

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

2009

21. EXPEDIENTE No. 041.703-A

54. TÍTULO FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE
TIAZOLIDINODIONA, Y METODOS DE FABRICACION
DE LAS MISMAS

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

DOMICILIO TOKYO, JAPON

74. APODERADO LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
C.C. 35.456.344 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D.C.,

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703-00000-0000

Fecha: 2009-01-24 16:10:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 148**FORMULARIO UNICO DE****PC****ENTRADA EN F/****SOLICIT**

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-041703-A-00000-0000

Fecha: 2013-02-15 09:14:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73

1

☒ Patente de Invención.☐ Patente de Modelo de Utilidad.☒ Capítulo I.☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)Nombre: **DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 3-5-1, Nihonbashi Honcho,
Chuo-ku,
Tokyo, 1038426
JapónDomicilio: Chuo-ku,
Tokyo,
Japón**IDENTIFICACIÓN**

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **EMILIO FERRERO**

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 211 86 50

E-mail: clientes@cavelier.com

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)1. **Hisaki KAJINO**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi,
Kanagawa 254-0014,
Japón3. **Hiroshi MIYAMOTO**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi,
Kanagawa 254-0014,
Japón5. **Satoru NIHEI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi,
Kanagawa 254-0014,
Japón2. **Yutaka IKEUCHI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi,
Kanagawa 254-0014,
Japón4. **Eiji NUMAGAMI**
c/o DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED
1-12-1, Shinomiya,
Hiratsuka-shi,
Kanagawa 254-0014,
Japón

5

PCT (86)Solicitud Internacional No. PCT/JP2008/052594Fecha: 8 de febrero de 2008Publicación Internacional No. WO 2008/099944 A1Fecha: 21 de agosto de 2008

6

Título (54)**FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA, Y
METODOS DE FABRICACION DE LAS MISMAS**

7

Clasificación Internacional (51) C07D 417/012

8

Prioridad

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

SI ☒ NO ☐US8 de febrero de 200760/900,251

9

Comprobante de pago No.: 09-27,643**Fecha: 14 de abril de 2009****Comprobante de pago No.: 09-26,832****Fecha: 6 de abril de 2009****Comprobante de pago No.: 09-26,833****Fecha: 6 de abril de 2009**

10

Anexos:

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.00.



Comprobante de pago por 2 reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por \$50.000.00.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere 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 efectuado por la IPEA.



Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del 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.



Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión

☒ División

☐ Fusión

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural

Persona Jurídica

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa

Nombre representante legal

Tipo de empresa

Micro

Pequeña

Mediana

Otra

Documento de identificación:

C.C.

C.E.

NIT

Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	Tokyo, 1038426
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

De Páez Luz Clemencia

C.C. 35.456.344

T.P.A. 23.555

Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 -35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **09.041.703**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-109759 Fecha: 2012/10/22

6. Anexos

9. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>Luz Clemencia de Paez</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Es espacio reservado para el adhesivo de radicación
---	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1.	Identificación del Trámite
☐	Conversión
☒	División
☐	Fusión
☒	Patente de Invención
☐	Patente de Modelo de Utilidad
☐	Registro de Diseño Industrial
☐	Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2.	Datos del solicitante	
	Persona Natural ☐ Persona Jurídica ☒	
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED		
Nombre o denominación / Nombre o razón social completa		
Nombre representante legal		
Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐		
Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____		
Nacionalidad/País de constitución	Dirección y domicilio del titular	Ciudad
Japón	3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku,	Tokyo, 1038426
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
clientes@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:		
Apellidos y Nombre De Páez Luz Clemencia	Documento de identificación C.C. 35.456.344	Tarjeta profesional T.P.A. 23.555
Dirección y domicilio	Ciudad	
Carrera 4ª No. 72 –35	Bogotá	
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico
cavelier@cavelier.com	2 11 86 50	3 47 36 11
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general		

4. Datos del trámite

CONVERSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

DIVISION

Expediente : **09.041.703**
De: _____
A: _____

FUSION

Expediente _____

De: _____
A: _____

5. Comprobante de Pago No 12-109759

Fecha: 2012/10/22

6. Anexos

9. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación

☒ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
Nombre y apellidos LUZ CLEMENCIA DE PAEZ	Firma <i>LUZ CLEMENCIA DE PAEZ</i>
C.C 35.456.344 de Usaquén	Tarjeta Profesional T.P. 23.555

7

NOTA: Esta es una solicitud de división de la materia contenida originalmente en la solicitud de patente No. 09.041.703. La solicitud de división de la materia se hace como consecuencia de las observaciones hechas por ese Despacho y que fueron dadas a conocer al solicitante por medio del oficio No. 10723 notificado por fijación en lista del 20 de junio de 2012. Por lo tanto pido que esta solicitud de división de materia sea tratada con el beneficio de presentación de la solicitud original, esto es 24 de abril de 2009 y la prioridad que allí se reivindica el 08 de febrero de 2007.

Nota: La copia básica original se encuentra en el expediente No. 09.041.703

No es así.
Concepto técnico f155-160 de Solic. Original
no menciona falta de unidad.

FORMAS CRISTALINAS DE UN COMPUESTO DE TIAZOLIDINODIONA, Y
MÉTODOS DE FABRICACIÓN DE LAS MISMAS

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formas cristalinas de un compuesto de tiazolidinodiona que tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , una actividad contra el cáncer significativa, y propiedades favorables para la fabricación de medicamentos, así como siendo altamente puras y excelentes en estabilidad de preservación y manejabilidad, métodos de fabricación de las mismas, y medicamentos que contienen como un componente activo las formas cristalinas del compuesto de tiazolidinodiona (en particular, activadores de PPAR γ o composiciones farmacéuticas contra el cáncer).

DESCRIPCIÓN DE LA TÉCNICA RELACIONADA

La patente japonesa No. 3488099 (solicitud de patente internacional abierta al público No. 99/18081, patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), patente japonesa abierta al público No. 2003-238406 (solicitud de patente internacional abierta al público No. WO03/053440) (literatura de patente 2), patente japonesa abierta al público No. 2004-083574 (WO2004/000356) (literatura de patente 3), patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (WO2004/083167) (literatura de patente 4) y solicitud de patente internacional abierta al público No. 2007/091622 (literatura de patente

5), describen un compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula (I) mencionada más adelante (abreviada como compuesto (I) más adelante). El compuesto (I) tiene una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y se espera que ejerza su disponibilidad como un activador de PPAR γ o una composición farmacéutica contra el cáncer.

En general, se requiere que las sustancias usadas en productos farmacéuticos tengan alta pureza para evitar efectos adversos inesperados causados por las impurezas de las sustancias. Las impurezas incluyen subproductos (sustancias análogas) que se producen durante la fabricación de los ingredientes farmacéuticos mismos, materias primas y solventes que se usan para la fabricación de los ingredientes farmacéuticos, y similares. Asimismo, se requiere que las sustancias tengan propiedades físicas y químicas más favorables para la fabricación de medicamentos, tales como formas cristalinas de ingredientes farmacéuticos que sean resistentes a un paso de tratamiento con calor y similares en la preparación, o alta solubilidad que haga que los ingredientes farmacéuticos sean capaces de incrementar su poder de absorción, de modo que puedan ejercer sus efectos a dosis más bajas. Además, es importante que los ingredientes farmacéuticos puedan almacenarse por largos períodos, mientras que mantengan la calidad. Además, se necesitan instalaciones de refrigeración a gran escala para mantener la calidad de los ingredientes farmacéuticos si se requiere que sean almacenados a bajas temperaturas. Por lo tanto, es industrialmente significativo encontrar formas cristalinas que sean estables y que como tales puedan almacenarse a temperatura ambiente o temperaturas incluso mayores.

Como se mencionó anteriormente, se requiere un método industrial y de fabricación a gran escala para fabricar ingredientes farmacéuticos que sean más altamente puros, teniendo propiedades favorables para la fabricación de

medicamentos, y que sean almacenables mientras mantienen establemente su pureza y propiedades por largos períodos.

Se hace referencia a la siguiente literatura:

[Literatura de patente 1] patente japonesa No. 3488099 (panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. 99/18081, especificación de la patente de E.U.A. No. 6432993, especificación de la patente europea No. 1022272).

[Literatura de patente 2] patente japonesa abierta al público No. 2003-238406 (panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. WO03/053440).

[Literatura de patente 3] patente japonesa abierta al público No. 2004-083574 (panfleto No. WO2004/000356).

[Literatura de patente 4] patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (panfleto No. WO2004/083167).

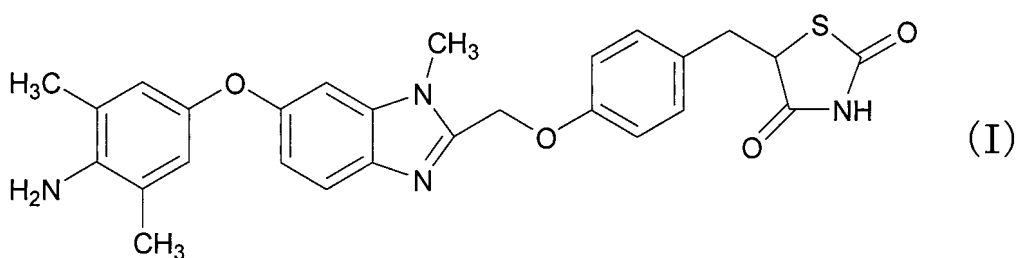
[Literatura de patente 5] panfleto de la solicitud de patente internacional abierta al público No. 2007/091622.

Los presentes inventores han realizado una investigación seria sobre el compuesto (I) que tiene una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y se espera ejerza su disponibilidad como un activador de PPAR γ o una composición farmacéutica contra el cáncer. Como resultado, los inventores encontraron formas cristalinas novedosas de hidratos del diclorhidrato del compuesto (I) que tienen propiedades físicas y químicas significativas como ingredientes farmacéuticos, siendo excelentes en estabilidad de preservación a temperatura ambiente, así como siendo altamente puras, y métodos de fabricación de las mismas. Con base en este hallazgo, los inventores han logrado la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a lo siguiente:

(1) Una forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula (I) siguiente:



(2) La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de acuerdo al inciso (1) anterior, en donde la forma cristalina muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54 angstroms) (forma cristalina A).

(3) La forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) de acuerdo al inciso (1) anterior, en donde la forma cristalina muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54 angstroms) (forma cristalina B).

(4) La forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, en donde la

relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 2.00% o menos.

(5) La forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, en donde la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de 1.50% o menos.

(6) Una composición farmacéutica que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(7) Un activador de PPAR γ que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(8) Una composición farmacéutica contra el cáncer que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(9) Una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes, que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(10) Una composición farmacéutica para prevenir o tratar el cáncer cuando ocurre en conjunto con la diabetes, que contiene como un componente activo la forma cristalina de un hidrato del diclorhidrato del compuesto de tiazolidinodiona representado por la fórmula general (I) de acuerdo a cualquiera de los incisos (1) a (5) anteriores.

(11) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso

(2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(12) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma, para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y entonces se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(13) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base a la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(14) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(15) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(16) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (2) anterior, caracterizado porque se forma 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona en una solución acuosa de la misma, y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para dar una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, que además se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa en agua, y después se añade base en la misma para dar una solución o suspensión acuosa espesa, y entonces se añaden semillas de una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, mientras se hace gotear ácido clorhídrico en la misma.

(17) Un método para fabricar la forma cristalina de acuerdo al inciso (3) anterior, caracterizado porque un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona se cristaliza a partir de metanol.

La forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula general (I) anterior en la presente invención (en lo sucesivo puede abreviarse como la forma cristalina en la presente invención), es un sólido cuya estructura interna está compuesta de átomos constituyentes (o los grupos de los mismos) ensamblados en repeticiones tridimensionales regularmente estructuradas. La forma cristalina se distingue de un sólido amorfo, el cual no tiene dicha estructura interna regularmente estructurada.

