



QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

Organización y
Digitalización CSA Ltda

PCR

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-598834

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

DOMICILIO ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO ALVARO CORREA ORDOÑEZ
C.C. 79.143.366 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059834- -00000-0000

Fecha: 2009-06-09 16:12:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

ción

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Dirección: One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No. 10-62 Piso 6

Teléfono: 6341500

Fax: 3762211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 Usaquén

TP 28281

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: REDMAN-FUREY, Nancy, Lee

Dirección: 786 Beaver Meadow Road, Smyrna, New York 13464, Estados Unidos de América

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2007/055037

Fecha 11.12.2007

Publicación Internacional No. WO/2008/072190

Fecha 19.06.2008

6

Título (54)

COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 405/12; A61K 31/496 ; A61P 9/06

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

15.12.2006

(31) Número de Solicitud

60/875,051

9

Comprobante de pago No. 09-24,260; 09-18459; 09-34620

Fecha MAR-27/09; MARZO 6/09; MAY 12/09

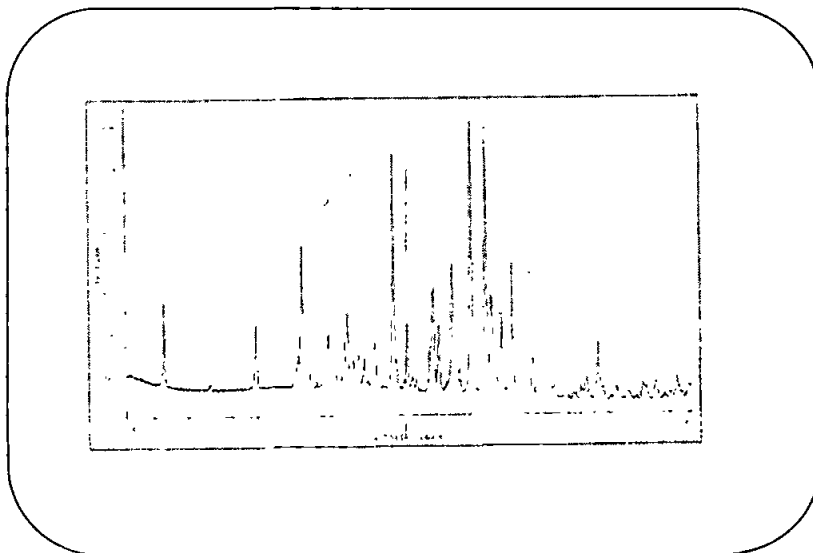
Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si 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 internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional 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 12 x 12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Extractos

11 FIGURA CARATERISTICA



12 Solicito la concesion de la patente.

NOMBRE ALVARO CORREA ORDOÑEZ

FIRMA

C.C.

79 143 366 de Usaquen

T.P. 20 284

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta pagina

- 000003

2009/005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059834-00000-0000

Fecha: 2009-06-09 16:12:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eje. 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800178089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 24,260
FECHA : MARZO 27 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			23790	27/03/2009	86,162,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTAS	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
	TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

000004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176084-2

2009/004

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 18,459
FECHA : MARZO 6 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059834- -00000-0000

Fecha: 2009-06-09 16:12:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	14472172	06/03/2009	75,329,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-06 REGISTRO DE LESION, CAMBIO NUM	13 NUMBRES Y ENSENAS COMERCIALES, MAR
	TOTAL :	\$ 273,000.00

SON: DOSCIENTOS SETENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

000005

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059834- -00000-0000

Fecha: 2009-06-09 16:12:52 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

1007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 34,620
FECHA : MAYO 12 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Mr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	RECIBO DE CAJA			34531	12/05/2009	72,077,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			TOTAL : \$ 2,000.00

SON: DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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

POD- 3941

TRADUCCIÓN OFICIAL N° 2807061 de un documento escrito en inglés efectuada el día 28 de julio de 2006 por Jaime Armando Garavito Burgos, c.c. N° 19.130.702 de Bogotá, Traductor Oficial según Resolución N° 034 de enero 11 de 1983 expedida por el Ministerio de Justicia

Poder otorgado por THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Texto en inglés y en español mediante el cual, THE PROCTER & GAMBLE COMPANY domiciliada en One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio, 45202, por el presente otorga poder a ALVARO CORREA ORDOÑEZ y/o OLGA GEORGETTE OTERO y/o RICARDO METKE y/o JUAN PABLO CONCHA de la firma Raisbeck, Lara, Rodriguez & Rueda, miembros de Baker & McKenzie, domiciliada en la Avenida 82 N° 10-62, piso 6, Bogota Colombia.

