 70 340 - 2040
Fax: +31 70 340 - 3016

Authorized Officer

Cardenas, Claudette

Tel. +31 70 340-3370



**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2008/002665

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

Drawings, Sheets

1/8-8/8 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/B2008/002665

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>6</u>
	No: Claims	<u>1-5, 7</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>6</u>
	No: Claims	<u>1-5, 7</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-7</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item I

Basis of the report

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2008/031964 A1 (MESSADEK JALLAL [BE]) 7 February 2008 (2008-02-07)
- D2 WO 2006/086856 A (MESSADEK JALLAL [BE]) 24 August 2006 (2006-08-24)
- D3 WO 2005/065675 A (PREMACS INTERNAT PTY LTD [AU]; BODAPATI PURUSHOTHAMA NAIDU [AU]; BODAP) 21 July 2005 (2005-07-21)

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1 Novelty

The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claims 1-5 and 7 is not new in the sense of Article 33(2) PCT.

Documents D1 and D2 each disclose in Example 1 a "Sachet comprising unit powder dosage from 500mg metformin and 2000mg glycine betaine". Further, a dosage form in which metformin and glycine are mixed together with a granulating agent, extruded and spheronized in beads of about 1mm, is disclosed. It is assumed that under these conditions metformin and glycine can form a metformin glycinate salt, rendering subject-matter of independent claim 1 of the present application not novel.

This salt would also have the parameters as defined in dependent claims 2-4, which therefore are also regarded not being novel.

This salt would also be in a pharmaceutical composition according to claim 5, which therefore is also considered not being novel.

Further, the use of this salt is identical with the use according to claim 7, which therefore is also not novel.

2 Inventive Step

The subject-matter of claims 1-5 and 7 is not novel and can therefore not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT.

If the metformine glycinate salt according to claim 1 **was** novel, the following **could** be said about inventive step of this salt.

D1 discloses in paragraphs [0127] and [0128] that the combined compounds of the invention (glycine and metformine) increased the patients' body's sensitivity to insulin and lowered glucose fasting levels. The results indicate the administration of a combination of i) a compound of Formula I (being Glycine) with ii) metformin increases the efficacy of either agent alone. The composition also provides concomitant decrease in the side effects of either agent alone. D2 discloses the same on page 37, lines 4-10.

Following oral application of a metformine glycinate salt according to claim 1, this salt would decompose under the physiological conditions of the stomach (which contains a HCl-solution) and produce a mixture of metformine hydrochloride and glycine hydrochloride, just like the oral dosage form of a solid mixture of metformine and glycine. The skilled person knows this and therefore the application of metformine glycinate salt according to claim 1 instead of an oral dosage form of a solid mixture of metformine and glycine would not be considered involving an inventive step.

In addition, the applicants attention should be drawn to document D3, which discloses on page 23, line 9 that glycine betaine improves the action of Metformin.

For the person skilled in the art, it would be logical step to make a Metformin glycinate salt in order to provide an alternative to a mixture of Metformin and glycine.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/IB2008/002665

- 3 The method of producing the metformin glycinate salt according to claim 6 is novel and could involve an inventive step, since it has not be produced before in the described manner.

Re Item VIII

Certain observations on the international application

- 4 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1, D2 and D3 is not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2008/002665

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on
- ☒ the international application in the language in which it was filed
 - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
 - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))
2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):*

Description, Pages

1-11 as originally filed

Claims, Numbers

1-7 as originally filed

Drawings, Sheets

1/8-8/8 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
 - ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing (*specify*):
5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).
6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/B2008/002665

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>6</u>
	No: Claims	<u>1-5, 7</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>6</u>
	No: Claims	<u>1-5, 7</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-7</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

PATENT COOPERATION TREATY
PCT
INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)
(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference W 2008/6	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/PEA/416																									
International application No. PCT/IB2008/002665	International filing date (day/month/year) 26.06.2008	Priority date (day/month/year)																								
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. C07C279/26																										
Applicant Laboratorios Silanes, S.A. de C.V.																										
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ <i>sent to the applicant and to the International Bureau</i>) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ <i>(sent to the International Bureau only)</i> a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).																										
4. This report contains indications relating to the following items: <table style="width: 100%; border: none;"><tr><td style="width: 10%;">☒</td><td style="width: 10%;">Box No. I</td><td>Basis of the report</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. II</td><td>Priority</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. III</td><td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. IV</td><td>Lack of unity of invention</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. V</td><td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VI</td><td>Certain documents cited</td></tr><tr><td>☐</td><td>Box No. VII</td><td>Certain defects in the international application</td></tr><tr><td>☒</td><td>Box No. VIII</td><td>Certain observations on the international application</td></tr></table>			☒	Box No. I	Basis of the report	☐	Box No. II	Priority	☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability	☐	Box No. IV	Lack of unity of invention	☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement	☐	Box No. VI	Certain documents cited	☐	Box No. VII	Certain defects in the international application	☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application
☒	Box No. I	Basis of the report																								
☐	Box No. II	Priority																								
☐	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability																								
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention																								
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement																								
☐	Box No. VI	Certain documents cited																								
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application																								
☒	Box No. VIII	Certain observations on the international application																								
Date of submission of the demand 2010-03-24	Date of completion of this report 06.09.2010																									
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized officer Scheid, Günther Telephone No. +31 70 340-2397																									



VIA FACSIMILE (00 41 22 338 82 70)
ORIGINAL BY FEDEX

Authorized Officer
THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

DATE: December 22, 2010.

RE: International application No. PCT/IB2008/002665
Title: A NEW METFORMIN GLYCINATE SALT FOR BLOOD GLUCOSE CONTROL.
Applicant: LABORATORIOS SILANES, S.A. de C.V.
International filing date: 26 June, 2008
Date submitted: December 22, 2010.
Our file No. P115510WP

Amendments under the Patent Cooperation Treaty

Dear Authorized Officer:

We wish to submit amended pages 1-17 of the description in the above-identified international patent application.

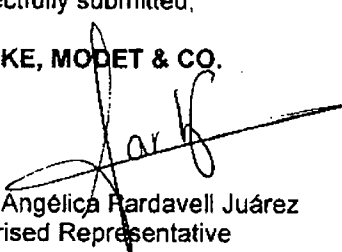
Likewise, we wish to submit amended pages 1-11 of the Figures.

By the filing of said amended pages 1-17 of the description as well as said amended pages 1-11 of the Figures, it is respectfully submitted that no new matter is being added to the instant application.

The present amendment is intended to correct some typos and grammatical errors in the application.

Respectfully submitted,

CLARKE, MODET & CO.


María Angélica Pardavell Juárez
Authorised Representative

Enclosures:

Amended pages 1-17 of the description
Amended pages 1-11 of the Figures

MAPJ/EGV*



PROPIEDAD INDUSTRIAL E INTELECTUAL
ESPAÑA · PORTUGAL · ARGENTINA · BRASIL · CHILE · COLOMBIA · MÉXICO · PERÚ · VENEZUELA
México, D. F., Monterrey, N. L., Guadalajara, Jal.

RESUMEN

La presente invención se refiere a la síntesis de una nueva sal de Glicinato 1,1-dimetilbiguanid, llamada Glicinato de Metformina diseñada para el control de la glucosa en sangre. Esta sal exhibe ventajas sobre otras sales de metformina. Estas ventajas se refieren, en primer lugar, al hecho de que el contraión exhibe efectos hipoglucemientes por sí mismos, el efecto hipoglucemiente es más pronunciado. Además esta sal exhibe una mejor absorción, alcanzando una concentración plasmática más alta que aquella producida con clorhidrato de metformina. La síntesis se llevó a cabo a partir de clorhidrato de metformina liberando el contraión hidrocloreto, usando una columna de intercambio iónico, la metformina liberada se disolvió en medio acuoso y subsecuentemente se adicionó glicina a temperatura ambiente y agitación constante, el producto resultante se calienta produciendo una solución concentrada del producto, se adiciona un solvente orgánico para crear insolubilidad y favorecer la cristalización en un medio saturado, el exceso de glicina precipita y se obtiene la sal glicinato de metformina después de filtrar y concentrar dicha sal. La sal Glicinato de Metformina presenta un efecto farmacológico más pronunciado en la reducción de los niveles de glucosa en sangre.

UNA NUEVA SAL DE GLICINATO DE METFORMINA PARA EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN SANGRE

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN.

La presente invención se refiere a la sal glicinato de Metformina, que presenta propiedades hipoglucemiantes superiores, mayor biodisponibilidad, una farmacocinética particular y segura.

10

ANTECEDENTES TÉCNICOS.

15

20

25

30

El glicinato de metformina es una biguanida con propiedades farmacológicas y farmacocinéticas diferentes a las del clorhidrato de metformina (medicamento genérico). Al igual que ésta, el glicinato de metformina actúa inhibiendo la liberación hepática de glucosa y aumentando la sensibilidad periférica a la insulina endógena al propiciar la fijación de la insulina en sus receptores; es por esto se considera un agente antihiperglucemiante, ya que de esta manera impide el acenso de las cifras de glucemia. Sin embargo, y a diferencia del clorhidrato de metformina, el glicinato de metformina ha mostrado poseer efecto hipoglucemiante en estudios preclínicos y clínicos, descendiendo las cifras de glucosa plasmática de manera directa. El mecanismo de acción por el cual causa este efecto aún no se ha definido, pero se ha visto de manera consistente en los diversos estudios. En un estudio de curva glucémica tras administración aguda de glicinato de metformina en ratas por vía oral se observó un pronunciado efecto hipoglucemiante en las ratas a las que se les administró este medicamento, en comparación con las ratas a las que se les administró clorhidrato de metformina. En otro estudio en el que se evaluó la toxicidad del glicinato de metformina en administración repetida durante 28 días en ratas por vía oral, a diferentes dosis y comparándose con clorhidrato de metformina; Con los resultados obtenidos, se concluyó que no existen

diferencias en cuanto al perfil de toxicidad entre glicinato de metformina y clorhidrato de metformina a la dosis más alta, aunque se observaron diferencias en relación con los resultados de la patología clínica demuestran una hipoglucemia severa, lo que sugiere un efecto farmacológico exagerado más que tóxico e indica una actividad farmacológica muy distinta entre los dos
5 farmacos.