Incluso un compuesto individual puede formarse en muchas formas cristalinas diferentes que tienen estructuras internas y propiedades físicas y químicas diferentes (polimorfos cristalinos), dependiendo de las condiciones de cristalización. La forma cristalina en la presente invención puede ser cualquiera de los polimorfos cristalinos, o una mezcla de dos o más de los polimorfos cristalinos.

La forma cristalina en la presente invención puede absorber agua y tener agua adherida, dejando la misma en la atmósfera. La forma cristalina en la presente invención puede absorber también un solvente orgánico que forma un solvato cuando se mezcla con el solvente. Además, la forma cristalina en la presente invención puede formar un hemihidrato, e incluso una forma anhidra de la misma, por ejemplo, calentando la misma entre 25°C y 150°C bajo condiciones atmosféricas normales.

La forma cristalina en la presente invención incluye la forma cristalina con agua adherida, una forma cristalina compuesta de un hidrato o solvato de la misma, una forma cristalina que contiene un hemihidrato de la misma, y una forma cristalina que contiene una forma anhidra de la misma. Entre estas formas cristalinas, como la forma cristalina en la presente invención, se prefiere una forma cristalina de un monohidrato de diclorhidrato del compuesto (I).

Como una forma de la forma cristalina en la presente invención, puede incluirse la forma cristalina A, la cual muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms), en donde los picos principales son picos que tienen intensidades relativas mayores de 30% con base en la intensidad 100 de un pico a un espaciamiento interplanar $d = 7.06$ angstroms, y picos que no se observan en la forma cristalina B mencionada más adelante en la presente invención.

El espaciamiento interplanar d se calcula de acuerdo a la ecuación: $2d \sin \theta = n\lambda$ en donde n es igual a 1.

Otra forma de la forma cristalina en la presente invención es la forma cristalina B, que muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda $\lambda = 1.54$ angstroms), en donde los picos principales son picos que tienen intensidades relativas mayores de 20% con base en la intensidad 100 de un pico a un espaciamiento interplanar $d = 3.46$ angstroms.

Además, las intensidades relativas de los picos principales mencionadas anteriormente pueden variar de acuerdo con diferencias en los frentes de crecimiento de la forma cristalina (facies del cristal). Dichas formas cristalinas se reconocen como idénticas en términos de la forma cristalina, y por lo tanto se incluyen en la presente invención.

En la presente invención, el nivel de impureza contenido en una forma cristalina puede determinarse mediante métodos convencionales en química analítica, tales como cromatografía de líquidos de alto rendimiento (en lo sucesivo puede abreviarse como CLAR), % en peso, y de preferencia la relación del área

del pico usando CLAR. Pueden seleccionarse arbitrariamente condiciones de medición para la CLAR. Las condiciones de medición preferidas se describen a continuación.

Condiciones de medición (1) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (65:35)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 25 minutos)

Cantidad de inyección: 10 µl

Escala de medición del área del pico: 70 minutos después del inicio de la inyección.

Condiciones de medición (2) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (56:44)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección: 10 µl

Escala de medición del área del pico: 70 minutos después del pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I) es de 1.48.

Bajo las condiciones de medición (1) para la CLAR, las relaciones del área del pico se miden para el compuesto (I), y los compuestos que son impurezas se detectan de 0 minutos a 70 minutos. Bajo las condiciones de medición (2) para la CLAR, las relaciones del área del pico se miden para los compuestos que son impurezas detectados por 70 minutos después del pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I) es de 1.48.

El término pico para los compuestos que son impurezas representa aquí todos los picos cuyas relaciones del área del pico se miden como 0.01% o más, excluyendo el pico para el compuesto (I), y el pico que se detecta cuando se inyecta solvente solo.

En la presente invención, el término relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR, representa la relación del área de integración para todos los picos cuyas relaciones del área del pico se miden como 0.01% o más, excluyendo el pico para el compuesto (I) y el pico que se detecta cuando se inyecta solvente solo, al área del pico para el compuesto (I) bajo las condiciones mencionadas anteriormente usando CLAR.

Entre las formas cristalinas en la presente invención, con respecto a la forma cristalina A, la relación de contenido de impurezas medida mediante CLAR es de preferencia de 2.00% o menos, y más preferiblemente de 1.50% o menos.

Las formas cristalinas en la presente invención son altamente puras, blancas en su tono de color, y excelentes en estabilidad de preservación, manejabilidad, y similares. Especialmente, la forma cristalina A en la presente invención tiene una baja cantidad de solvente residual y es altamente pura y blanca en su tono de color, y excelente en estabilidad de preservación en la forma de hidrato a temperatura ambiente, debido a que la temperatura de deshidratación del hidrato es alta. La forma cristalina B en la presente invención tiene mayor

solubilidad que el compuesto (I) que se ha conocido. Consideradas en conjunto, las formas cristalinas en la presente invención son útiles como materiales para la fabricación de medicamentos que se producen en masa en la producción industrial (en particular, activadores de PPAR γ , agentes para prevenir y/o tratar cánceres, agentes para prevenir y/o tratar diabetes, o agentes para prevenir y/o tratar cánceres cuando ocurran en conjunto con la diabetes).

Además, el método para fabricar la forma cristalina en la presente invención es un método útil para fabricar materiales para medicamentos que se producen en masa en la producción industrial, debido a que el método puede reducir la cantidad de solvente residual, fabricar una forma cristalina altamente pura, y producir una forma cristalina blanca decolorando la forma cristalina.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura 1 es un patrón de difracción de polvos de rayos X para la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1, el eje vertical mostrando la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal mostrando valores del ángulo de difracción 2θ ;

la figura 2 es un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC) para la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1, cuando la temperatura se elevó a un índice de 5°C por minuto, el eje vertical mostrando un valor de calentamiento por segundo (mcal/s) (o valor endotérmico cuando el valor es negativo), y el eje horizontal mostrando temperatura (°C);

La figura 3 es un patrón de difracción de polvos de rayos X para la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 3, el eje vertical mostrando la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal mostrando valores del ángulo de difracción 2θ ;

La figura 4 es un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC) para la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 3, cuando la temperatura se elevó a un índice de 5°C por minuto, el eje vertical mostrando un valor de calentamiento por segundo (mcal/s) (o valor endotérmico cuando el valor es negativo), y el eje horizontal mostrando temperatura (°C);

La figura 5 es el patrón de difracción de polvos de rayos X para el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1. En la figura, el eje vertical muestra la intensidad de difracción en unidades de conteos/segundo (cps), y el eje horizontal muestra valores del ángulo de difracción 2θ .

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

El compuesto (I) mencionado anteriormente puede fabricarse mediante el método descrito en la patente japonesa No. 3488099, o un método similar a ese método.

La forma cristalina en la presente invención puede fabricarse disolviendo el compuesto (I) o varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) mismo en un solvente adecuado, seguida de desalación (neutralización), adición de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico, concentración de la solución, enfriamiento, mezclado con un buen solvente y un mal solvente, y similares, lo cual lleva a condiciones de supersaturación que permiten la precipitación del hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), seguida de aislamiento de la forma cristalina precipitada. Además, una solución de productos crudos sintéticos que contiene al compuesto (I) descrito anteriormente, puede usarse como la solución en la cual se disuelve el compuesto (I) o varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o

varios solvatos del mismo, o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) mismo.

La precipitación de la forma cristalina puede iniciarse espontáneamente en un contenedor de reacción, pero también puede iniciarse o promoverse dando estímulo mecánico al mismo, tal como inoculación de la forma cristalina simiente, estimulación ultrasónica y frotamiento de la superficie del reactor.

La forma cristalina obtenida puede someterse a recristalización y purificación de la suspensión acuosa espesa, para mejorar más la pureza y calidad de la misma.

En casos en donde se usan varias sales del compuesto (I) o varios solvatos del mismo, puede realizarse desalación (neutralización) para asegurar la obtención del diclorhidrato del compuesto (I). En dichos casos, una base se usa generalmente para la desalación. Ejemplos de la base no son limitados en tanto puedan realizar la desalación, pero incluyen hidróxidos de metal alcalino tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio o hidróxido de cesio, hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de magnesio o hidróxido de calcio, óxidos de metal alcalinotérreo tales como óxido de magnesio u óxido de calcio, o aminas tales como amoníaco, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, etilamina, dietilamina o tributilamina. De preferencia, la base es un hidróxido de metal alcalino o una amina. Más preferiblemente, la base es hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, tributilamina o amoníaco.

La base puede añadirse directamente o después de que sea disuelta en varios solventes.

La cantidad de la base que se añadirá no es limitada, pero está generalmente en la escala de 1 a 4 equivalentes por equivalente de varias sales del compuesto (I).

En casos en donde se añade cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico

para cristalizar el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), la cantidad del mismo es de preferencia mayor que la cantidad requerida para que el compuesto (I) forme el diclorhidrato del mismo y se precipite como la forma cristalina del mismo. Además, la cantidad de cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico que se añadirá, está generalmente en la escala de 0.1 a 20 equivalentes, y más preferiblemente en la escala de 2 a 10 equivalentes por equivalente del compuesto (I), para disminuir la solubilidad del hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) en solventes.

Ejemplos de métodos para concentrar la solución del compuesto (I) o el hidrato del diclorhidrato del mismo, incluyen un método de concentración que permite que el solvente se evapore mediante calentamiento bajo presión atmosférica o presión reducida usando un evaporador rotatorio, o similares, o un método de concentración que usa una membrana de ósmosis invertida. La membrana de ósmosis invertida que se usará para condensar la solución puede seleccionarse, por ejemplo, de una membrana tipo poliacrilonitrilo, una membrana tipo alcohol polivinílico, una membrana tipo poliamida, una membrana tipo acetato de celulosa, y similares.

La temperatura a la cual el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I) se cristaliza, está generalmente en la escala de -70 a 150°C, y de preferencia de -70 a 100°C.

Ejemplos de buenos solventes que se usarán para fabricar la forma cristalina en la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes tales como metanol o etanol, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, éteres tales como tetrahidrofurano o dioxano, nitrilos tales como acetonitrilo o propionitrilo, ésteres tales como acetato de metilo o acetato de etilo, amidas tales como dimetilformamida, dimetilacetamida o triamida de ácido hexametilfosfórico, sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo, o solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usa metanol, tetrahidrofurano o solventes mixtos de los mismos

con agua.

Malos solventes que se usarán para fabricar la forma cristalina en la presente invención, se seleccionan de acuerdo con los solventes que están siendo usados como buenos solventes. Ejemplos de malos solventes incluyen, por ejemplo, agua, alcoholes de C2 a C4 tales como etanol, propanol y butanol, cetonas tales como acetona o metiletilcetona, éteres tales como éter dietílico, ésteres tales como acetato de etilo y acetato de propilo, y nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y butironitrilo.

En casos en donde se obtendrá la forma cristalina A, la forma cristalina A puede purificarse formando una solución acuosa del compuesto (I) (de preferencia, una solución mixta con tetrahidrofurano y agua), y después se hace gotear ácido clorhídrico en la misma para mejorar la pureza de la forma cristalina.

Después de que se disuelve o forma una suspensión acuosa espesa la forma cristalina A obtenida en agua, puede hacerse gotear ácido clorhídrico en la misma para mejorar más la pureza de la misma.

En dichos casos, el efecto de purificación puede mejorarse mediante la adición de una base antes de que se inicie el goteo del ácido clorhídrico en algunos casos. En casos en donde se añade una base, ejemplos de la base no se limitan a, pero incluyen en general, bases inorgánicas tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de magnesio e hidróxido de calcio; y bases orgánicas tales como trimetilamina, trietilamina, diisopropiletilamina y tributilamina. De preferencia, se usa hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

La temperatura de disolución o la temperatura de la suspensión acuosa espesa en agua no se limita a, pero está generalmente en la escala de, 0 a 100°C (temperatura de reflujo), de preferencia en la escala de 20 a 100°C (temperatura de reflujo), y más preferiblemente en la escala de 30 a 100°C (temperatura de reflujo).