Dado y suscrito el 15 de mayo de 2006

(Firmado) Steven W. Miller

Steven W. Miller
Notario Público

CERTIFICACIÓN NOTARIAL. Texto en inglés y en español mediante el cual el suscrito Notario Diane M. Lang, certifica la existencia legal de la sociedad THE PROCTER & GAMBLE COMPANY, para efectos de lo cual se ha basado en: Resolución de la Junta de fecha julio 28 de 2000.

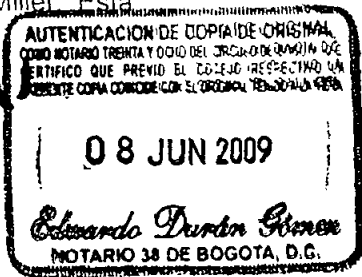
(Firmado) Diane M. Lang, Notario Público

(Aparece sello que dice: "Diane M. Lang, Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el 14 de diciembre de 2009")(Sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio")

Estados Unidos de América	)	
Estado de Ohio	)	Declaración juramentada
Condado de Hamilton	)	

9430m

Yo, Diane M. Lang, Notario Público en y para el Estado de Ohio, certifico que el poder anexo es el documento original con la firma de Steven W. Miller. Está completo y es el documento original.



ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)
ESTADO DE OHIO) DECLARACION JURAMENTADA
CONDADO DE HAMILTON)

Mayo 01, 2006

(Aparece sello que dice: "Sello notarial. Estado de Ohio"

(Firmado) Diane M. Lang, Notario Público, Estado de Ohio. Mi comisión vence el
14 de diciembre de 2009

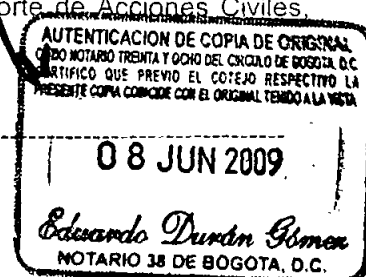
ESTADO DE OHIO)
CONDADO DE HAMILTON) Declaración juramentada

Yo, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte

ESTADO DE OHIO)
CONDADO DE HAMILTON) Declaración juramentada

YO, GREGORY HARTMANN, Secretario de la Corte de Acciones Civiles, siendo ésta una corte que lleva registro de sus actuaciones para el mencionado condado y que por ley tiene un sello, por medio del presente certifico que DIANE M. LANG, quien suscribe el documento anexo era en ese momento un NOTARIO PÚBLICO, debidamente comisionado y juramentado y en el momento de hacer dicho reconocimiento, prueba o declaración juramentada, residía en el mencionado condado y era como tal, un funcionario de dicho estado, debidamente autorizado por las leyes del mismo para recibirlos y certificarlos, así como para recibir y certificar la prueba y reconocimiento de escrituras y de otros documentos escritos que deban registrarse en dicho estado, y que se da y deberá darse plena fe y crédito a sus actos oficiales. Certifico además que me encuentro bien familiarizado con su letra y realmente creo que la firma en el certificado anexo es su firma auténtica. Certifico también que en este Estado no se exige archivar la impresión del sello notarial.

EN FE DE LO CUAL, he estampado mi firma y sello oficial hoy 17 de mayo de 2006. (Firmado) Gregory Hartmann, Secretario de la Corte de Acciones Civiles,
Condado de Hamilton, Ohio



APOSTILLA

1. País: Estados Unidos de América
Este documento público
2. Ha sido firmado por GREGORY HARTMANN
3. Quien actúa en calidad de Secretario de la Corte de Acciones Civiles
4. Lleva el sello de la Corte de Acciones Civiles

Certificado

- 5 En Columbus, Ohio
6. El 24 de mayo de 2006
7. Por el Secretario de Estado de Ohio
8. N° 233181
9. Sello (Aparece sello redondo que dice: "EL SELLO DEL SECRETARIO DE ESTADO DE OHIO")
10. Firma (firmado) J. Keneth Blackwell, Secretario de Estado de Ohio

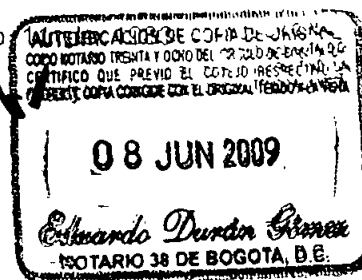
Jaime A. Garavito Burgos
JAI ME A. GARAVITO B URGOS
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL
N° 19.130.702 DE BOGOTÁ

Esta certificación certifica solamente la autenticidad de la firma del funcionario que firmó el documento, la capacidad en la que actuó dicho funcionario y cuando sea apropiado, la identidad del sello que lleva el documento. Esta certificación no implica que el contenido del (de los) documento (s) sea correcto, ni que tenga la aprobación de esta oficina.