La clase de medicamentos antidiabéticos llamada biguanidas se originan de la planta *Galega officinalis*, conocida hace varios siglos por su capacidad para
10 reducir los síntomas de la diabetes mellitus. La Metformina es un compuesto derivado de las biguanidas que actúa principalmente por la reducción de la gluconeogénesis hepática, pero también disminuye la absorción de glucosa a nivel del tracto gastrointestinal e incrementa la sensibilidad a la insulina al incrementar la utilización periférica de la glucosa. Esto último puede deberse a
15 que la metformina mejora la unión de la insulina a su receptor a nivel celular, lo que se explica por el incremento de actividad que induce en el posreceptor tirosina cinasa y en el consecuente incremento en el número y actividad de los transportadores GLUT4.

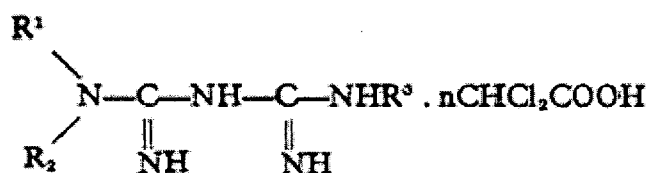
20 La Metformina no se metaboliza, se excreta directamente por la orina. Su vida media es de 6.2 horas.

La Metformina y el clorhidrato de Metformina poseen una mala absorción intestinal a nivel de colon y de tracto gastrointestinal inferior.

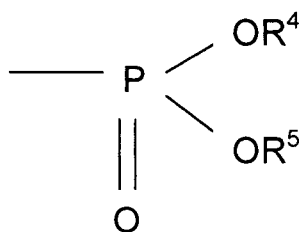
25 La presente invención se refiere al desarrollo de una nueva sal de biguanida basada en la Metformina conjugada con Glicina, la cual presenta una mejor absorción y paso al torrente sanguíneo, menores efectos adversos gastrointestinales y un mejor perfil farmacocinético al compararla con otras
30 sales de Metformina conocidas en el estado del arte previo.

El clorhidrato de metformina tiene la desventaja de ser higroscópica. Esto dificulta su manipulación industrial para preparar composiciones sólidas como tabletas, cápsulas, etc. Además, en su forma sólida, es un cristal que es corrosivo, lo que desgasta las tableteadoras empleadas. Además, para el usuario es una sal sumamente amarga y el ácido que genera provoca, en muchos casos, trastornos gástricos con el uso prolongado.

La patente GB 1473256 describe por primera vez las sales de biguanida para tratar desórdenes metabólicos, en especial la diabetes mellitus, reduciendo el nivel de glucosa en la sangre, con la fórmula siguiente:

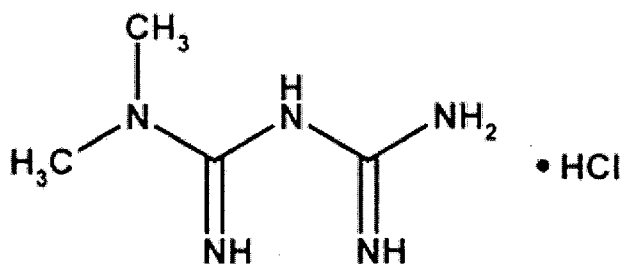


En donde R^1 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo inferior o un grupo alquenilo inferior y R^2 representa un alquilo inferior, arilo, aril-(alquilo inferior), o un grupo ariloxi-(alquilo inferior) o R^1 y R^2 juntos representan un grupo alquenilo inferior, R^3 representa un átomo de hidrógeno o un grupo de la fórmula:



En donde R^4 y R^5 representan cada uno un átomo de hidrógeno o un catión ó R^4 representa un hidrógeno y R^5 representa un grupo alquilo inferior, o R^4 y R^5 juntos representan un grupo alquileo inferior, y n significa 1 o 2 .

La Metformina, a diferencia de otras biguanidas como la buformina o la fenformina, no causa acidosis láctica a elevados niveles séricos. El clorhidrato de Metformina es la sal que se comercializa actualmente y su fórmula es la siguiente:



Metformin Hydrochloride

La patente belga BE 568,513 describe sales de adición ácidas de la Metformina, incluyendo el clorhidrato de Metformina. La solicitud de patente US 2005/0158374, describe la Metformina asociada con ácidos grasos con una absorción mejorada a nivel del tracto gastrointestinal. Esta Metformina asociada con un ácido graso (como laureato, succinato, caprato, palmitato, etc.), se obtiene a partir de una sal de metformina (por ejemplo Metformina-HCL). Estos compuestos se crearon para incrementar la absorción a nivel gastrointestinal bajo y para que el medicamento se mantenga en la sangre del paciente que así lo requiera en niveles relativamente constantes durante el día, así se evita la toma de varias dosis diarias. Las concentraciones plasmáticas de estos compuestos medidas en ratas en ng/ml con respecto al tiempo en horas demuestran una mayor biodisponibilidad que las sales de metformina no unidas a ácidos grasos. Sin embargo, el glicinato de metformina, a diferencia de los compuestos de Metformina-ácido graso, no sólo alcanza su máximo

nivel plasmático dentro de los primeros minutos, sino que estos mismos niveles permanecen en plasma de manera sostenida durante las primeras 3 a 4 horas con una disminución paulatina a lo largo de 10 horas después de la toma. (Figura 1)

5

Este fenómeno que presenta el glicinato de metformina resulta particularmente ventajoso para disminuir la glicemia, debido a las altas concentraciones que alcanza en la primera hora y pudiera ser de particular utilidad en el manejo de la hiperglucemia postprandial, la cual se ha reconocido como uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y de daño vascular. Por otro lado, al alcanzar concentraciones máximas mayores que el clorhidrato de metformina, el glicinato de metformina requiere de dosis menores para obtener efectos hipoglucemiantes similares.

10

15

Otro documento perteneciente al estado de la técnica es la patente europea EP 1039890 de Bristol-Myers Squibb Company, que trata sobre diversas sales de Metformina de ácidos dicarboxílicos, en combinación con otro agente antidiabético y a un procedimiento que emplea dichas sales o combinaciones para tratar la diabetes, la patente protege el fumarato de metformina, succinato de metformina y el malato de metformina. Así mismo, existen en el estado de la técnica otras patentes que tratan sobre sales de metformina, como la patente americana US 4,835,184 que describe la sal p-clorofenoxiacético de metformina, las patentes francesas FR 2320735 y FR 2037002 que describen la sal de pamoato de metformina, la patente americana US 3,957,853 que describe la sal de acetilsalicilato de metformina, las patentes alemanas DE 2357864 y DE1967138 que describen la sal del ácido nicotínico de metformina, las patente japonesa JP 64008237 que revela sales de hidroxiácido de metformina, que incluyen sales de ácidos dicarboxílicos hidroxi alifáticos, como son el ácido mesotartárico, ácido tartárico, ácidos mesoxálicos y maleatos oxidados, en todos estos casos se observa que son sales de ácidos orgánicos de la metformina.

20

25

30

En la presente invención se sintetizó una nueva sal de glicinato de 1,1-dimetilbiguanida, llamada Glicinato de metformina. Esta sal presenta ventajas sobre otras sales de metformina. Estas ventajas se deben, en primer lugar, a que el contraión glicina muestra por si mismo efectos hipoglucemiantes. Además, es una sal que presenta una absorción más rápida, alcanzando concentraciones plasmáticas mayores a las obtenidas con el clorhidrato de metformina (Figura 1). Por otro lado, la glicina que se genera al ionizarse la sal, no es un ácido fuerte por lo que disminuye los efectos gástricos indeseables. Finalmente, el glicinato de metformina presenta características físicas favorables para la manipulación a escala industrial, facilitando así la elaboración de composiciones farmacéuticas al ser menos corrosiva, poseer mejores propiedades reológicas y ser menos susceptible de compactarse.

DESCRIPCION DE LAS FIGURAS

FIGURA 1, muestra las concentraciones plasmáticas de glicinato de metformina (GLI-MET3), comparadas con clorhidrato de metformina (HCL-MET2)

FIGURA 2, muestra el espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protones para el glicinato de metformina.

FIGURA 3, muestra el espectro de carbono 13 para el glicinato de metformina.

FIGURA 4, muestra el espectro de infrarrojo (IR) para el glicinato de metformina.

FIGURA 5, muestra el espectro de masas obtenido por la técnica de FAB⁺ donde se aprecia el ión molecular del catión a 259 m/z y FAB⁻ donde se aprecia el ión molecular del anión a 75 m/z.

FIGURA 6, muestra la celda unitaria obtenida por la difracción de rayos X de monocristal.

5 FIGURA 7, muestra el arreglo cristalino obtenido la difracción de rayos X.

FIGURA 8, Curvas de cinética de glucosa en Machos. (Media $\pm$ SD), Diferencias estadísticamente significativas (*) $P_{\text{value}} < 0.05$, (**) $P_{\text{value}} < 0.01$ comparadas con el grupo control utilizando la prueba múltiple de Dunnett.