La duración de la disolución o la formación de una suspensión acuosa espesa no se limita a, pero está generalmente en la escala de, 5 minutos a 12 horas, y de preferencia en la escala de 10 minutos a 6 horas.

En el caso de la formación de una suspensión acuosa espesa, el goteo de ácido clorhídrico después de la formación de la suspensión acuosa espesa puede realizarse después del secado o sin el secado de la forma cristalina que se aísla después de la formación de la suspensión acuosa espesa, o inmediatamente después de la formación de la suspensión acuosa espesa sin aislamiento. Cualquier forma es aceptable.

La cantidad de ácido clorhídrico que se usará después de la disolución o la formación de una suspensión acuosa espesa en agua no es limitada, en tanto sea mayor que o igual a la cantidad requerida para que el compuesto (I) forme el diclorhidrato del mismo y precipite la forma cristalina del mismo. Se añade generalmente ácido clorhídrico hasta que la solución resultante alcance un pH que varíe de 2 a 0.5, para disminuir la solubilidad de la forma cristalina A respecto al agua.

La forma cristalina A puede añadirse como una forma cristalina simiente ya sea antes de que se inicie el goteo del ácido clorhídrico, o durante el goteo del mismo. En casos en donde se añade una forma cristalina simiente, la cantidad de la forma cristalina simiente que se añadirá no está limitada a, pero está generalmente en la escala de, 0.0001 a 20%, de preferencia de 0.001 a 10%, y más preferiblemente de 0.01 a 5% respecto a la cantidad de la forma cristalina A que se purificará.

La temperatura a la cual el ácido clorhídrico se hace gotear, está generalmente en la escala de 0 a 100°C (temperatura de reflujo), de preferencia en la escala de 20 a 100°C (temperatura de reflujo), y más preferiblemente en la escala de 50 a 100°C (temperatura de reflujo).

En casos en donde se obtendrá la forma cristalina B en la presente invención, el diclorhidrato del compuesto (I) o el hidrato del mismo, se cristaliza a partir de metanol (de preferencia metanol anhidro).

Como un material de partida para la fabricación de la forma cristalina A en la presente invención, puede usarse el compuesto (I), varias sales del compuesto (I), varios solvatos del mismo, el diclorhidrato del compuesto (I) o varios solvatos del diclorhidrato del compuesto (I), o el hidrato del diclorhidrato del compuesto (I), el cual es por sí mismo ya aislado. En forma alternativa, puede usarse una solución de productos crudos sintéticos que contengan al compuesto (I) debido a que el producto puede purificarse mediante cristalización. Como un material de partida para la fabricación de la forma cristalina B en la presente invención, se usa el diclorhidrato del compuesto (I) o el hidrato del mismo.

Las formas cristalinas A o B, las cuales se precipitan, pueden aislarse, por ejemplo, mediante filtración, centrifugación o decantación, y similares. La forma cristalina aislada puede enjuagarse con un solvente adecuado, según se requiera. Para enjuagar la forma cristalina en la presente invención, pueden usarse solventes, por ejemplo, agua; alcoholes tales como metanol, etanol e isopropanol; cetonas tales como acetona; ésteres tales como formiato de metilo, formiato de etilo, acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; nitrilos tales como acetonitrilo; éteres tales como éter dietílico y tetrahidrofurano, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos.

La forma cristalina aislada se seca generalmente en la escala de 0 a 150°C, y de preferencia en la escala de 20 a 90°C, hasta que el peso continúe siendo casi constante. El secado de la forma cristalina puede realizarse en presencia de desecantes tales como gel de sílice o cloruro de calcio, o bajo presión reducida, según se requiera. Bajo presión reducida, la forma cristalina

puede secarse sin que se deshidrate el agua de la forma cristalina regulando la temperatura y presión. En dichos casos, la presión se regula para que sea relativamente alta para una alta temperatura de secado. Por ejemplo, en casos en donde la forma cristalina A en la presente invención es secada, la presión se ajusta en la escala de 0.7 a 50 kPa, y de preferencia en la escala de 1.8 a 11 kPa para la temperatura de secado a 50°C.

En casos en donde la forma cristalina desecada es deshidratada como resultado de secado sin que se regule la temperatura y la presión, la forma cristalina desecada puede someterse a absorción de humedad, generalmente bajo la escala de temperatura de 0 a 50°C en la escala de 10 a 100% de humedad relativa, y de preferencia bajo la escala de temperatura de 10 a 40°C en la escala de 20 a 100% de humedad relativa, hasta que el peso continúe siendo casi constante. La forma cristalina obtenida puede someterse a recristalización y purificación de la suspensión acuosa espesa, para mejorar más la pureza y calidad de la forma cristalina.

La recristalización de la forma cristalina en la presente invención se logra mediante métodos que se usan generalmente en química orgánica de síntesis, tales como (1) disolución por calentamiento seguida de enfriamiento, (2) un método de concentración que usa destilación con solvente después de la disolución, y (3) precipitación de la forma cristalina por disolución en un buen solvente, seguida de la adición de un mal solvente a la misma.

En casos en donde la forma cristalina se disuelve en un solvente para recristalización, puede ocurrir deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina en la presente invención puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

La purificación en suspensión acuosa espesa es un método de purificación en donde la forma cristalina de un compuesto se suspende en un

solvente adecuado, y se recoge de nuevo agitando la suspensión.

Ejemplos de solventes que se usarán para la purificación en suspensión acuosa espesa de la forma cristalina A en la presente invención, incluyen ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; etanol; agua; hidrocarburos alifáticos tales como hexano; éteres tales como éter diisopropílico, éter dietílico y tetrahidrofurano; cetonas tales como acetona y metiletilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos. Más preferiblemente, se usa agua.

En casos en donde la forma cristalina se suspende en un solvente para purificación en suspensión acuosa espesa, puede ocurrir deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina A puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

Ejemplos de solventes que se usarán para la purificación en suspensión acuosa espesa de la forma cristalina B en la presente invención, incluyen cetonas tales como acetona y metiletilcetona; ésteres tales como acetato de metilo y acetato de etilo; nitrilos tales como acetonitrilo; hidrocarburos halogenados tales como cloruro de metileno y cloroformo; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno y xileno; alcoholes tales como etanol e isopropanol; amidas tales como N,N-dimetilformamida; agua; hidrocarburos alifáticos tales como hexano; éteres tales como tetrahidrofurano, éter diisopropílico y éter dietílico, y solventes mixtos de los mismos. De preferencia, se usan agua, metanol, tetrahidrofurano, o solventes mixtos de los mismos. Más preferiblemente, se usa agua.

En casos en donde la forma cristalina se suspende en un solvente

para purificación en suspensión acuosa espesa, puede ocurrir deshidrocloración. En dichos casos, la forma cristalina B puede obtenerse añadiendo cloruro de hidrógeno o ácido clorhídrico.

La forma cristalina que se obtiene mediante recristalización y purificación en suspensión acuosa espesa puede aislarse y secarse en una forma similar a los métodos mencionados anteriormente.

Se sabe que el compuesto (I) y sales farmacológicamente aceptables del mismo (en particular de preferencia la sal clorhidrato del mismo) tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , como se describe en la patente japonesa No. 3488099 (WO 99/18081, patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), patente japonesa abierta al público No. 2003 238406 (WO 03/053440) (literatura de patente 2), patente japonesa abierta al público No. 2004 083574 (WO 2004/000356) (literatura de patente 3), patente japonesa abierta al público No. 2005-162727 (WO 2004/083167) (literatura de patente 4), documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5), y similares.

En particular, el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe que el compuesto (I) y la sal clorhidrato del mismo, son útiles como composiciones farmacéuticas contra el cáncer, para prevenir o tratar cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de riñón, cáncer de próstata, meduloblastoma, rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma, mieloma múltiple o leucemia.

Más específicamente, el ejemplo de prueba 1 en el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe junto con datos experimentales, que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad significativa que suprime la proliferación de cualquier célula de cáncer, que incluye células humanas de cáncer de estómago, células humanas de cáncer de mama, cáncer

de pulmón de células pequeñas, células de cáncer de páncreas, células de cáncer de próstata, células de cáncer de riñón, meduloblastoma, células de sarcoma humano (rabdomiosarcoma, sarcoma de Ewing, liposarcoma) y mieloma múltiple.

Asimismo, el ejemplo de prueba 2 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe junto con datos experimentales, que el diclorhidrato del compuesto (I) inhibe significativamente la proliferación, suprimiendo la actividad en células de leucemia humanas.

Además, el ejemplo de prueba 3 en el documento WO 2007/091622 (literatura de patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad antitumoral significativa *in vitro* contra líneas de células humanas de cáncer de colon.

Además, el ejemplo de prueba 4 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe que la administración del diclorhidrato del compuesto (I) en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce una actividad sinérgica que suprime la proliferación en células de cáncer.

Asimismo, el ejemplo de prueba 5 en el mismo panfleto (literatura de patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I) ejerce una actividad antitumoral contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas humanas, y que la administración del mismo en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ejerce una actividad antitumoral mejorada.

Además, el ejemplo de prueba 6 en el mismo panfleto (documento de patente 5) describe que la administración del diclorhidrato del compuesto (I) en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa, ejerce una actividad sinérgica que suprime la proliferación en células de cáncer.

Además, el ejemplo de prueba 7 en el mismo panfleto (documento de

patente 5) describe que el diclorhidrato del compuesto (I) ejercer una actividad antitumoral contra el cáncer de riñón humano, y que la administración del mismo en combinación con un inhibidor del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) o un inhibidor de Raf cinasa, ejerce una actividad antitumoral mejorada.

Por lo tanto, la forma cristalina en la presente invención es efectiva como un medicamento, en particular como un activador de PPAR γ , y es efectiva como un agente (composición farmacéutica contra el cáncer) para tratar o prevenir varios cánceres, como se describió anteriormente.

Además, la patente japonesa No. 3488099 (WO 99/18081, patente de E.U.A. No. 6432993, patente europea No. 1022272) (literatura de patente 1), describe que el compuesto (I) y sales farmacológicamente aceptables del mismo, tienen una capacidad significativa de activación del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , una acción que mejora la resistencia a la insulina y una acción hipoglicémica significativas, y que son también efectivos como agentes para tratar o prevenir la diabetes (en particular, la diabetes tipo 2). Por lo tanto, la forma cristalina en la presente invención es efectiva como una composición farmacéutica para prevenir o tratar la diabetes (en particular, la diabetes tipo 2).

Además, la forma cristalina en la presente invención es efectiva como una composición farmacéutica para prevenir o tratar cánceres cuando ocurren en conjunto con la diabetes tipo 2, debido a que es una composición farmacéutica contra el cáncer como se describió anteriormente.

En casos en donde la forma cristalina en la presente invención se usa como un medicamento, en particular como un activador de PPAR γ , un agente para tratar o prevenir cánceres, o un agente para tratar o prevenir diabetes, la forma cristalina puede administrarse ya sea por sí misma, o puede mezclarse con

un agente de dilución o agente de dilución farmacológicamente aceptable, y similares, para formar, por ejemplo, tabletas, cápsulas, gránulos, polvos o jarabes para administración oral, o para formar, por ejemplo, soluciones inyectables o supositorios para administración parenteral.