La anterior es traducción fiel y completa de la cual se deja copia en esta oficina para su confrontación.

Jaime Armando Garavito Burgos
c.c. N° 19.130.702 de Bogotá
Traductor e Intérprete Oficial según Resolución N° 034 de enero
expedida por el Ministerio de Justicia

BOGDM5 # 55405



APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by GREGORY HARTMANN

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. May 24, 2006

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. 233181

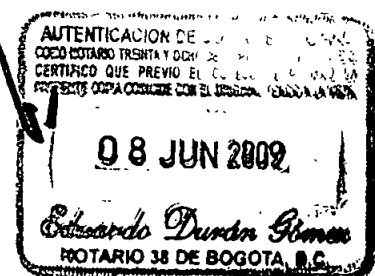
9. Seal/Stamp:

10. Signature:



J. Kenneth Blackwell
J. Kenneth Blackwell
Secretary of State of Ohio

This certification certifies only the authenticity of the signature of the official who signed the document, the capacity in which that official acted, and where appropriate, the identity of the seal or stamp which the document bears. This certification does not imply that the contents of the document(s) are correct, nor that they have the approval of this office.



9430m

I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify the attached Power of Attorney is the original document with the signature of Steven W. Miller. It is complete and the original document.

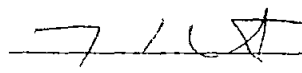
UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

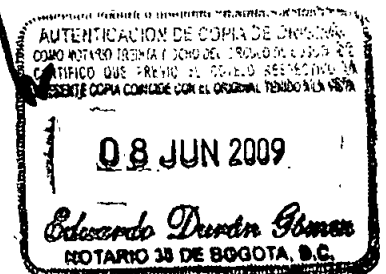
May 1, 20 06

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON }

I, GREGORY HARTMANN Clerk of the Common Pleas Court, the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that DIANE M LANG Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement, proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the file of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my official seal this 17TH day of MAY, 20 06

 **GREGORY HARTMANN**
Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio



9430m

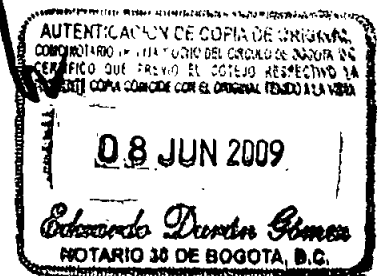
I, Diane M. Lang, a Notary Public in and for the State of Ohio, do certify the attached Power of Attorney is the original document with the signature of Steven W. Miller. It is complete and the original document.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }

May 1, 20 06



Diane M. Lang
DIANE M. LANG
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES DECEMBER 14, 2009



POWER OF ATTORNEY

The undersigned,

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
Name of the Company

domiciled in

**One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati,
Ohio 45202**
Address, city, state, country

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6Th floor, of Bogotá D. C., Colombia, a full and sufficient power of attorney to obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models, industrial designs, integrated circuits, layout-designs and vegetal varieties; the registration of trademarks, denominations of origin, commercial names, trade emblems, slogans and domain names; its renewal, assignments, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Processes of protection to the consumer, unfair competition, oppositions, cancellations, nullity, precautionary injunctions, infringement, granting of licenses, writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights. 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.

I hereby ratify all actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 15 day of May of 2006

Signature of the person issuing the Power

[Handwritten Signature]

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

domiciliada en **One Procter & Gamble Plaza,
Cincinnati, Ohio 45202**

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

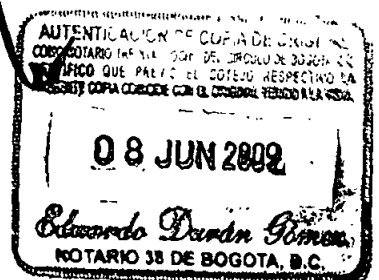
con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, poder especial amplio y suficiente, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades 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, diseños industriales, esquemas de trazado de circuitos integrados y variedades vegetales; el registro de marcas, denominaciones de origen, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales y nombres de dominio; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Los procesos para la protección del consumidor, competencia desleal, oposiciones, cancelaciones, nulidades, medidas cautelares, infracciones, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del caso, desistir, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado hasta el momento en los mismos asuntos, por cualquiera de los mencionados apoderados en representación de ésta sociedad.