10

FIGURA 9, Curvas de cinética de glucosa en Hembras. (Media $\pm$ SD), Diferencias estadísticamente significativas

(*) $P_{\text{value}} < 0.05$, (**) $P_{\text{value}} < 0.01$ Diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo control utilizando la prueba múltiple de Dunnett.

15

(^a) $P_{\text{value}} < 0.05$, Diferencias estadísticamente significativas comparación entre grupo B y C.

(^{oo}) $P_{\text{value}} < 0.01$, Diferencias estadísticamente significativas, comparación entre el grupo B y D.

20

FIGURA 10, Tabla de datos de la cinética de glucosa en sangre (mg/dL). Machos.

(*) $P_{\text{value}} < 0.05$, (***) $P_{\text{value}} < 0.001$, Diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo control usando la prueba de Dunnett múltiple.

25

FIGURA 11, Tabla de datos de la cinética de glucosa en sangre (mg/dL). Hembras.

(*) $P_{\text{value}} < 0.05$, (***) $P_{\text{value}} < 0.001$, Diferencias estadísticamente significativas comparadas con el grupo control usando la prueba de Dunnett múltiple.

(^a) $P_{\text{value}} < 0.05$, diferencias estadísticamente significativas entre el grupo B y grupo C usando la prueba de Tukey múltiple.

30

(^o) $P_{\text{value}} < 0.05$, (^{oo}) $P_{\text{value}} < 0.01$ diferencias estadísticamente significativas entre el grupo B y grupo D usando la prueba de Tukey múltiple.

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica sólida que contiene excipientes farmacéuticos, diluentes entre 10-50% de uno o la combinación de Celulosa microcristalina, lactosa, fosfato de calcio dibásico, dextrosas, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, maltodextrinas, manitol, azúcar compresible, sorbitol, etc.; desintegrantes entre 1-15% de uno
10 o la combinación de croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, etc.; aglutinantes entre 1-15% de uno o la combinación de povidona, dextrinas, maltodextrinas, polimetacrilatos, alginato, alginato de sodio carboximetilcelulosa, etilcelulosa, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, goma tragacanto, etc; deslizantes entre 0.1-15% de uno
15 o la combinación de talco, dióxido de silicio coloidal, trisilicato de magnesio, almidón, etc.; lubricantes entre 0.5-7% de uno o la combinación de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, monoestearato de glicerolpalmitoestearato de glicerol, polietilenglicol, benzoato de sodio, laurilsulfato de sodio, estearil fumarato de sodio, ácido esteárico, etc.;
20 polímeros de recubrimiento entre 0.3-5% de uno o la combinación de metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, polimetacrilatos, alcohol polivinílico, etc.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica
25 sólida que preferentemente puede contener fosfato de calcio dibásico anhidro 20%, polividona 5%; almidón glicolato de sodio 5%, dióxido de silicio coloidal 0.3%, talco 5%, estearato de magnesio 1%, recubrimiento 0.7%.

A continuación se indica una realización preferente pero no limitativa de la
30 síntesis de la sal Glicinato de Metformina la cual se sintetizó a partir de la sal Clorhidrato de Metformina, donde la Metformina libre se obtuvo liberando el

contraíón clorhidrato, utilizando para ello una columna de intercambio iónico, la metformina base liberada se disolvió en medio acuoso y luego se adicionó glicina a temperatura ambiente con agitación continua, luego el producto resultante es calentado hasta obtener una solución concentrada, se adiciona un disolvente orgánico tal que no reaccione con los componentes presentes y donde la glicina sea insoluble con el fin de crear insolubilidad en el medio y favorecer la cristalización del medio saturado, todo esto con el fin de precipitar el exceso de glicina y luego separarla por filtrado, al filtrado se le concentró nuevamente hasta lograr la precipitación de la sal de glicinato de metformina

La sal obtenida se identificó mediante resonancia magnética nuclear, infrarrojo, espectrometría de masas y finalmente por Difracción de Rayos X de monocristal. El análisis de los espectros indicó que la nueva sal obtenida es diferente a otros compuestos de Metformina

El espectro de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de protones mostró desplazamientos en 2.814 ppm, 2.916 ppm, 4.677 ppm.

El espectro de ^{13}C mostró desplazamientos en 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, y 180.049 ppm.

El espectro infrarrojo (IR), muestra señales de absorción características en 3367.34 cm^{-1} , 3175.88 cm^{-1} , 1618.78 cm^{-1} , 1573.96 cm^{-1} .

El espectro de masas se obtuvo por la técnica FAB^+ obteniéndose un ión molecular para el catión a 259 m/z, lo cual se corresponde con el compuesto esperado, debemos recordar que el ión molecular es igual al peso molecular multiplicado por dos y al resultado hay que adicionar la unidad ($129 \times 2 + 1 = 259 \text{ m/z}$)

El espectro de masas para el anión se obtuvo también por la técnica FAB obteniéndose un ión molecular para el anión a 75 m/z, lo cual es una lectura directa de lo esperado.

- 5 La difracción de rayos X de monocristal obtenida corresponde a un cristal triclinico, de grupo espacial P-1 con dimensiones de la celda unitaria siguiente:

$$a = 5.993 \text{ \AA} \quad \alpha = 90.94^\circ$$

$$b = 8.673 \text{ \AA} \quad \beta = 95.10^\circ$$

$$c = 10.51 \text{ \AA} \quad \gamma = 107.58^\circ$$

10

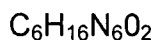
Características del Glicinato de Metformina:

- a) Nombre químico completo:

Glicinato de N,N-dimetilimidodicarbonimidico diamida.

15

- b) Fórmula condensada:



- c) Peso molecular:

20 204.24

- d) Requerimientos de almacenaje:

Conservar en envases bien cerrados y a temperatura ambiente.

- 25 e) Datos de Solubilidad

Muy soluble en agua, libremente soluble en metanol, etanol. Insoluble en acetato de etilo, éter, cloroformo, benceno. Solubilidad en agua aproximadamente 1.4 grs/ml a 25°C

- 30 f) Punto de fusión: 166° - 172° C

g) Estado: Sólido (polvo)

h) Estabilidad química: por reacción con un ácido fuerte el glicinato de metformina nos da una nueva sal de metformina y nueva sal de glicina por reacción de la parte básica de la glicina

Los estudios que a continuación se indican son una realización preferente de la invención aunque no limitativas, tanto en las composiciones a administrar que pueden ser en forma de tableta, capleta, gel, pasta, polvo, gránulos de liberación prolongada, cápsula, tableta de liberación prolongada, líquido con agente buffer, tabletas efervescentes, suspensión, jarabe, aerosol y otras, así como en la vía de administración que puede ser oral, inyectable intravenosa, inyectable intramuscular, nasal, intraperitoneal, sublingual, etc.

Estudio de citotoxicidad in vitro del Glicinato de metformina.

Las líneas celulares y cultivos celulares primarios utilizados fueron los siguientes:

Células de origen hepático: CCL13, ATCC (American Type Culture Collection)

Células de origen renal: CRL 1633, ATCC (American Type Culture Collection)

Cultivos primarios: hepatocitos

Los parámetros de citotoxicidad evaluados fueron los siguientes:

Morfología celular y adhesión celular.

Prueba de reducción del metiltiazoltetrazolio (Prueba de MTT)

El rango de concentraciones evaluadas fue de 250 mg/mL a 0.12 mg/mL

Se evaluaron dos tiempos de exposición: 24 y 72 horas.

Resultados:

El Glicinato de metformina evaluado no fue citotóxico para ninguno de los tipos celulares utilizados en este estudio en los dos períodos de exposición evaluados (24 y 72 horas).

5 **Estudio de dosis letal media (DL₅₀) para Glicinato de metformina.**

10 La prueba de determinación de la Dosis Letal 50 (DL₅₀) en ratas Wistar vía oral se realizó cumpliendo las normas internacionales y lo establecido para el cuidado y uso de animales de laboratorio. Todo el procedimiento fue concebido como se estipula en el ensayo 423 de las Directrices de la Organization for Economic Cooperation and Development

Número de animales: Se utilizaron 96 ratas Wistar adultos jóvenes de 3 meses de edad, ambos sexos.

15 Aleatorización: 12 lotes con 8 animales por lote. Cuatro lotes se utilizaron para los estudios preeliminares para la búsqueda del intervalo de dosis y ocho lotes para el estudio final.

20 Método: Previo ayuno se administró el producto a diferentes dosis vía oral con sonda orogástrica. Durante el desarrollo del estudio en forma paralela se utilizó un grupo control.

25 Volumen: 3.8 ± 0.4 mL (correspondiente a un volumen no mayor de 2 mL por cada 100g de peso corporal de la rata).

Período de observación: 24 horas.

Resultados:

30

DL₅₀ vía oral obtenida para el Glicinato de metformina: 2.4625 ± 0.195 g/kg. (la DL₅₀ del clorhidrato de metformina es de 1.45 g/kg)

La prueba X^2 resultó con un valor de $p=0.723$

5

La OCDE define a la DL₅₀ como “dosis única de una sustancia derivada estadísticamente que causa la muerte en el 50% de los animales en experimentación”.

10

Estudio de Toxicidad Subaguda del glicinato de metformina.

La prueba de Determinación de la Toxicidad Subaguda a 28 días se realizó cumpliendo las normas internacionales, y lo establecido para el cuidado y uso de animales de laboratorio.

15

Número de animales: se utilizaron 50 ratas Wistar adultos jóvenes, 3 meses de edad, ambos sexos. Cinco lotes con diez animales cada uno. Cuatro grupos experimentales (10 animales c/grupo) y un grupo control.