Las preparaciones se fabrican mediante métodos conocidos que usan aditivos tales como agentes de dilución (por ejemplo, azúcares tales como lactosa, sacarosa, glucosa y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de papa, alfa-almidón, dextrina y carboximetil almidón; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio y carboximetilcelulosa de sodio internamente entrelazada; goma arábica; dextrán; pululana; silicatos tales como silicato de aluminio sintético y aluminometasilicato de magnesio; fosfatos tales como fosfato de calcio; carbonatos tales como carbonato de calcio; e hidrosulfatos tales como sulfato de calcio), aglutinantes (por ejemplo, los agentes de dilución mencionados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y macrogol), agentes de desintegración (por ejemplo, los agentes de dilución mencionados anteriormente; derivados de almidón o celulosa químicamente modificados tales como croscarmelosa de sodio, carboximetil almidón de sodio, polivinilpirrolidona entrelazada), agentes lubricantes (por ejemplo, talco; ácido esteárico; estearatos metálicos tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; sílice coloidal; veegum; ceras tales como cera de abejas y cera de ballena; ácido bórico; glicol; ácidos carboxílicos tales como ácido fumárico y ácido adípico; sales de sodio de ácidos carboxílicos tales como benzoato de sodio; hidrosulfatos tales como sulfato de sodio; leucina; lauril sulfatos tales como lauril sulfato de sodio y lauril sulfato de magnesio; silicatos tales como ácido silícico ligeramente anhidro e hidratos de ácido silícico; derivados de almidón como se describió en los agentes de dilución mencionados anteriormente), agentes fijadores (por ejemplo, ésteres de para-

hidroxibenzoato tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; anhídrido de ácido acético; y sorbato); correctivos (por ejemplo, edulcorantes, acidulantes y materiales de fragancia que se usan generalmente), agentes de suspensión (por ejemplo, polisorbato 80 y carboximetilcelulosa de sodio), agentes de dilución, y solventes para preparación (por ejemplo, agua, etanol y glicerina).

La cantidad de la forma cristalina de la presente invención usada puede variar de acuerdo con el grado de síntomas, el peso corporal y la edad de los pacientes (mamíferos, en particular humanos) a los que se les está administrando la forma cristalina, el modo de administración, y similares. Por ejemplo, la dosis recomendada está en la escala de un mínimo de 0.001 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 0.01 mg/kg de peso corporal) a un máximo de 500 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 50 mg/kg de peso corporal) por dosis para administración oral, y en la escala de un mínimo de 0.005 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 0.05 mg/kg de peso corporal) a un máximo de 50 mg/kg de peso corporal (de preferencia de 5 mg/kg de peso corporal) por dosis para administración intravenosa. Se prefiere administrar los agentes una vez a varias veces al día, de acuerdo al grado de síntomas.

EJEMPLOS

La presente invención se describirá ahora con relación a ciertos ejemplos, ejemplos de prueba y ejemplos de preparación más específicamente más adelante.

EJEMPLO 1

Forma cristalina A

(1-1)

Se suspendieron 4.0 g de clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099, en una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml) y agua (12 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 2.4 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 25%, para formar una solución. La solución resultante se hizo gotear en una suspensión de carbón activado preparada bajo una atmósfera de nitrógeno (0.4 g) en tetrahidrofurano (12 ml), y la mezcla se agitó por 20 minutos a la misma temperatura. Después de filtrar el carbón activado, el carbón activado se enjuagó con 12 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, y se añadieron a los mismos 12 ml de agua. Una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (3.2 g) y tetrahidrofurano (12 ml) se hizo gotear en la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó además por 2 horas. La forma cristalina obtenida se filtró y se secó por 12 horas a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó en la atmósfera por 3 horas, para dar 3.64 g de una forma cristalina de un monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

(1-2)

Se suspendieron 2.0 g de la forma cristalina obtenida en el inciso (1-1) en 40 ml de agua, y la suspensión se agitó por 20 minutos a 80°C. Una mezcla

de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la misma por 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina se filtró y se enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina higroscópica del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina obtenida se secó por 14 horas, a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó que se asentara en la atmósfera por 3 horas, para dar 1.83 g de la forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tuvo la forma cristalina que muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X descrita en la figura 1 (forma cristalina A).

(1-3)

La figura 1 muestra el patrón de difracción obtenido mediante difracción de polvos de rayos X (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) para la forma cristalina obtenida en el inciso (1-2). El cuadro 1 muestra los picos que tienen intensidades relativas mayores que o iguales a 10 con base en la intensidad 100 del pico más largo con base en el patrón de difracción descrito en la figura. Los números en la figura 1 corresponden al número de picos en el cuadro 1.

CUADRO 1

Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensid relativ
1	8.18	10.80	25	18	23.16	3.84	24
2	8.58	10.30	11	19	23.48	3.79	17
3	12.52	7.06	100	20	24.14	3.68	40
4	14.90	5.94	13	21	24.62	3.61	18
5	14.98	5.91	14	22	25.12	3.54	16
6	15.28	5.79	46	23	25.54	3.48	76
7	16.02	5.53	28	24	27.50	3.24	19
8	16.32	5.43	43	25	28.72	3.10	14
9	17.56	5.05	14	26	28.98	3.08	14
10	18.88	4.70	24	27	29.74	3.00	17
11	19.38	4.58	11	28	30.06	2.97	31
12	20.00	4.44	38	29	30.68	2.91	17
13	20.48	4.33	25	30	31.76	2.82	10
14	21.24	4.18	30	31	32.80	2.73	12
15	21.94	4.05	17	32	33.20	2.70	14
16	22.36	3.97	34	33	35.50	2.53	11
17	22.72	3.91	42				

Entre estos picos, los picos en los espaciamentos interplanares (valores de d) de 7.06, 5.79, 5.43, 4.44, 4.18, 3.97, 3.91, 3.68, 3.61, 3.48, 3.24 y 2.97 angstroms, son particularmente distintivos de la forma cristalina A.

(1-4)

La figura 2 muestra un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC).

EJEMPLO 2

Forma cristalina A

(2-1)

Se suspendieron 2.0 g de clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la

patente japonesa No. 3488099, en una mezcla de tetrahidrofurano (20 ml) y agua (6 ml) a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 1.2 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 25%, para formar una solución. La solución resultante se hizo gotear en una suspensión de carbón activado preparada bajo una atmósfera de nitrógeno (0.2 g) en tetrahidrofurano (6 ml), y la mezcla se agitó por 20 minutos a la misma temperatura. Después de filtrar el carbón activado, el carbón activado se enjuagó con 6 ml de tetrahidrofurano. El filtrado y la solución de lavado se combinaron, y se añadieron a los mismos 6 ml de agua. Una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (1.6 g) y tetrahidrofurano (6 ml) se hizo gotear en la solución resultante. La mezcla de reacción se agitó por 45 minutos. La mezcla se enfrió a 0°C y se agitó además por 2 horas. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con agua para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

(2-2)

La forma cristalina húmeda obtenida en el inciso (2-1) se suspendió en 40 ml de agua, y la suspensión se agitó por 20 minutos a 80°C. Una mezcla de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la misma por 5 minutos a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina se filtró y se enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina húmeda obtenida se secó por 12 horas, a una presión de 4.3 kPa y a 50°C, para dar una forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma

cristalina tuvo la forma cristalina descrita en la reivindicación 2. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 3

Forma cristalina A

(3-1)

Se suspendieron 2.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 1-1, en 100 ml de agua. La suspensión resultante se puso a reflujo por 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agitó por 1 hora. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con agua. La forma cristalina húmeda obtenida se secó por 14 horas a una presión de aproximadamente 80 kPa y a 50°C para dar una forma cristalina, en donde la proporción de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona y ácido clorhídrico fue de aproximadamente 1 a 1.1.

(3-2)

La forma cristalina obtenida en el inciso (3-1) se suspendió en 40 ml de agua. Una mezcla de ácido clorhídrico a 38% (1.1 g) y agua (8.4 ml) se hizo gotear en la misma por 5 minutos a 80°C. La mezcla de reacción se agitó entonces por 1 hora, y se enfrió a 0°C. La forma cristalina se filtró y se enjuagó con 6 ml de agua, para dar una forma cristalina húmeda del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona. La forma cristalina obtenida se secó por

14 horas, a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C. La forma cristalina se dejó en la atmósfera por 3 días para dar 1.83 g de una forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tuvo la forma cristalina descrita en la reivindicación 2. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 4

Forma cristalina A

Se suspendieron 4.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo (1-1) en 160 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 1.08 g de una solución acuosa de hidróxido de sodio a 25% a 80°C. La mezcla resultante se agitó por 1 hora. La mezcla se enfrió entonces a 65°C, y se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.65 g) y agua (4 ml) a la misma temperatura. Después de la adición de 0.2 g de la forma cristalina A a la misma, la solución resultante se agitó por 1 hora, y se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (5.11 g) y agua (31.6 ml) por 1 hora a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 30 minutos a la misma temperatura, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.31 g) y agua (12 ml). La forma cristalina obtenida se secó por 17 horas a una presión de aproximadamente 4.3 kPa y a 50°C, para dar 3.98 g de

la forma cristalina A. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 5

Forma cristalina A

Se suspendieron 5.0 g del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante un método similar al método descrito en el ejemplo (1-1) en 300 ml de agua bajo una atmósfera de nitrógeno, y se hicieron gotear en los mismos 1.94 g de ácido clorhídrico a 38%. La mezcla resultante se agitó a 95°C para formar una solución. Una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.81 g) y agua (5 ml) se hizo gotear en la misma a la misma temperatura. Después de la adición de 0.25 g de la forma cristalina A a la misma, la mezcla resultante se agitó por 30 minutos, y se hizo gotear en la misma una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (6.14 g) y agua (38 ml) por 2 horas a la misma temperatura. La mezcla de reacción se agitó entonces por 30 minutos, y se enfrió a 40°C. La forma cristalina obtenida se filtró y se enjuagó con una solución mixta de ácido clorhídrico a 38% (0.39 g) y agua (15 ml). La forma cristalina obtenida se secó por 16 horas a una presión de aproximadamente 4.3 kPa y a 50°C, para dar 5.01 g de la forma cristalina A. El patrón de difracción de polvos de rayos X y el diagrama del análisis térmico diferencial de esta forma cristalina, se compararon con los de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1.

EJEMPLO 6

Forma cristalina B

(6-1)

Se suspendieron 2.5 g de la forma cristalina del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido mediante el mismo método como el método descrito en el ejemplo 1 en 50 ml de metanol, y se disolvieron a 60°C. La solución resultante se enfrió a 0°C y se agitó por 26 horas a la misma temperatura. La forma cristalina obtenida se secó por 16 horas a una presión de aproximadamente 80 Pa y a 50°C, para dar aproximadamente un hemihidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona.

(6-2)

La forma cristalina del aproximadamente hemihidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenido en el inciso (6-1), se dejó que se asentara por 19 horas a temperatura ambiente bajo aproximadamente 100% de humedad relativa, para dar 1.6 g de la forma cristalina blanca del monohidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, en donde la forma cristalina tenía la forma cristalina que muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X descrita en la figura 3 (forma cristalina B).

(6-3)

La figura 3 muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) para la forma cristalina obtenida en el inciso (6-2). El cuadro 2 muestra los picos que tienen

44

intensidades relativas mayores que o iguales a 7 con base en la intensidad 100 del pico más largo con base en el patrón de difracción descrito en la figura 3. Los números en la figura 3 corresponden al número de picos en el cuadro 2.

CUADRO 2

Número de pico	2θ	Valor de d	Intensidad relativa	Número de pico	2θ	Valor de d	Intensid relativ
1	8.12	10.88	8	16	22.44	3.96	8
2	8.48	10.42	25	17	23.16	3.84	45
3	12.80	6.91	12	18	23.60	3.77	7
4	13.12	6.74	7	19	24.70	3.60	7
5	15.12	5.85	44	20	24.98	3.56	13
6	15.66	5.65	9	21	25.72	3.46	100
7	16.04	5.52	24	22	26.08	3.41	10
8	16.28	5.44	11	23	27.84	3.20	8
9	16.96	5.22	9	24	28.06	3.18	8
10	17.68	5.01	14	25	29.16	3.06	8
11	19.22	4.61	12	26	30.30	2.95	22
12	20.38	4.35	11	27	31.64	2.83	19
13	20.68	4.29	19	28	34.38	2.61	7
14	21.72	4.09	18	29	34.96	2.56	9
15	21.98	4.04	7				

Entre estos picos, los picos a espaciamientos interplanares (valores de d) de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84 y 2.95 angstroms, son particularmente distintivos de la forma cristalina B.