Dado y firmado en

A los 15 días del mes de Mayo de 2006

Firma de la persona que firma el Poder



BAKER & MCKENZIE

NOTARIAL CERTIFICATION

CERTIFICACION NOTARIAL

On this 15 day of May 2006, the undersigned Notary

A los 15 días del mes de Mayo de 2006, el suscrito Notario

CERTIFIES

DA FE

1 That Steven W. Miller

1 Que Steven W. Miller

of legal age and domiciled in Ohio, USA
Address, city, state, country

mayor y domiciliado en Ohio, Estados Unidos de América

set his hand on the foregoing document.

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

2 That the grantor is to me personally known and that he/she has legal capacity to execute the instrument.

2. Que conozco al otorgante y que éste tiene capacidad legal para el otorgamiento.

3. That the grantor has executed the foregoing document as

3 Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

Position of the person issuing the Power
Assistant Secretary
of the judicial person Name of the Company

Subsecretario
de la persona jurídica

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
4 That the judicial person Name of the Company
having its home office in THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
One Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio
45202 Address, city, state, country

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY
4 Que la persona jurídica
con sede en

One Procter & Gamble Plaza
Cincinnati, Ohio 45202

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

está legalmente constituida, que tiene existencia legal actual y que el acto para el cual se otorga el poder está comprendido entre los que constituyen su objeto social.

5. That the grantor has in fact the referred to authority and that his/her representation is legal.

5 Que el otorgante tiene efectivamente la representación que ostenta y que ésta es legítima.

6. That I have based certifications 3, 4 and 5 above on the following authentic documents for such purpose exhibited to me and which I mention specifically, giving their dates and their origin or source:

6. Que he basado las certificaciones 3, 4 y 5 anteriores en los siguientes documentos auténticos que al efecto se me exhibieron y que menciono específicamente con expresión de sus fechas y de su origen o procedencia:

(Please indicate here the documents such as the articles of incorporation, by laws or resolution from the Board of Directors and their dates, on which the notary relied to grant the certification) Board resolution dated July 28, 2000

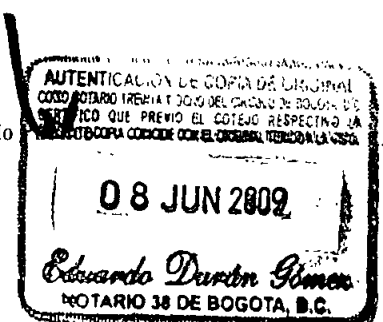
Resolución de la Junta de fecha 28 de julio de 2000

Diane M. King
DIANE M. KING
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
My Commission Expires 12/14/2009

Notary Public



El Notario



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-059834-00000-0000

Fecha: 2009-06-09 16:12:52 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTE Y II Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 110

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Edna Naranjo

Fecha:

May Junio 09/09

APOSTILLA EN CESIÓN DE INVENCION A

THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

Apostilla

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Patricia M. Clancy
3. Quien ejerce funciones de secretario de la corte de acciones civiles
4. Lleva el sello de la corte de acciones civiles, condado Hamilton

CERTIFICADO

5. En Columbus, Ohio 6. El 15 de mayo de 2009.
 7. Por el secretario de estado de Ohio
 - 8 No. A 026329
 9. Gran Sello del secretario Estado de Ohio
 10. Firma ilegible de Jennifer Brunner-
- Secretario de estado de Ohio

La apostilla solo confirma la firma o sello en el documento como auténtica. No significa que el contenido del documento es correcto o que la oficina lo apruebe.

LEGALIZACIÓN NOTARIAL

Estado de Ohio

Condado de Hamilton) ss

Yo, Patricia M. Clancy, Secretaria de la corte de acciones civiles, que es corte de registro para ese condado, con sello legal, por el presente certifica que Joseph C, Campbell, cuyo nombre aparece en la declaración, reconocimiento o evidencia anexo, ejercía, en el momento de legalizarlo, funciones de Notario Público debidamente jurado y autorizado como tal, al momento de tomar tal reconocimiento, evidencia o declaración, residía en tal condado, y como oficial del estado está autorizado a certificarlo y tomar y certificar reconocimiento de escrituras y otros instrumentos escritos que daban registrarse en el estado y que total fe y crédito deben dársele a sus actos oficiales, ; certifico además que conozco la caligrafía del notario público y creo que la firma en el documento adjunto es auténtica. Certifico que en este estado no se requiere registrar o la impresión del sello notarial,

En testimonio de lo anterior firmo el 11 de mayo de 2009.