20

Previo ayuno se administró el producto a diferentes dosis, (baja, media, alta y grupo satélite y control) vía oral con sonda orogástrica, durante 28 días.

Dosis utilizadas:

25

- Baja: 0.1 g/Kg**
- Media: 0.5 g/Kg**
- Alta: 1.0 g/kg**
- Satélite 1.0 g/Kg**
- Control: Solo el vehículo (Agua bidestilada)**

30

Periodo de Observación: 28 días. Grupo satélite 15 días post-tratamiento (28 + 15)

5 Durante los 28 días se efectuaron los siguientes estudios: Observación de aparición de signos y síntomas, exámenes hematológicos y estudio anatomopatológico. Todo el procedimiento fue concebido como se estipula en el ensayo 407 de las Directrices de la Organization for Economic Cooperation and Development.

10 **Resultados:**

Observaciones clínicas: Heces semipastosas a dosis altas (duración 2 días). No se observó mortalidad durante el estudio de 28 días. No se observaron cambios en conducta. En las autopsias no se observaron cambios drásticos en los diferentes órganos.

Estudio anatomopatológico: no se observaron cambios macroscópicos significativos en órganos blanco.

20 Grupo Control: No se observaron alteraciones

Observaciones post-estudio:

25 Ya que no existía documentación antes de efectuar este estudio, se podría inferir que la presencia de heces semipastosas en la dosis alta y en el grupo satélite se considere como efectos adversos potenciales solo a la dosis alta administrada.

30 La posibilidad de determinar algún efecto adverso a largo plazo (después de 28 días) no fue demostrada, ya que no se demostraron efectos posteriores después de la última administración del medicamento.

Los probables efectos adversos observados con la dosis alta (heces semipastosas) se revirtieron durante el curso del estudio (09-11avo día).

La extrapolación de una dosis probable para determinar el efecto de nivel
5 adverso no observable, podría quedar establecida entre 0.5 y 1.0 g/Kg.

Estudio de biodisponibilidad del Glicinato de metformina

Se administraron tabletas de glicinato de metformina equivalentes a 850 mg
10 de clorhidrato de metformina (HCL- metformina) a 12 voluntarios sanos y se
compararon con la respuesta de otros 12 voluntarios a quienes se les
administró clorhidrato de metformina 850 mg. Se tomaron muestras en los 24
voluntarios con el fin de realizar una curva de farmacocinética, resultando los
siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima (C_{max}) 591
15 ng/ml, tiempo máximo (t_{max}) 2.5 horas, área bajo la curva de los 10 minutos a
las 24 horas ($ABC_{(10-24)}$) de 26,811 ng•ml/hr, con una biodisponibilidad relativa
de 2.8 µg/ml. (ver resultados en la Figura 1).

El glicinato de metformina inicia su biodegradación y su liberación en los
20 primeros minutos, por lo tanto existe una absorción rápida, con aparición de
niveles plasmáticos entre 0.00 y 0.13 h. Estos niveles permanecen en
circulación por más de 10.00 horas.

El remanente circulante (niveles menores de 200 ng/ml), está presente y tiende
25 a disminuir en las siguientes 12 horas y desaparece cuando no se administra el
fármaco a la mañana siguiente.

Estudio de Tolerabilidad gástrica y eventos adversos del glicinato de metformina.

30

Se realizó un estudio en 24 voluntarios sanos a quienes se les administró una tableta de glicinato de metformina (12 voluntarios) o clorhidrato de metformina (12 voluntarios) en una dosis equivalente a 850 mg durante 30 días de manera continua a la misma hora. Se les realizó una endoscopia antes de la primera
5 toma del medicamento y una al final de los 30 días del estudio.

En este estudio se utilizó el Score de Lanza, utilizado para evaluar el daño gástrico medido mediante la suma de rangos. A mayor media de rangos, mayor
10 daño gástrico.

En este estudio encontramos que el grupo que recibió glicinato de metformina presentó una media de suma de rangos de 225 versus 258 del grupo que recibió clorhidrato de metformina ($p=0.43$).

Aunque no se aprecian diferencias estadísticamente significativas, sí encontramos que el grupo que recibió glicinato de metformina presenta menor
15 daño gástrico en comparación con el grupo que recibió clorhidrato de metformina quienes presentaron una mayor proporción de voluntarios con Lanza de 4 (calificación máxima en la escala).

En el seguimiento de los pacientes buscando eventos adversos serios, ninguno de los dos grupos presentó alguno, lo que corrobora la seguridad de ambos
20 medicamentos.

25 **Estudio de curva glucémica tras administración aguda en rata por vía oral**

En el presente estudio agudo se administró una sola dosis de glicinato de metformina (1500 mg/kg de base), clorhidrato de metformina (1500 mg/kg de base) o glicina (871.6 mg/kg, equivalente a la contenida en la dosis probada
30 de glicinato de metformina) a dos grupos de 10 machos y 10 hembras de ratas Sprague Dawley (20 ratas por grupo) mediante sondaje por vía oral. Un grupo

de 20 ratas únicamente recibió el vehículo y sirvió como grupo control. Durante los 14 días siguientes a la administración se evaluaron los efectos tóxicos. A diferentes tiempos tras la administración (5, 10, 15, 30, 60, 180 y 360 minutos) se determinó el nivel de glucosa sanguínea. Seis horas tras la administración se realizaron análisis de bioquímica sanguínea completa. La dosis de metformina base administrada se seleccionó por ser cercana a la dosis letal. Con estas dosis se presentó mortalidad en 3 hembras del grupo que recibió glicinato de metformina en las 3-4 horas siguientes a la administración, y en una hembra que recibió clorhidrato de metformina en las 6 horas siguientes a la administración. En los machos, ya sea en el ensayo de glicinato metformina o el ensayo de metformina HCl y glicina no se presentó mortalidad. La causa de las muertes se debió a un descenso muy pronunciado de la glucemia. Véanse Figuras 8, 9 10 y 11.

Se observó un efecto hipoglucemiante en los grupos tratados con glicinato de metformina y con clorhidrato de metformina en ambos sexos, aunque fue mucho más pronunciado en hembras. La glucemia disminuyó más en los animales tratados con la sal de la invención, glicinato de metformina que en los animales tratados con clorhidrato de metformina. Dicha diferencia fue estadísticamente significativa. El efecto fue máximo a las 3 horas con ambas sustancias, tiempo en el que se registraron descensos de los niveles de glucosa de 31% y 19% en los machos tratados con glicinato de metformina y clorhidrato de metformina respectivamente, y de 70% y 40% en las hembras respectivamente, tomado como referencia los valores registrados en el grupo control.

Seis horas después de la administración, el efecto sobre la glucemia todavía persistía. Por el contrario, en los animales tratados con glicina no se observó ningún efecto en el nivel de glucosa en sangre con respecto al grupo control.

Seis horas después de la administración, además de otras diferencias con respecto al grupo control, se observó lactato aumentado de forma

estadísticamente significativa en ambos sexos tratados con glicinato de metformina con respecto a los tratados con clorhidrato de metformina.

El estudio mostró que el efecto farmacológico de glicinato de metformina, que se refleja en la reducción de la glucosa en sangre y aumento del nivel de lactato en el plasma en el día de la administración oral, es más pronunciada en mujeres que en hombres y también más pronunciada que en los animales tratados con metformina glicinato. Ambos efectos son bien conocidos del metformina HCl y son signos de un aumento de la captación de glucosa celular y la estimulación de la glucólisis anaeróbica. La glicina, que se utiliza en la dosis equimolares de glicinato (871.6 mg / kg), no mostró un efecto reductor de glucosa marcada. Este resultado sugiere que la reducción más pronunciada de los niveles de glucosa en el grupo que recibió metformina glicinato con respecto a la metformina HCl no ha sido causada por un simple efecto aditivo farmacológico de la glicina. Figuras 8 a 11.

Destacando, se observó que un efecto en el nivel de glucosa en sangre después de una única administración oral en los machos y más pronunciada en las hembras en comparación con los animales del grupo control y también en comparación con los animales de los grupos de elementos de referencia. Las hembras mostraron un aumento estadísticamente significativo menor nivel de glucosa en sangre 15 minutos, 30 minutos y también 3 y 6 horas después de una sola administración oral con metformina glicinato en comparación con las mujeres del grupo de control. Las hembras tratadas con metformina HCl mostraron estadísticamente menor nivel de glucosa en la sangre 3 y 6 horas tras la administración oral en comparación con las hembras del grupo control.

En general, el nivel más bajo de glucosa en la sangre se detectó tres horas después de la administración oral única con glicinato de metformina y clorhidrato de metformina en ambos sexos.

En conclusión, la sal de la invención, glicinato de metformina, mostró un efecto farmacológico más pronunciado sobre la glucosa en sangre y el lactato en plasma que el clorhidrato de metformina. La diferencia fue más pronunciada en hembras. Por el contrario, la glicina no mostró efectos sobre la glucosa en sangre, lo cual sugiere que el efecto más pronunciado sobre glucosa que se observa en el grupo tratado con glicinato de metformina no se debe a un efecto farmacológico aditivo de la glicina. Las muertes registradas en este estudio fueron causadas por un efecto hipoglucemiante que resultó notoriamente marcado. A dosis terapéuticas, el efecto hipoglucemiante fué reproducido en ensayos clínicos, donde también se observó una reducción de hemoglobina glicosilada de 1%.