(6-4)

La figura 4 muestra un diagrama del análisis térmico diferencial (DSC).

EJEMPLO COMPARATIVO 1

Se fabricó clorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona mediante el método

descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099. El compuesto obtenido exhibió un color púrpura rojo tenue. La figura 5 muestra el patrón de difracción obtenido mediante la difracción de polvos de rayos X (Cu K α , λ = 1.54 angstroms) para este compuesto.

EJEMPLOS DE PRUEBA

EJEMPLO DE PRUEBA 1

Medición de contenido

El contenido de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 y el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (la sal clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona obtenida mediante un método similar al método descrito en el ejemplo 8 de la patente japonesa No. 3488099, que se usó como un material como se describió en el ejemplo 1, siendo este también el caso en los ejemplos de prueba 2 a 4), se midieron mediante el método de análisis siguiente usando CLAR.

Se prepararon 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio añadiendo una solución acuosa de 0.01 moles/ml de acetato de amonio a una solución acuosa de 0.01 moles/ml de ácido acético, y ajustando a pH = 4.5.

Se mezclaron agua, acetonitrilo y metanol a una proporción de 55:40:5 en volumen, para dar una solución de disolución de muestra.

Se disolvieron 0.2 g de 4-hidroxibenzoato de isoamilo en la solución de disolución de muestra para llevar el volumen total a 200 ml, para dar una solución estándar interna.

Se midieron con precisión aproximadamente 0.03949 g del estándar del monohidrato del diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-

43

H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, se transfirieron a un matraz volumétrico de 200 ml, y se disolvieron en la solución de disolución de muestra, para llevar el volumen total a 200 ml. Se midieron con precisión 5 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, y se añadieron con precisión a los mismos 10 ml de la solución estándar interna. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 50 ml, para dar una solución estándar.

Se midieron con precisión aproximadamente 0.01 g de la materia para medición de contenido, se transfirieron a un matraz volumétrico de 10 ml, y se añadieron a los mismos aproximadamente 2.5 ml de sulfóxido de dimetilo, para ponerlos en solución. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 10 ml. Se midieron con precisión 2 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 100 ml, y se añadieron con precisión a los mismos 20 ml de la solución estándar interna. La solución de disolución de muestra se añadió además a los mismos para llevar el volumen total a 100 ml para dar una solución de muestra.

El contenido se midió bajo las condiciones siguientes:

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 290 nm)

Columna: Waters Corporation, Symmetry C18 (4.6 mm × 100 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (3:2)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, la 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de

muestra: 10 µl

Escala de medición del área del pico: aproximadamente 20 minutos después del inicio de la inyección.

El contenido se da mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Contenido (\%)} = (Q_T \times W_S \times F_P) \div (Q_S \times W_T)$$

en donde:

ponderación de la cantidad del estándar al tiempo de la preparación de la solución estándar (g): W_S;

ponderación de la cantidad de la muestra al tiempo de la preparación de la solución de muestra (g): W_T;

coeficiente de purificación del estándar: F_P;

el valor del área del pico para el estándar dividido entre el área del pico para el estándar interno en el cromatograma de la solución estándar: Q_S; y

el valor del área del pico para la muestra dividido entre el área del pico para el estándar interno en el cromatograma de la solución de muestra: Q_T.

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro 3.

CUADRO 3

	Compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1	Forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1
Contenido	87.0	96.5

Se muestra que la forma cristalina A en la presente invención, tiene una pureza significativamente mejorada en comparación con el clorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona (el compuesto del ejemplo comparativo 1), el cual se había obtenido convencionalmente y, al mismo tiempo, el método para obtener la forma

45

cristalina A en la presente invención tiene un alto efecto de purificación.

EJEMPLO DE PRUEBA 2

Impureza

La relación de contenido de impurezas en la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 y el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1, se midió mediante el método de análisis siguiente usando CLAR.

El término relación de contenido de impurezas representa aquí la relación del área de integración para todos los picos cuyas relaciones del área del pico se miden como iguales a o arriba de 0.01%, excluyendo el pico para el compuesto (I), y el pico que se detecta cuando se inyecta un solvente solo, al área del pico para el compuesto (I) bajo las condiciones de medición descritas más adelante.

Además, el término impureza individual representa una relación del área del pico para un pico cuya relación del área del pico se mide como igual a o arriba de 0.01%, excluyendo el pico para el compuesto (I) y el pico que se detecta cuando se inyecta un solvente solo.

Se prepararon 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio, añadiendo una solución acuosa de 0.01 moles/ml de acetato de amonio a una solución acuosa de 0.01 moles/ml de ácido acético, y ajustando a pH = 4.5.

Se mezclaron agua y acetonitrilo a una proporción de 3:2 en volumen, para dar una solución de disolución de muestra.

Se midieron con precisión 0.01 g de la materia para medición, se transfirieron a un matraz volumétrico pardo de 20 ml, y se añadieron a los mismos aproximadamente 1 ml de sulfóxido de dimetilo para formar una solución. El volumen total se llevó entonces a 20 ml para dar una solución de muestra.

46

Se midió con precisión 1 ml de la solución de muestra, y se transfirió a un matraz volumétrico pardo de 100 ml. La solución de disolución de muestra se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml, para dar una solución estándar.

Se realizaron mediciones bajo las siguientes condiciones:

Condiciones de medición (1) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (65:35)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 25 minutos)

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de muestra: 10 µl

Escala de medición del área: 70 minutos después del inicio de la inyección.

Condiciones de medición (2) para la CLAR

Detector: absorciómetro UV (longitud de onda: 230 nm)

Columna: Waters Corporation, XTerra RP₁₈ (4.6 mm × 150 mm)

Temperatura de la columna: 40°C

Fase móvil: 0.01 moles/ml de regulador de pH de acetato de amonio-acetonitrilo (56:44)

Magnitud de flujo: 1 ml/min (bajo las presentes condiciones, el compuesto (I) mostró un tiempo de retención de aproximadamente 8 minutos)

Cantidad de inyección de la solución estándar y la solución de

47

muestra: 10 μ l

Escala de medición del área: 70 minutos después del pico que eluye después del pico cuyo tiempo de retención respecto al compuesto (I), es de 1.48.

Se calcularon las relaciones de contenido de impurezas, mediante la siguiente fórmula:

Relación de contenido de impurezas (%)

= [La suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo condiciones de medición (1) para la CLAR] + [La suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo condiciones de medición (2) para la CLAR]

en donde:

la suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo CLAR

Condiciones de medición (1) (%) = A_{i1}/A_{S1} ; y

la suma de las impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo condiciones de medición (2) para la CLAR (%) = A_{i2}/A_{S2}

en donde en la fórmula anterior:

el área del pico para el compuesto (I) en la solución estándar medida bajo CLAR

Condiciones de medición (1): A_{S1} ;

el área del pico para impurezas individuales arriba de 0.01% medida bajo CLAR

Condiciones de medición (1): A_{i1} ;

el área del pico para el compuesto (I) en la solución estándar medida bajo CLAR

Condiciones de medición (2): A_{S2} ; y

el área del pico para impurezas individuales arriba de 0.01% medida

bajo CLAR

Condiciones de medición (2): A₁₂.

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro 4.

CUADRO 4

Método de medición	Tiempo de retención relativo [h]	Impureza en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (%)	Impureza en la forma cristalina A en el ejemplo 1 (%)
Condiciones de medición (1) para la CLAR	0.13	0.10	-
	0.189	0.14	-
	0.192	0.24	0.02
	0.35	0.51	0.24
	0.88	1.06	< 0.01
	1.15	1.57	0.68
	1.19	0.10	-
	1.71	0.10	0.05
	Otros	0.75	0.11
Condiciones de medición (2) para la CLAR	2.06	0.18	0.05
	3.98	0.20	0.09
	Otros	0.30	0.14
Relación de contenido de impurezas [%]		5.25	1.38

Se muestra que el método para obtener la forma cristalina A en la presente invención, tiene un alto efecto de remoción de impurezas.

EJEMPLO DE PRUEBA 3

Solvente residual

Los solventes residuales en la forma cristalina A y la forma cristalina B obtenidas en los ejemplos, y en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1, se midieron mediante cromatografía de gases de acuerdo con el método de análisis siguiente.

(1) Método para preparar muestras de la forma cristalina A y la forma cristalina B

Se mezclaron dimetilformamida y agua a una proporción de 7:3 en volumen, para dar una solución diluida.

Se midió con precisión 1 ml de alcohol t-butílico, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y se disolvió en la solución diluida para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 10 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 500 ml, y la solución diluida se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 500 ml, para dar una solución estándar interna.

Se midieron con precisión 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de éter diisopropílico, 2 ml de metanol, 2 ml de etilo acético, 2 ml de ácido acético y 2 ml de 1,4-dioxano, se transfirieron a un matraz volumétrico de 250 ml, y la solución estándar interna se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 250 ml. Se midió con precisión 1 ml de la solución resultante, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y la solución estándar interna se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 6 ml de 100 ml de la solución resultante, y se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio para dar una solución estándar.

Se midieron con precisión 0.1 g de la muestra para medición, se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml, y se

50

añadieron con precisión a los mismos 6 ml de la solución estándar interna. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio. La muestra se disolvió completamente mientras se agitaba en un baño de agua a una temperatura que variaba de 60 a 70°C, para dar una solución de muestra.

(2) Método para preparar muestras del compuesto en el ejemplo comparativo 1

Se midió con precisión 1 ml de alcohol t-butílico, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y se disolvió en clorobenceno para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 10 ml de la solución resultante, se transfirieron a un matraz volumétrico de 500 ml, y el clorobenceno se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 500 ml, para dar una solución estándar interna.

Se midieron con precisión 2 ml de tetrahidrofurano, 2 ml de éter diisopropílico, 2 ml de metanol, 2 ml de etilo acético, 2 ml de ácido acético y 2 ml de 1,4-dioxano, se transfirieron a un matraz volumétrico de 250 ml, y la solución estándar interna se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 250 ml. Se midió con precisión 1 ml de la solución resultante, se transfirió a un matraz volumétrico de 100 ml, y la solución estándar interna se añadió al mismo para llevar el volumen total a 100 ml. Se midieron con precisión 6 ml de 100 ml de la solución resultante, y se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio para dar una solución estándar.

Se midieron con precisión 0.1 g de la muestra para medición, se transfirieron a un vial contenedor con cámara de expansión de 20 ml, y se añadieron con precisión a los mismos 6 ml de la solución estándar interna y 100 μ l de tributilamina. El vial contenedor se cerró usando un tapón de caucho, y se taponó apretadamente enroscando y cerrando una tapa de aluminio. La muestra se disolvió completamente mientras se agitaba en un baño de agua a una temperatura que variaba de 60 a 70°C, para dar una solución de muestra.

(3) Condición de prueba

Se midieron niveles residuales de solventes, bajo las condiciones de prueba siguientes.

Detector: detector de ionización de llama de hidrógeno

Columna: J&W Inc., DB-624 (0.53 mm x 30 m)

Temperatura de la columna: 40°C (retención, 5 minutos) → aumento de temperatura a un índice de 10°C/min → 260°C (retención, 3 minutos)

Temperatura de la cámara de vaporización de la muestra: 250°C

Temperatura del detector: 300°C

Vehículo gaseoso: helio

Magnitud de flujo de la columna: 5 ml/min (la magnitud de flujo de la columna se ajustó para obtener un tiempo de retención de aproximadamente 7 minutos para tetrahidrofurano)

Relación de división: 1:10

Método de inyección de la muestra: método de división

Escala de medición del área: 20 minutos.