El glicinato de metformina de la invención presenta propiedades farmacológicas y farmacocinéticas diferentes al clorhidrato de metformina (medicamento genérico). Ello hace que no pueda considerarse una sal bioequivalente y por tanto aquí se reportan estudios que caractericen su actividad farmacodinámica, su perfil farmacocinético y perfil de seguridad. Los estudios preclínicos y clínicos muestran las diferencias con respecto al clorhidrato de metformina. La sal de la invención, glicinato de metformina ha demostrado tener una actividad farmacológica diferente con respecto a la sal clorhidrato en lo que se refiere a la actividad hipoglucemiante. Esta diferencia se ha puesto de manifiesto en ensayos preclínicos y clínicos. Asimismo ha demostrado poseer un perfil farmacocinético diferente en humanos.

Por todo lo anteriormente descrito cualquier experto en el área podrá notar la novedad y el alcance inventivo del desarrollo de esta nueva sal farmaceutica para el tratamiento de la diabetes, cabe señalar que el comportamiento de las curvas de concentración plasmática del fármaco hacen evidente una biodisponibilidad mayor no solo al comparar con el clorhidrato de metformina si no también con las sales de metformina con ácidos grasos, esto es evidente al analizar los diferenciales entre las áreas bajo las curvas (ver resultado Fig. 1),

los tiempos de sostenimiento de altas concentraciones (cuatro horas) no se han reportado en el estado del arte estudiado, este fenómeno es por lo tanto un resultado técnico inesperado y ventajoso para el tratamiento de los pacientes diabéticos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Una sal que comprende metformina y glicina conformando la sal glicinato de metformina
- 5
- 2.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque el espectro de resonancia magnética nuclear (RMN) de protones mostró desplazamientos en 2.814 ppm, 2.916 ppm, 4.677 ppm.
- 10
- 3.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro de carbono 13 mostró desplazamientos en 37.754 ppm, 44.824 ppm, 158.761 ppm, 160.308 ppm, y 180.049 ppm.
- 15
- 4.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada por que el espectro infrarrojo (IR), presenta señales de absorción características en 3367.34 cm^{-1} , 3175.88 cm^{-1} , 1618.78 cm^{-1} , 1573.96 cm^{-1} .
- 20
- 5.- La sal de la reivindicación 1 caracterizada porque se encuentra como principio activo en una composición farmacéutica en forma de tableta, capleta, gel, pasta, polvo, gránulos de liberación prolongada, cápsula, tableta de liberación prolongada, líquido con agente buffer, tabletas efervescentes, suspensión, jarabe, aerosol u otras composiciones farmacéuticas
- 25
- 6.- Un procedimiento para obtener la sal de metformina y glicinato que se caracteriza por comprender las siguientes etapas:
- 30
- Se hace pasar una solución de la sal clorhidrato de metformina por una columna de intercambio iónico para obtener la metformina libre separando el contraión clorhidrato
 - La metformina liberada se disuelve en medio acuoso y se le adiciona glicina a temperatura ambiente agitando continuamente

- Se concentra la mezcla resultante y se agrega un disolvente donde la glicina sea insoluble, hasta conseguir que el exceso de esta precipite

- Se filtra para eliminar el exceso de glicina y al resultado se evapora hasta conseguir un segundo precipitado

5 - Se lava y se purifica el segundo precipitado

10 7- El uso de la sal de la reivindicación 1 para tratar la hiperglicemia en animales de sangre caliente caracterizada por que consiste en administrar diversas dosis de glicinato de metformina por diversas vías : inyectable intravenosa, inyectable intramuscular, nasal, intraperitoneal, sublingual, etc, pero preferentemente oral para lograr una disminución de los niveles de glucosa en la sangre

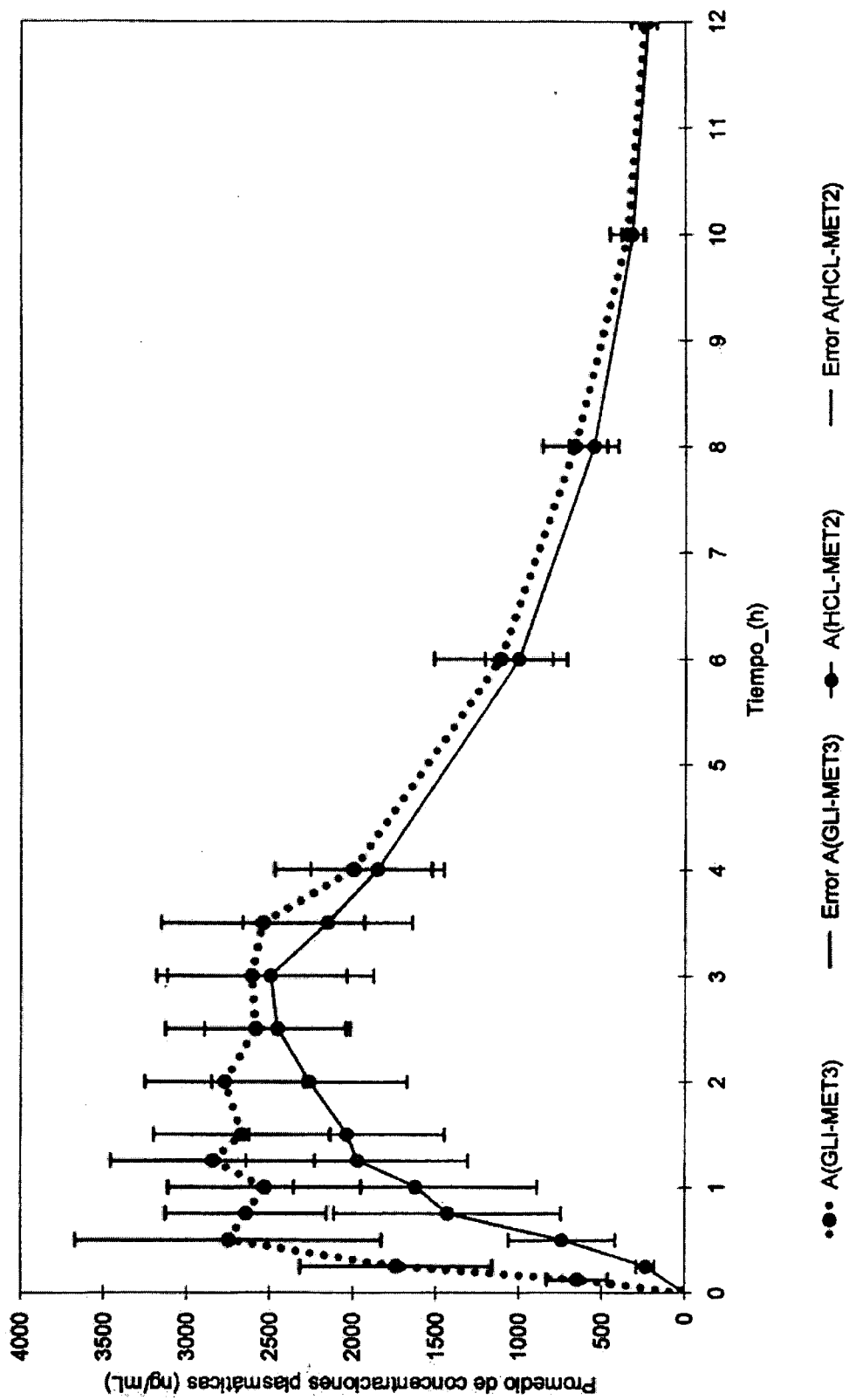


FIGURA 1

11f
1100-08
400MHz
02-01-05
1108
Secuencia de Pulso: s2put

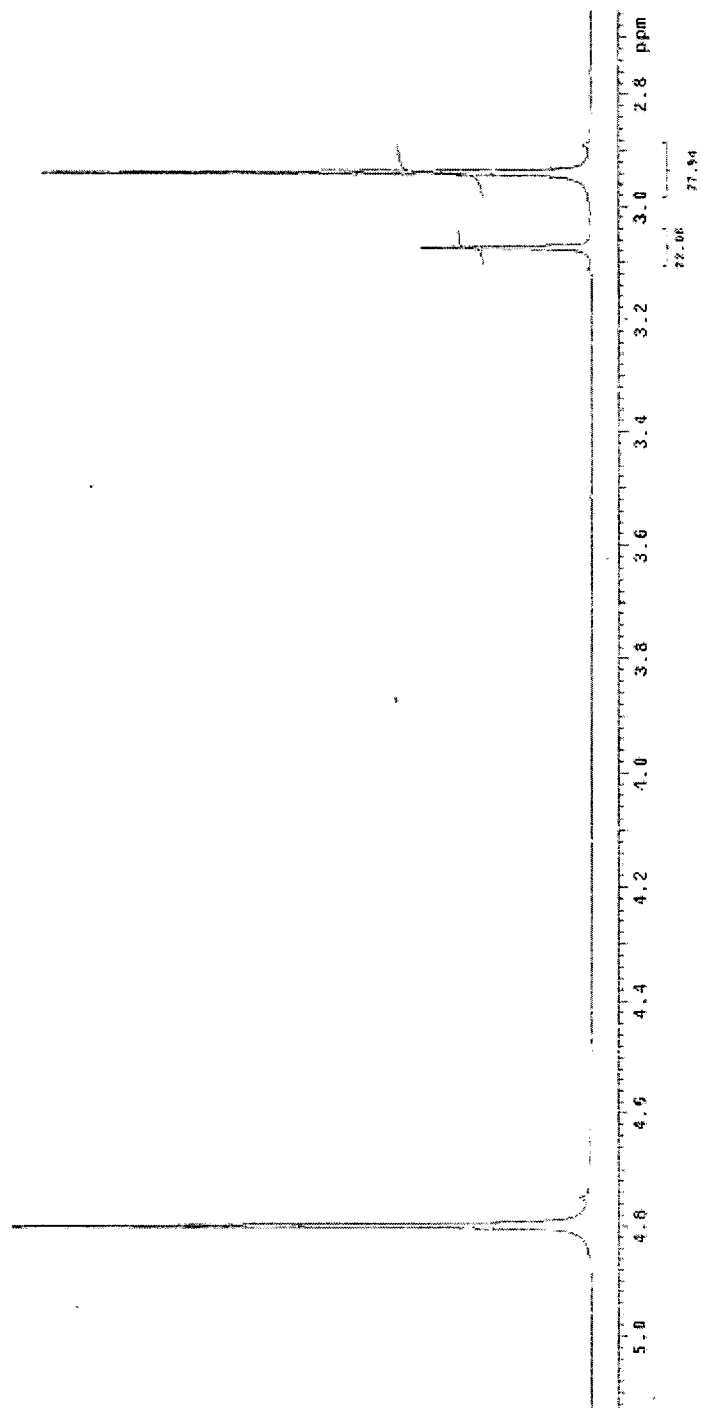
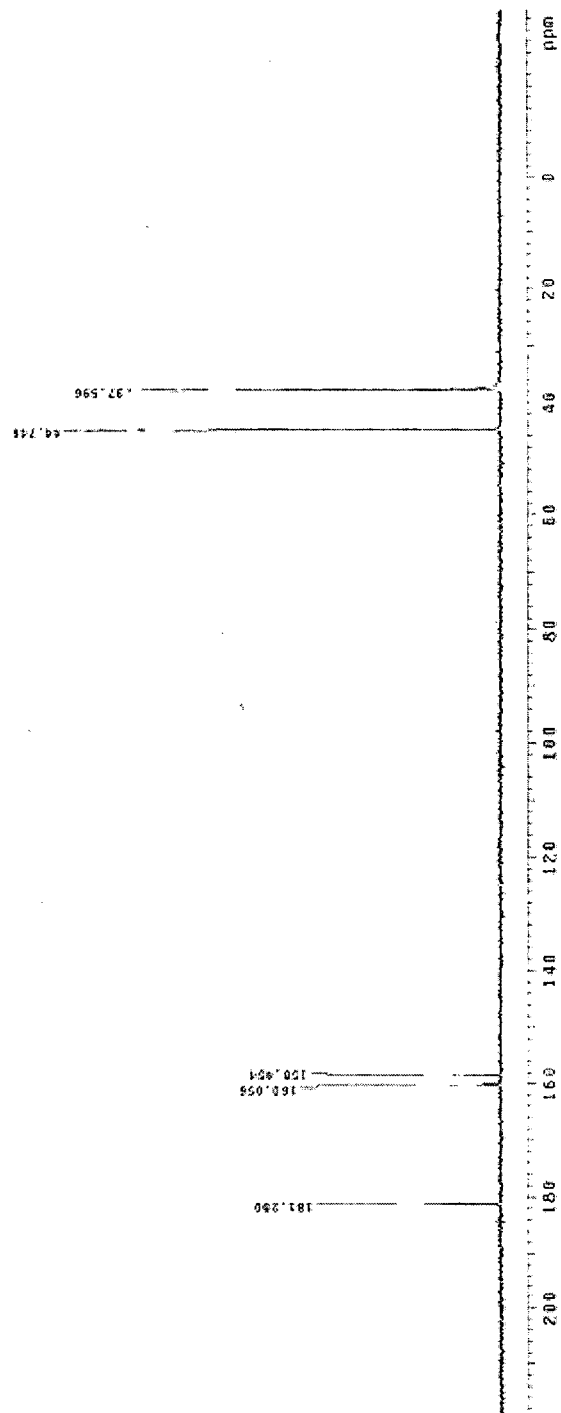