SZ

(4) Condición de operación para el aparato con cámara de expansión

85°C

Temperatura de equilibrio dentro del vial (temperatura del horno):

Tiempo de equilibrio dentro de vial: 15 minutos

Temperatura de la línea de inyección:

Temperatura del circuito de muestras: 95°C

Temperatura de la línea de transferencia: 110°C

Vehículo gaseoso: helio

Tiempo de presión del vial: 0.20 minutos

Presión del vial: aproximadamente 10 kPa

Tiempo de llenado del circuito de muestras: 0.15 minutos

Tiempo de equilibrio del circuito de muestras: 0.05 minutos

Tiempo de inyección: 1.0 minutos

Cantidad de inyección de la muestra: 1 ml.

(5) Método para calcular el solvente residual

El nivel residual de cada solvente está dado por la siguiente fórmula:

$$\text{Nivel residual de cada solvente (ppm)} = (2 \times D \times Q_T \times 6 \times 10000000) \div (Q_S \times 25000 \times W)$$

en donde:

ponderación de la cantidad de la muestra (g): W;

densidad de cada solvente (g/ml): D;

la relación del área para cada solvente en la solución estándar al
 área del pico para la sustancia estándar interna: Q_S ; y

S3

la relación del área para cada solvente en la solución de muestra al área del pico para la sustancia estándar interna: Q_T .

Los resultados de medición obtenidos se muestran en el cuadro 5.

CUADRO 5

Nombre del solvente	Nivel residual en el compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1 (ppm)	Nivel residual en la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 (ppm)	Nivel residual en la forma cristalina B obtenida en el ejemplo 6 (ppm)
Metanol	25	ND	1385
Etanol	1713	ND	ND
Hexano	ND	ND	ND
Diisopropiletilo	ND	ND	ND
Eter acético	9297	ND	ND
Tetrahidrofurano	ND	271	ND
Acido acético	3892	ND	ND
1,4-dioxano	ND	ND	ND
Total	14926	271	1385

Se muestra que existe sólo un tipo de solvente residual en la forma cristalina A y en la forma cristalina B en la presente invención, y las cantidades son extremadamente bajas.

EJEMPLO DE PRUEBA 4

Tono de color

Se puso aproximadamente 1 g de la sustancia de prueba sobre una hoja de papel blanco, para observar su tono de color. Los resultados de prueba se muestran en el cuadro 6.

CUADRO 6

	Compuesto obtenido en el ejemplo comparativo 1	Forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1
Tono de color	Púrpura rojo tenue	Blanco

Se muestra que el método para obtener la forma cristalina A en la presente invención, tiene un alto efecto de decoloración.

EJEMPLO DE PRUEBA 5

Prueba de solubilidad

Se midieron las solubilidades de la forma cristalina A y la forma cristalina B del compuesto (I) en un fluido gástrico simulado, mediante el método siguiente (conversión del cuerpo libre).

El líquido 1 concentrado 10 veces usado para la prueba de desintegración de la farmacopea japonesa (adquirido de Kanto Chemical Co., Inc.) se diluyó 10 veces con agua purificada, para dar un fluido gástrico simulado. Se midieron con precisión aproximadamente 80 mg de la forma cristalina para medición, se transfirieron a un matraz volumétrico de 25 ml, y se disolvieron en metanol para llevar el volumen total a 25 ml. 2 ml de la solución resultante se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 ml, y el fluido gástrico simulado se añadió a los mismos para llevar el volumen total a 50 ml, para dar una solución estándar.

Mediante el uso de una máquina de prueba de elución NTR-6100A (Toyama Sangyo Co., Ltd.) se añadieron aproximadamente 100 mg de la presente forma cristalina, a 500 ml del fluido gástrico simulado a 37°C, y se agitaron con

55

una paleta (250 rpm). Después de 60 minutos, se tomaron muestras de la solución de prueba. La absorbancia de las muestras de la solución de prueba y la solución estándar se midió a 289 nm y 360 nm, usando un espectrofotómetro de luz visible-luz UV.

La solubilidad se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Solubilidad } (\mu\text{g/ml}) = \{(A_{S289} - A_{S360}) \times W_S \times 1000 \times 502.58\} \div \{(A_{T289} - A_{T360}) \times 625 \times 593.52\}$$

en donde:

ponderación de la cantidad de la forma cristalina usada para la preparación de la solución estándar (mg): W_S ;

absorbancia de la solución estándar a 289 nm: A_{S289} ;

absorbancia de la solución estándar a 360 nm: A_{S360} ;

absorbancia de la solución de prueba a 289 nm: A_{T289} ;

absorbancia de la solución de prueba a 360 nm: A_{T360} ;

peso molecular del monohidrato de diclorhidrato del compuesto (I): 593.52; y

peso molecular del cuerpo libre del compuesto (I): 502.58.

Los resultados de prueba obtenidos se muestran en el cuadro 7.

CUADRO 7

	Forma cristalina A	Forma cristalina B
Solubilidad (μg/ml)	76.92	155.25

La forma cristalina A y la forma cristalina B en la presente invención, mostraron solubilidad suficiente como un ingrediente farmacéutico.

EJEMPLOS DE PREPARACIÓN

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 1

Cápsula

Después de que 5 g de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 se mezclan con 115 g de lactosa, 58 g de almidón de maíz y 2 g de estearato de magnesio en una máquina de mezclado tipo V, 180 mg de la mezcla se llenan en una cápsula número 3, para dar las cápsulas de la misma.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 2

Tableta

Después de que 5 g de la forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 se mezclan con 90 g de lactosa, 34 g de almidón de maíz, 20 g de celulosa cristalina y 1 g de estearato de magnesio en una máquina de mezclado tipo V, la mezcla se comprime en una máquina tableteadora para dar tabletas que pesan 150 mg cada una.

EJEMPLO DE PREPARACIÓN 3

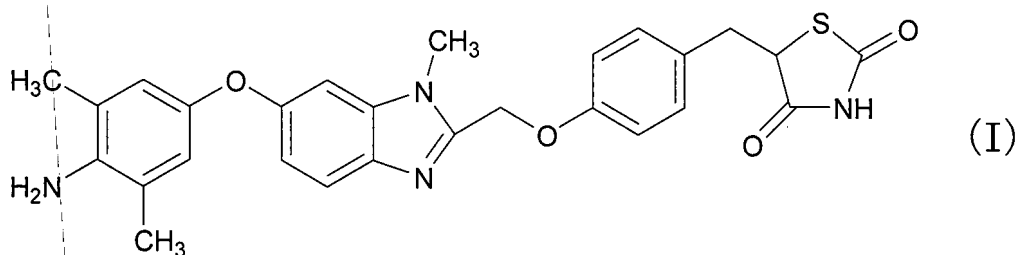
Suspensión

Se preparó un medio de dispersión, en donde metilcelulosa se difunde y se disuelve en agua purificada. La forma cristalina A obtenida en el ejemplo 1 se pone en un mortero después de que se pondera y se amasa bien mientras se añade a la misma el medio de dispersión mencionado anteriormente en pequeñas porciones. Se añade agua purificada para preparar 100 g de la suspensión.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

1.- Una forma cristalina de un hidrato de un diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona representado por la fórmula (I) siguiente:



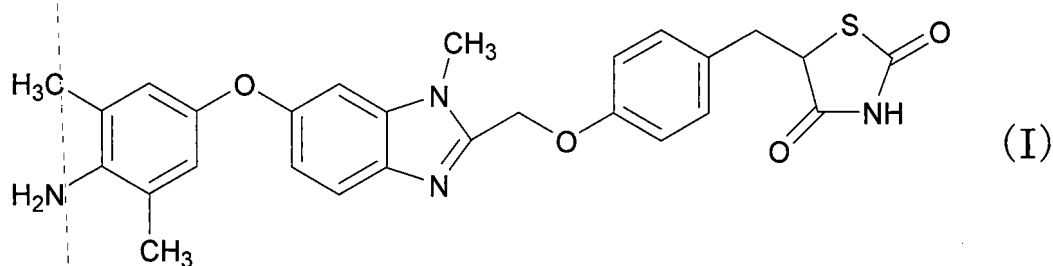
Donde dicha forma cristalina muestra picos principales a espaciamientos interplanares de 10.42, 5.85, 5.52, 3.84, 3.46 y 2.95 Angstroms en la difracción de polvos de rayos X obtenida con radiación en línea de Cu K α (longitud de onda λ = 1.54 angstroms).

2.- Un método para fabricar la forma cristalina de la reivindicación 1, **caracterizado porque** un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-[[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi]bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona se cristaliza a partir de metanol.

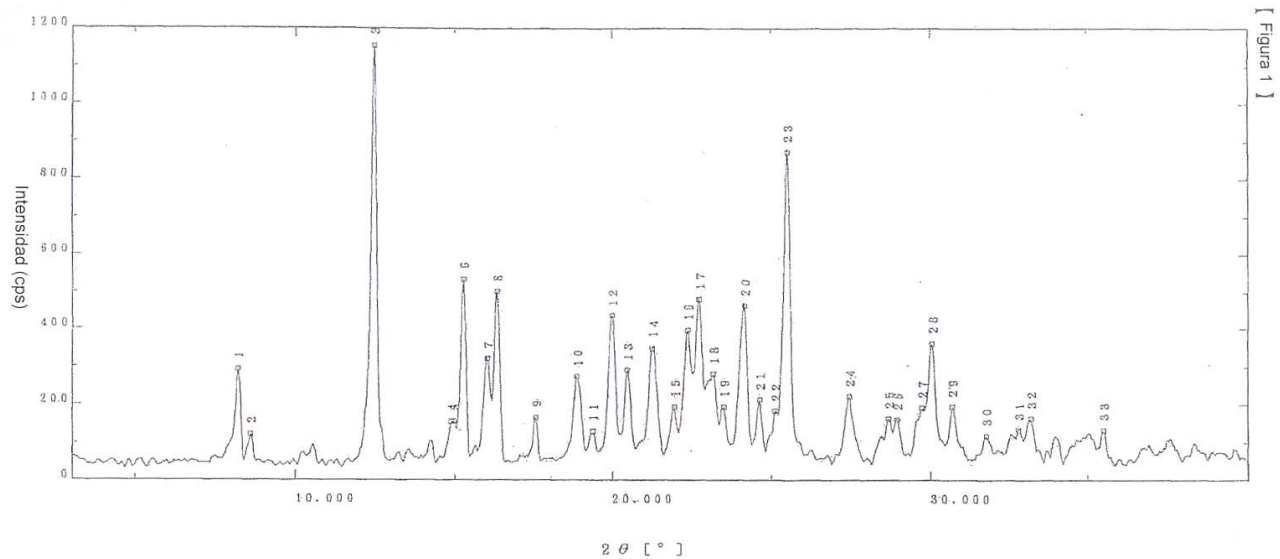
58

RESUMEN DE LA INVENCION

Es un objetivo de la presente invención, proveer la forma cristalina de un compuesto de tiazolidinodiona, que sea efectiva como un ingrediente farmacéutico para fabricar un activador del receptor activado por el multiplicador de peroxisomas (PPAR) γ , y una composición farmacéutica contra el cáncer; la presente invención se refiere a una forma cristalina de un hidrato de diclorhidrato de 5-(4-{[6-(4-amino-3,5-dimetilfenoxi)-1-metil-1-H-bencimidazol-2-il]metoxi}bencil)-1,3-tiazolidino-2,4-diona, representado por la fórmula (I) siguiente:



RBLIRBLID-228714WPC15869



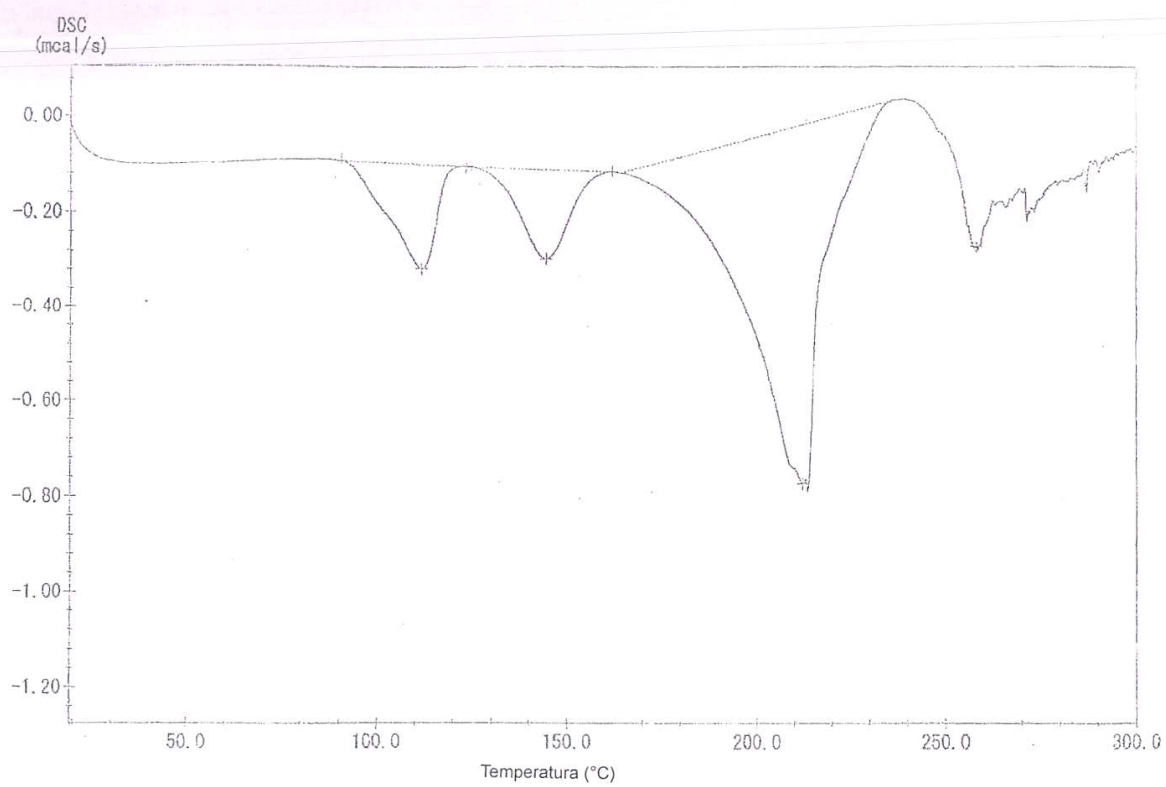
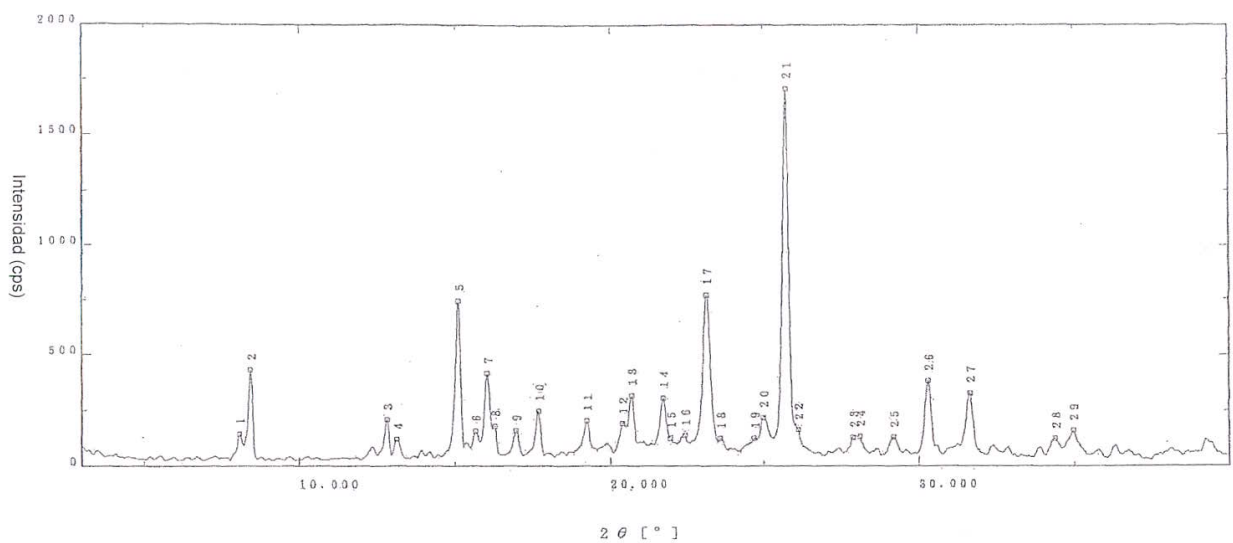


Figura 2.



[Figura 3]

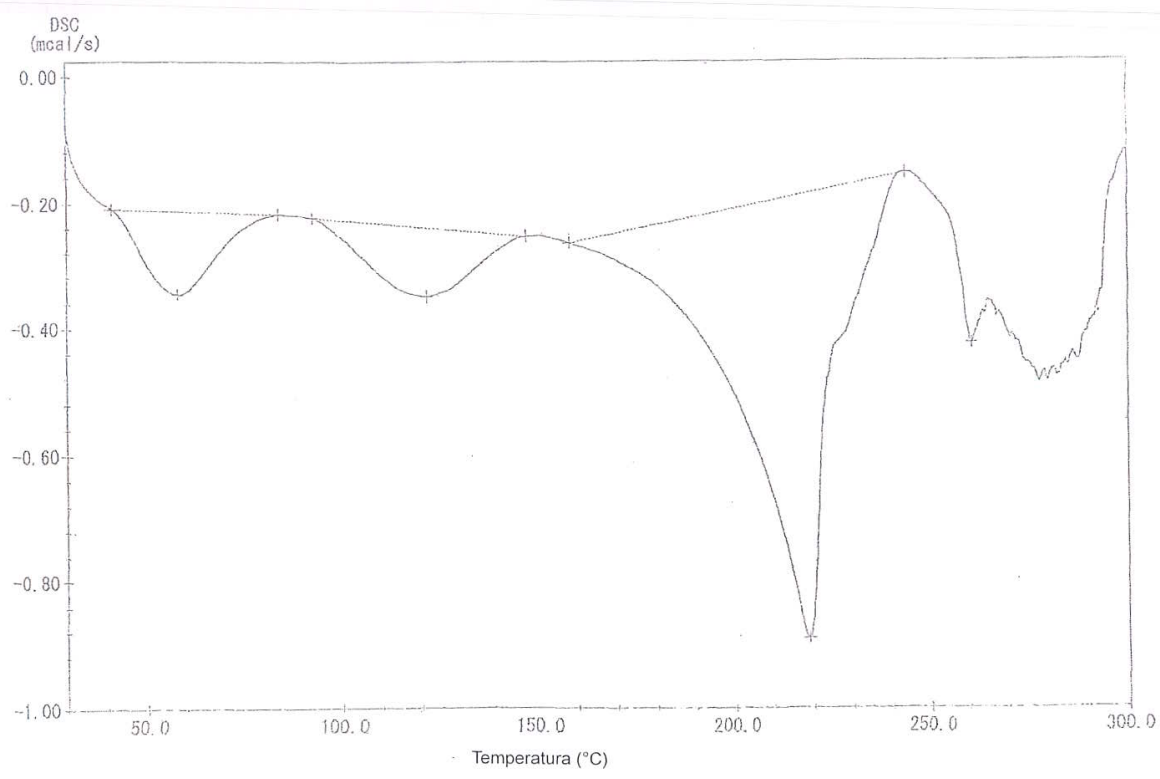
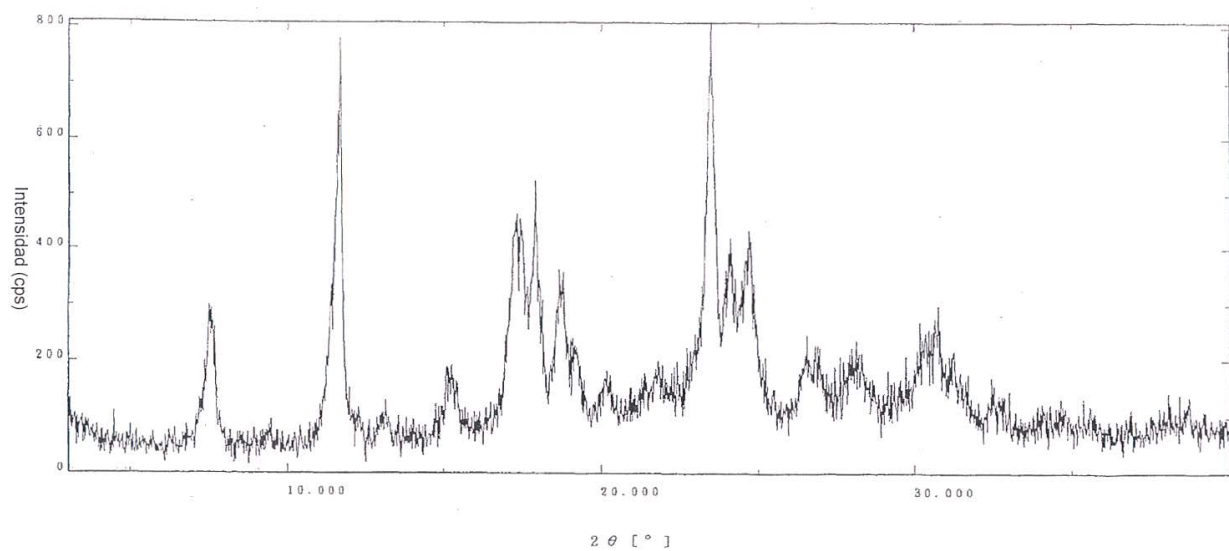


Figura 4



[Figura 5]

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4a N° 72-35
BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

179

Representación y Poder con autenticación notarial y Apostilla para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñanzas, nombre de dominio, lemas comerciales, licencias.

Representation and Power-of-Attorney with notaria authentication and Apostille for patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses.

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER-OF-ATTORNEY

Yo (nosotros), abajo firmado (s)/I (we), the undersigned

DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

domiciliado (s) en/of 3-5-1, Nihonbashi Honcho,

Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

por el presente nombramos a EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 y DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el párrafo 1o del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñanzas, nombres de dominio, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio,

in due compliance with the terms of paragraph 1st. of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint EMILIO FERRERO, tpa. 31929; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555 and DANIEL PEÑA, tpa. 65620, domiciled at Carrera 4ª N° 72-35 Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact of exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose (we) authorize the said attorneys to represent (us) before the authorities competent with or without jurisdiction, specially the administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Courts, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs, the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, domain names, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use

cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos;
b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

86
the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Dado y firmado hoy/Given and signed this May 11, 2007

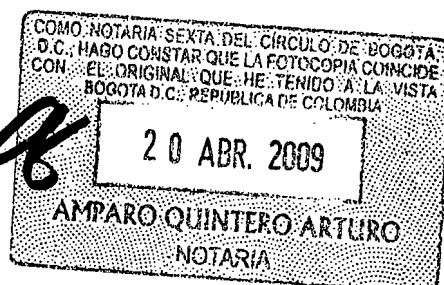
en/in Tokyo, Japan

por/by DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

By: *T. Ume*

Firma Tsutomu Ume
Member of the Board and
Senior Executive Officer

Signature



CERTIFICACION NOTARIAL (SOCIEDAD)

El infrascrito Notario Certifica: Que la firma que antecede de _____
es auténtica; que el signatario desempeña actualmente el cargo de _____
de la compañía DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

_____ ,
sociedad que actualmente existe y está organizada de acuerdo a las leyes de Japón

_____ ,
que la dirección de dicha compañía es 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokio 103-8426, Japón

_____ ,
y que el signatario tiene facultad para otorgar este documento.

Todos los hechos anteriores le constan por haber examinado los documentos respectivos y de todo ello da fe.