FIGURA 2

150
11.10-03
110MHz
130
98-04-08
221

Secuencia de Pulso: 12501

FIGURA 3



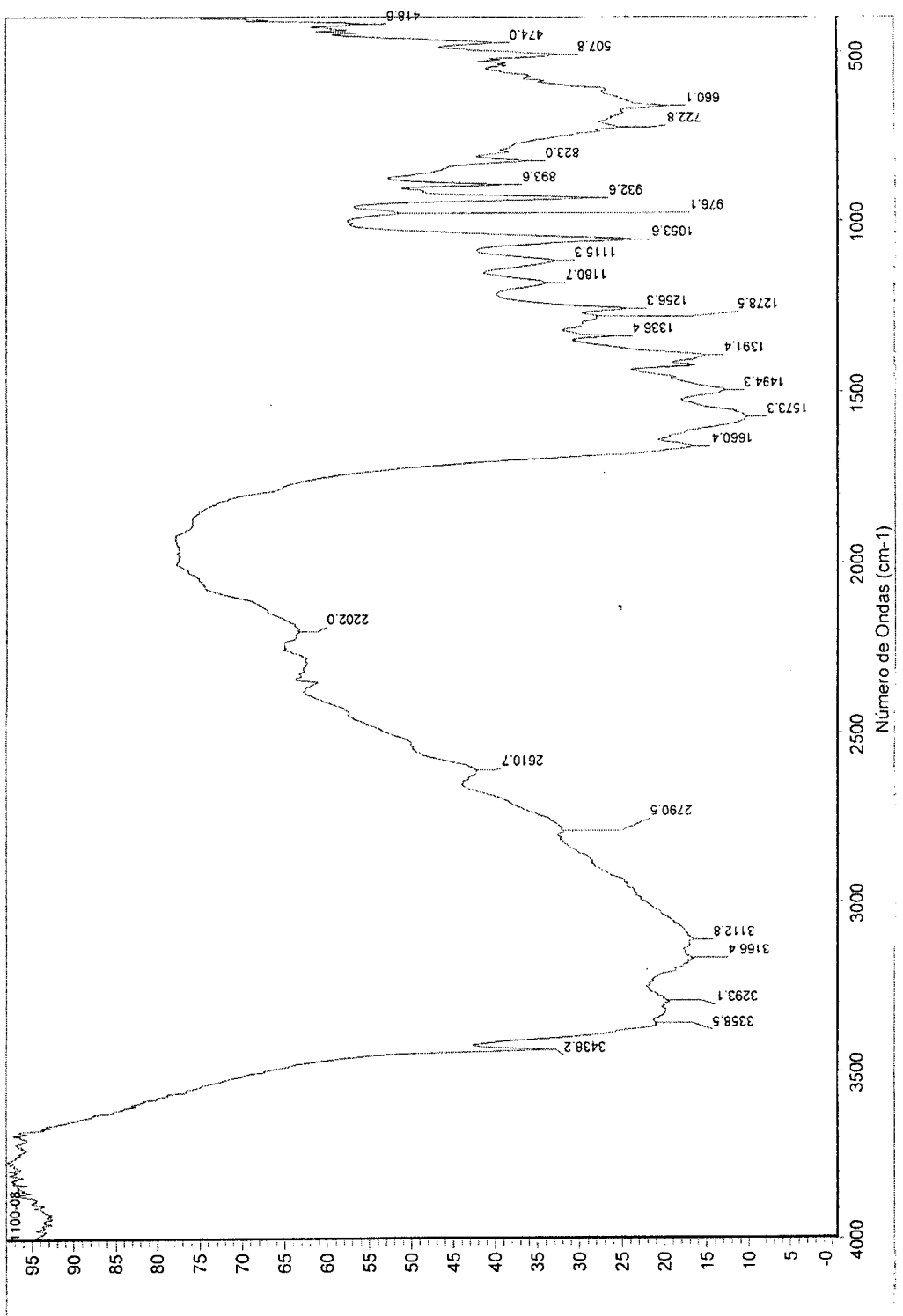


FIGURA 4

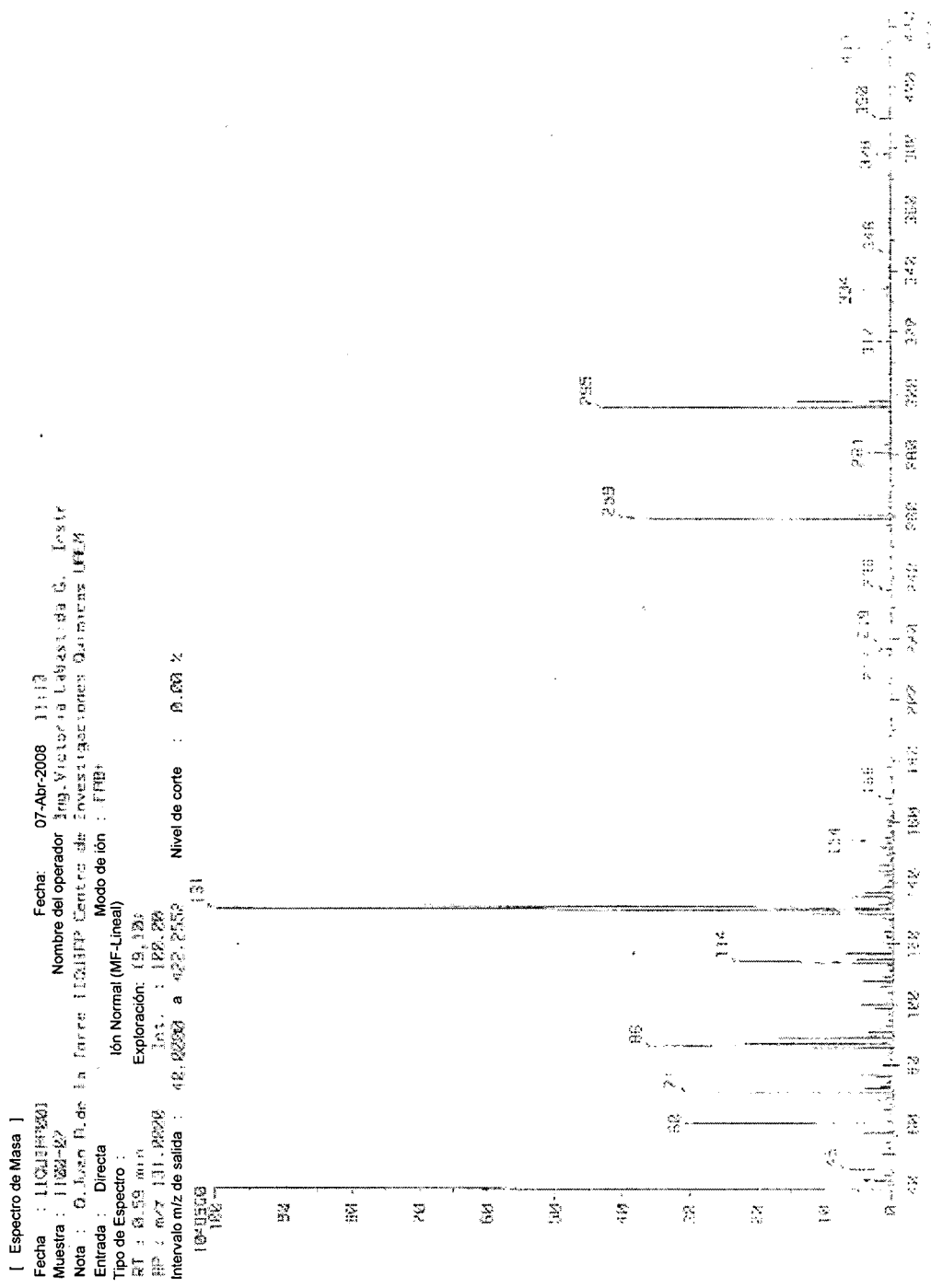


FIGURA 5

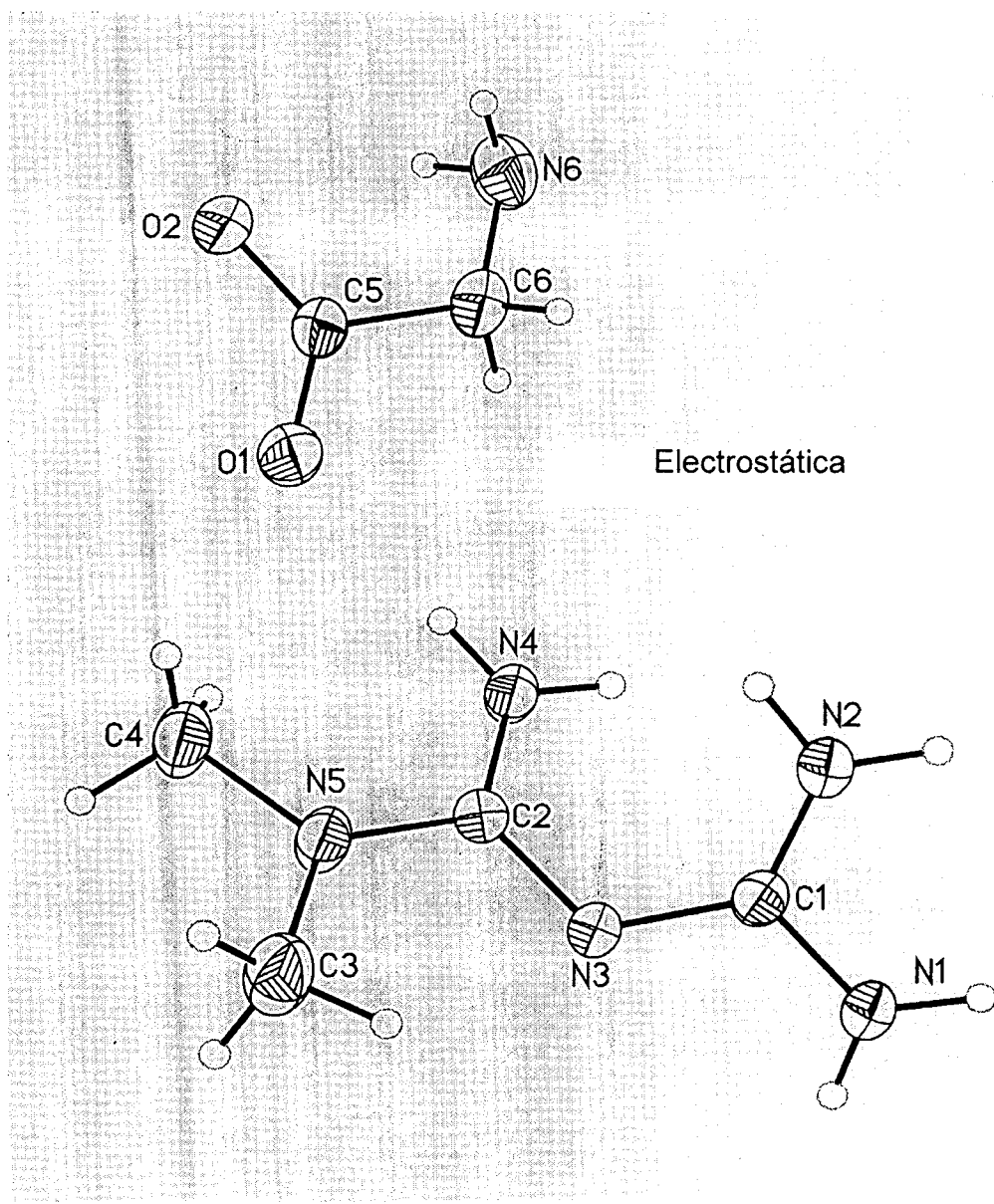


FIGURA 6

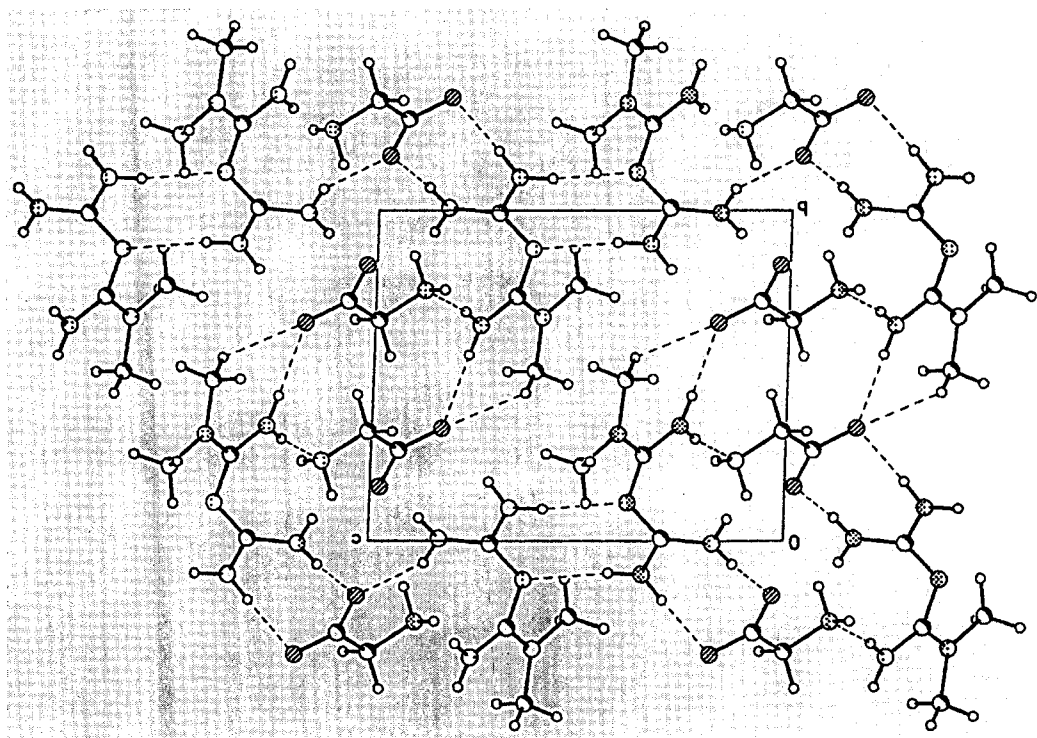


FIGURA 7

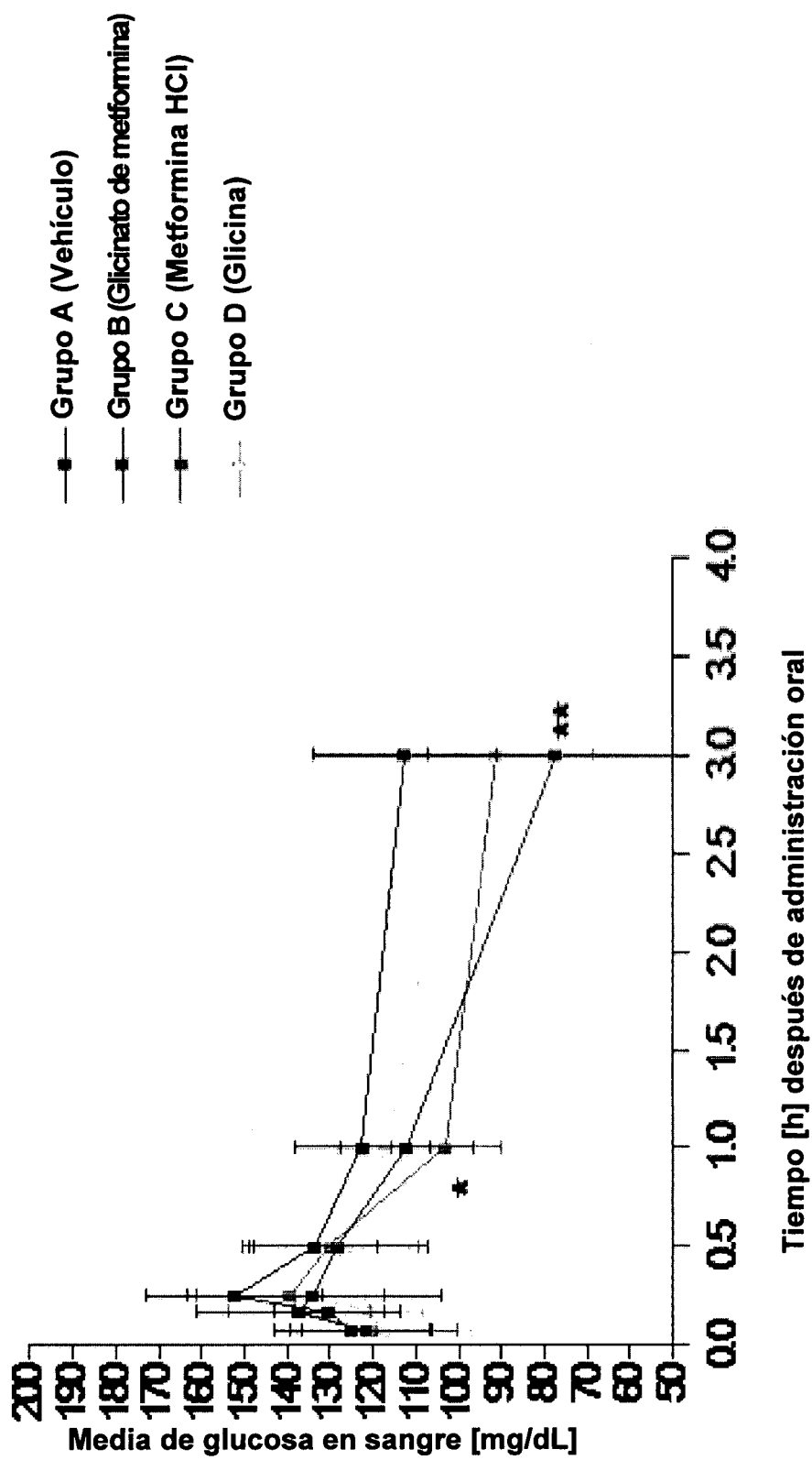


FIGURA 8

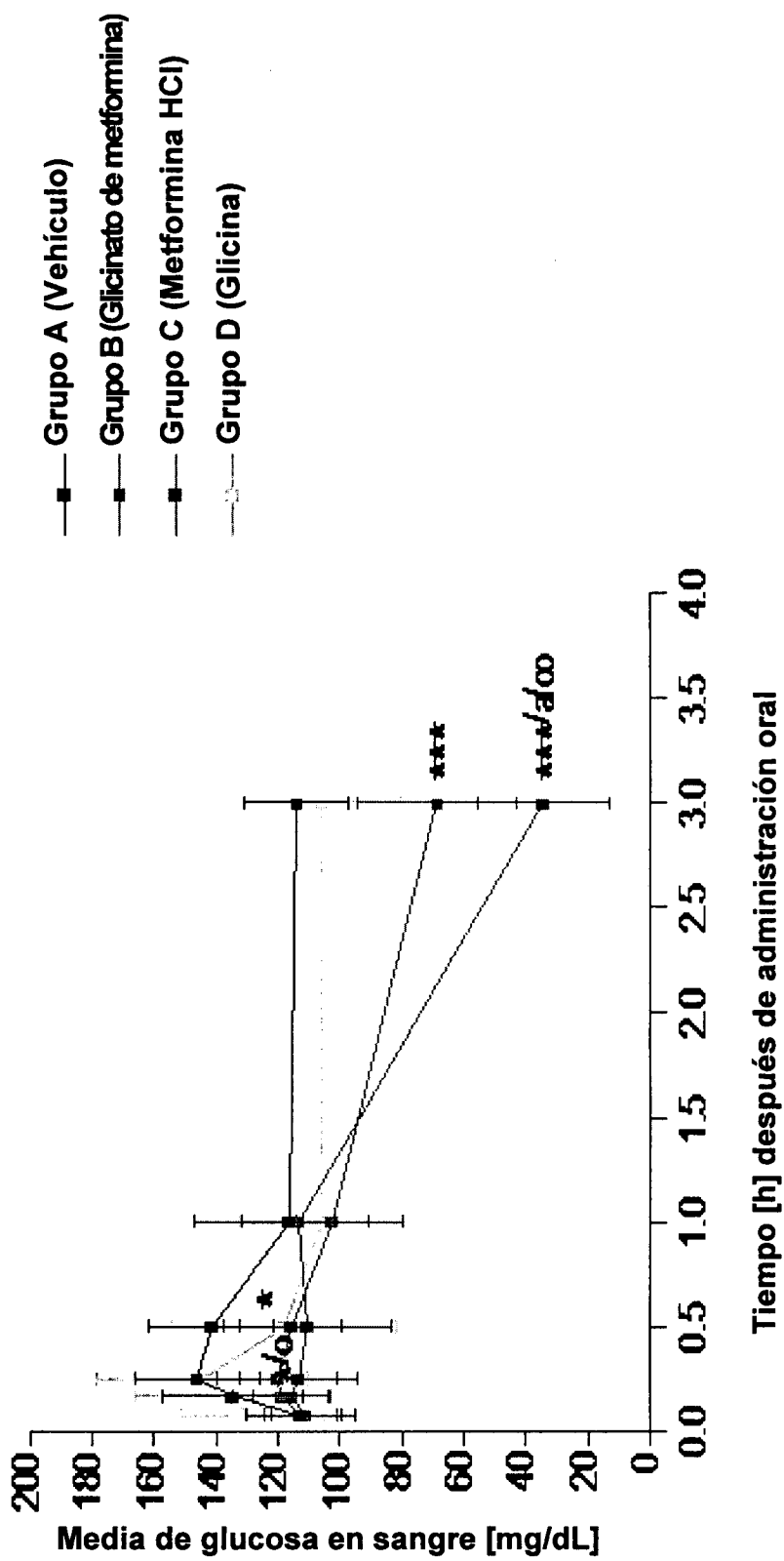


FIGURA 9

Cinética de glucosa en sangre [mg / dL]. Machos. (N, Media ± SD)

Grupo	Artículo	Dosis [mg / kg]	Colección sanguínea en los puntos de tiempo [min] después de administración oral					
			5	10	15	30	60	180
A	Vehículo	-	10	10				
			124.9 ±	130.4 ±	152.4 ±	133.6 ±	122.6 ±	112.7 ±
			18.2	12.7	20.7	14.2	16.0	21.4
B	Glicinato de metformina	1500	10	10	10	10	10	10
			121.5 ±	137.5 ±	134.0 ±	128.2 ±	112.3 ±	77.3*** ±
			15.2	23.9	29.7	20.9	15.5	29.9
C	Metformina HCl	1500	10	10	10	10	10	10
			119.9 ±	137.2 ±	139.5 ±	130.1 ±	103.2* ±	91.3 ±
			19.7	16.5	21.9	20.4	12.8	22.3
D	Glicina	871.6	10	10	10	10	10	10
			111.5 ±	120.8 ±	128.2 ±	126.2 ±	117.1 ±	99.4 ±
			14.5	12.2	12.9	14.4	11.1	10.4

FIGURA 10

Tabla 4: Cinética de glucosa en sangre [mg / dL]. Hembras. (N, Media ± SD)

Grupo	Artículo	Dosis [mg / kg]	Colección sanguínea en los puntos de tiempo [min] después de administración oral					
			5	10	15	30	60	180
A	Vehículo	-	10	10	10	10	10	10
			112.8 ±	134.9 ±	146.2 ±	141.6 ±	116.6 ±	114.1 ±
			17.3	22.8	19.9	20.3	15.0	16.9
B	Glicinato de metformina	1500	10	10	10	10	10	9
			111.1 ±	115.6 ±	113.6 ^a ±	110.8 ^a ±	113.6 ±	34.7 ^{***a} / 9 ⁰⁰⁰ ±
			11.5	12.4	19.1	27.1	33.8	21.0
C	Metformina HCl	1500	10	10	10	10	10	10
			111.8 ±	119.3 ±	120.4 ±	116 ±	102.5 ±	68.8 ^{***} ±
			13.2	15.3	19.2	16.4	11.9	25.4
D	Glicina	871.6	10	10	10	10	10	10
			128.6 ±	134.9 ±	144.7 ±	118.2 ±	106.3 ±	105.9 ±
			23.0	31.4	33.9	36.4	26.0	25.0

FIGURA 11



No. 10-162245- -00000-0000

Fecha: 2010-12-24 12:53:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 87

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Descripción de la invención
 - ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
 - ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
 - ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
 - ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
 - ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
 - ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
 - ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RODRIGUEZ D' ALEMAN DILIA MARIA
Apoderado(a) y/o Representante de
LABORATORIOS SILANES, S.A. DE C.V.

REFERENCIA	Radicación No.	10 162245
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/002665
	Fecha inicio fase nacional	26/01/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	003908

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 162245



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 MAR. 2011.
adpa11

Al contestar favor indique el número de radicación que se encuentra a continuación

Sede Centro: Carrera 13 No. 27-00 Pisos 2, 5, 7 y 10 PBX: 5870000
Sede CAN: Av. Cra 50 No. 26-55 int. 2 Tel: 5880070
Call Center 6513240. Línea 01800-910165
Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co
Bogotá D.C. - Colombia