Dado y firmado en _____

El _____

NOTARIAL CERTIFICATION (COMPANY)

The undersigned Notary certifies: That the preceding signature of Tsutomu Une

_____ is authentic, that the signatory currently acts in the position of Member of the Board and Senior Executive Officer
of the company DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

_____ ,
a company currently existing and organized under the laws of Japan

_____ ,
that the address is 3-5-1, Nihonbashi Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8426, Japan

_____ ,
and that the signatory has the power to grant this document.

The Notary Public is aware and attests to the above facts upon examination of the corresponding documents.

Given and signed in _____

On _____

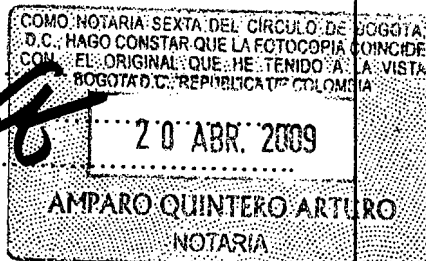
El Notario Público - The Notary Public
(Firma-sello) (Signature-seal)

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: _____
This public document
2. has been signed by _____
3. acting in the capacity of _____
4. bears the seal/stamp of _____

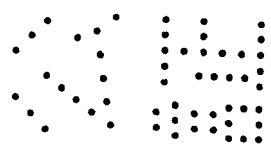
Certified



5. at _____
6. the _____
7. by _____
8. No. _____
9. Seal/stamp _____
10. Signature _____



NOTARIAL CERTIFICATE

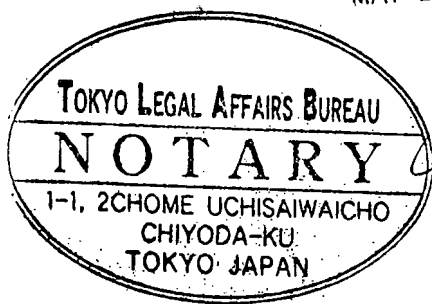


67

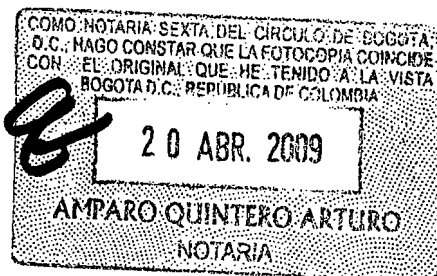
Registration No 897

This is to certify that the signature on the foregoing document
is genuine and authentic signature of
Tsutomu Une, Member of the Board and Senior Executive Officer of
DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED,
a corporation existing and organized under the laws of Japan,
who has produced sufficient proof of his power to execute the
said instrument on behalf of the above-mentioned corporation.

MAY 14 2007

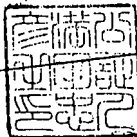


Tadahiko Mitsuda
TADAHIKO MITSUDA
NOTARY



認 証

嘱託人第一三共株式会社取締役采孟の代理人城野喬は、本公証人に対し、嘱託人が別添文書に署名したことを自認している旨陳述した。



よって、これを認証する。

平成19年 5 月 14 日、本公証人役場において
東京都千代田区内幸町2丁目1番1号
東京法務局所属

公 証 人
Notary

満田忠彦



TADAHIKO MITSUDA

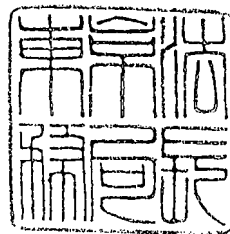
証 明

上記署名は、東京法務局所属公証人の署名に相違ないものであり、かつ、その押印は、真実のものであることを証明する。

平成19年 5 月 14 日

東京法務局長

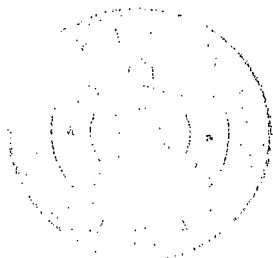
戸田信久



APOSTILLE

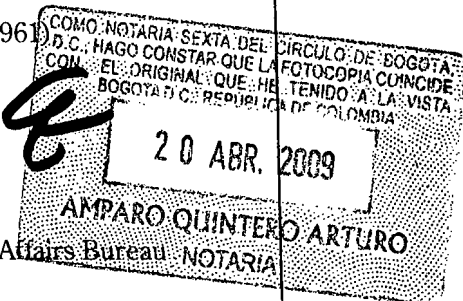
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

- Country: JAPAN
This public document
- has been signed by TADAHIKO MITSUDA
- acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau
- bears the seal/stamp of TADAHIKO MITSUDA
Certified
- at Tokyo
6. MAY 14 2007
- by the Ministry of Foreign Affairs
- 07- NO 001649
- Seal/stamp:
10. Signature



Kazutoyo OYABE

For the Minister for Foreign Affairs

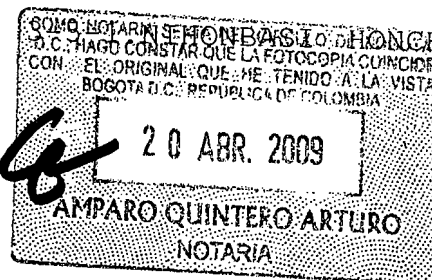


TRADUCCIÓN OFICIAL 186/2007 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED.**, EMPRESA DOMICILIADA EN 3-5-1, NIHONBASHI HONCHO, CHUO-KU, TOKIO 103-8426, JAPÓN OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 31929, GONZALO PERDOMO, TPA 831; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 11 DE MAYO DE 2007 EN TOKIO, JAPÓN POR DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED.

FIRMADO: TSUTOME UNE, MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL CERTIFICACIÓN NOTARIAL EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL, PARA CERTIFICAR LA COMPARECENCIA DE TSUTOMU UNE, COMO MIEMBRO DE LA JUNTA Y EJECUTIVO PRINCIPAL DE LA EMPRESA DAIICHI SANKYO COMPANY LIMITED, UNA EMPRESA ACTUALMENTE EXISTENTE Y CONSTITUIDA DE ACUERDO CON LAS LEYES DE JAPÓN, CON DOMICILIO EN CHUO-KU, TOKIO, 103-8426, JAPÓN.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL
REGISTRO 897



Por la presente certifico que la firma en el documento precedente es la firma genuina y auténtica de TSUTOMU UNE, miembro de la junta y ejecutivo principal de DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED, una sociedad constituida y organizada de acuerdo con las leyes de Japón, que ha presentado prueba suficiente de facultad para firmar dicho documento a nombre de dicha sociedad.

Firmado: Tadahiko Mitsuda, notario

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO, NOTARIO. 1-1. 2CHOME UCHISAIWAICHO CHIYODA-KU TOKIO, JAPÓN.

APOSTILLA

(CONVENCIÓN DE LA HAYA DEL 5 DE OCTUBRE DE 1961)

1. PAIS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por TADAHIKO MITSUDA

Libro de registro 2007 No.897

CERTIFICADO

Takashi Siroco, delegado del solicitante, el Gerente de Saiichi Sankyo Co.Ltd
Tsutomu Une, manifesto ante el suscrito que dicho señor reconoce la firma
que aparece en el documento adjunto.

Por lo tanto certifico que esta firma es autentica.

Mayo 14, 2007, en el despacho notarial

2-1-1, Uchisaiwai-Cho, Chiyoda-Ku, Tokio.

Notario adscrito al Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Tadahiko Mitsuda (firma y sello oficial)

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

CERTIFICACION

Certifico que la firma que aparece arriba es del notario adscrito al Departamento de
Asuntos Juridicos de Tokio, y su sello estampado en el documento tambien es legitimo.

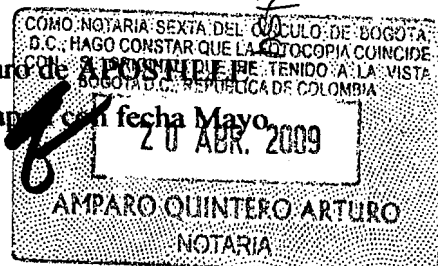
Mayo 14, 2007

Director del Departamento de Asuntos Juridicos de Tokio

Nobuhisa Toda -sello oficial-

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO
45606
Tsutomu Muramatsu
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.

La presente traduccion oficial se ha efectuado bajo amparo de APOSTOLADO
No. 001649 del Ministerio de Asuntos Extranjeros del Japon con fecha Mayo
14, 2007, y esta firmado por Kazutoyo Oyabe.



Traductor Oficial
Japonés - Español
Tsutomu Muramatsu
Resolución No. 909 Mayo 6 1987

- 3. quien actúa en su calidad de notario de la Oficina de asuntos jurídicos de Tokio
- 4. y lleva el sello/estampilla de TADAHIKO MITSUDA

CERTIFICADO

- 5. en Tokio,
- 6. el 14 de mayo de 2007
- 7. por el Ministerio de Asuntos Exteriores
- 8. 07-no.001649
- 9. Sello: MINISTERIO DE ASUNTOS EXTERIORES, JAPÓN
- 10. Firma: KAZUTOYO OYABE a nombre del Ministro de Asuntos Exteriores.

COLO- 15869-845-001-8

WPCL002G ID 9090

Bogotá, 13 de agosto de 2007.

Eduardo Calado
Eduardo Calado Notario
•TRADUCCIONES OFICIALES
INGLES ESPANOL INGLES
Res. 52a. Febrero de 1976

MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES
2007 AGO 21 A 10:47
Jefe de LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.

COMO NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA
20 ABR. 2009
AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

645605
Eduardo Calado
NOTARIA SEXTA DEL CIRCULO DE BOGOTÁ
D.C. HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C. REPUBLICA DE COLOMBIA

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

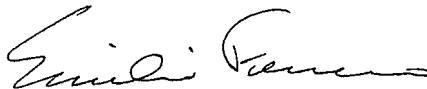
E. S. D.

Poderdante : DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED

Poder conferido el : 11/05/2007

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.



EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

C.C. N° 438.019 de Usaquén

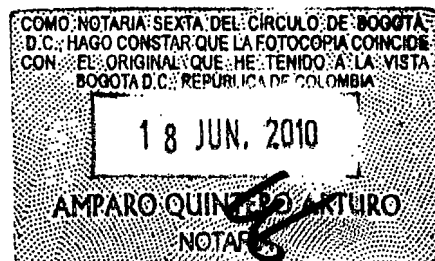
Acepto:



LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Bogotá, D.C.

Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,

NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE

BOGOTÁ, D.C.

Compareció(eron)

*Emilio Ferrero
Williamson - Luz Clemencia
Sánchez de Paez*

Quien(es) exhibió(eron) la(s) C.C.

438 019 TP 31 929 -

35456344 TP 28 585

Y declaró(aron) que la(s) firma(s) que vi cece(n)

en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y

que el contenido del mismo es cierto.

En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Ferrero
Luz Clemencia Sánchez de Paez*



COMO NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE BOGOTÁ,
D.C., HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE
CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
BOGOTÁ D.C., REPÚBLICA DE COLOMBIA

18 JUN. 2010

AMPARO QUINTERO ARTURO
NOTARIA

73

84

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO NIT : 800.176.089-2 - / -					
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA			No. 12 - 109759	
				Bogotá D.C., Octubre 22 de 2012 - 11:10:02	
RECIBIDO DE : CAVELIER ABOGADOS				NI 860.041.367	
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	446280284	22/10/2012	10.515.100.00
*** Conceptos Pagados ***					
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO	
1 50005-01-01	SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00	
				=====	
				\$590.000.00	
SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**					
Responsable: _____					
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 09-041703-A-00000-0000					
Fecha: 2013-02-15 09:14:43 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 411 PRESENTACION Folios: 73					
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
					
No. 09-041703-00004-0000					
Fecha: 2012-10-25 17:07:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR					
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI					
Act. 523 RESPUESTA Folios: 89					
COLO: 15869-841-038-4					
Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia					
Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240					
, Octubre 22 de 2012 - 11:10:10					