Firma de Patricia M. Clancy ,

Secretaria de corte de acciones civiles- Nombre del secretario

--


MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

P&G Legal

The Procter & Gamble Company
299 East Sixth St. GO Sycamore Bldg 4 piso
Cincinnati, Ohio 45202- 3216. Joseph Campbell- loc. S4-222.
Tel 513 983- 8561 fax. 513 945- 5252

Co- Raisbeck- 10668 / 20 Ilegible

El 4 de mayo de 2009, Yo, Joseph C. Campbell, notario público del Estado de Ohio, certifico que comparé cuidadosamente los documentos originales con las copias adjuntas y son copias completas, totales y verdaderas de los documentos originales que dicen reproducir.

Estados Unidos de America
Estado de Ohio)ss
Condado de Hamilton firma de Joseph C. Campbell,
notario público del Estado de Ohio
Su cargo vence el 14 enero de 2013.

Sello de Joseph C. Campbell, notario público del Estado de Ohio. Su cargo vence el 1-14-2013

CESIÓN GENERAL GLOBAL

Por cuanto Yo / nosotros, la suscrita inventora por el presente declaro que soy la inventora única / somos los inventores conjuntos y he/ hemos hecho una cierta invención tal como se establece en la solicitud de patente (que incluye diseño industrial y modelos de utilidad) titulada

Composiciones de Dihidrocloruro de Azimilida

(*Compositions of Azimilide Dihydrochloride*),

Casillero de abogado No. 10668P y presentada en la oficina de patentes de los Estados Unidos con el número 60/ 875,051 el 15 de diciembre de 2006 (en adelante el mencionado cesionario queda autorizado a insertar tal número y fecha de presentación cuando se afirme):

Nancy Lee Redman- Furey , dirección 786 Beaver Meadow Road, Smyrna, NY 13464;

Yo/ nosotros hago/ hacemos esta invención establecida en la solicitud de patente mientras estaba empleada/os por, o en otro sentido, bajo la obligación de ceder tal invención a The Procter & Gamble Company o a una de sus afiliadas (que incluye a Procter & Gamble Asia Pacific Ltd; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd Procter & Gamble Technology (Beijing) Co.,Ltd, Procter & Gamble Japan K.K.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd; Procter & Gamble India Ltd; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea; Inc. Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd; Procter & Gamble /Guangzhou) Ltd; P&G Northeast Asia Pte Ltd: Max Factor K.K. P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de México; Procter & Gamble de Venezuela y P&G- Clairol, Inc.) y reconozco que mi obligación en el momento de hacer la invención era la de ceder tal invención a The Procter & Gamble Company o a la afiliada, respectivamente. Conforme a tal obligación y /en el caso de empleada o por obligación con la afiliada) por solicitud de la afiliada,

Yo cedo a The Procter & Gamble Company, a sus representantes legales, sus

Voluntaria
RILEY SUNEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

sucesores y cesionarios, la totalidad del derecho, título e interés (incluyendo el derecho a reivindicar la prioridad de la fecha de presentación de dicha solicitud de patente bajo las convenciones internacionales) sobre tal invención tal como se establece en tal solicitud de patente, y en todas las patentes de los Estados Unidos y en cualquier otro país en los que pueda ser expedida para tal invención, tan total y completamente como si la misma hubiera sido tenida por mi/ nosotros si no se hubiera hecho esta cesión. La totalidad del derecho, título e interés deben otorgarse de forma irrevocable a The Procter & Gamble Company. Además, Yo acepto por solicitud y sin una contraprestación adicional pero sin ningún costo para mi/ nosotros, suscribir o afirmar las solicitudes, y suscribir todos los demás documentos legales que puedan ser necesarios o deseables para otorgar tal usufructo de derechos cedidos a The Procter & Gamble Company, a sus representantes legales, sus sucesores y cesionarios, o como tal Compañía pueda dar instrucciones.

Yo/nosotros solicito/amos al Comisionado de Patentes y marcas comerciales que expida la Patente de Estados Unidos que pueda expedirse para tal invención que se traspasa por el presente tal como se establece en el número serial de solicitud U.S. ____ (en adelante el cesionario mencionado anteriormente queda autorizado a insertar el número serial U.S. cuando deba afirmarlo) a The Procter & Gamble Company, a sus representantes legales, sus sucesores y cesionarios como el único propietario de la totalidad del derecho, título e interés sobre tal patente y la invención y la invención que está cubierta por la misma patente.

La cesión de tal invención entra en vigencia desde la primera de estas fechas: 1) la fecha de suscripción que aparece a continuación, o 2) la fecha de presentación de la primera solicitud de tal patente.

Firma de Nancy Lee Redman- Furey

Fecha: 30 marzo de 2007.

Legalización notarial de firma

Estado de Nueva York
Condado de Chenango) ss

El 30 de marzo de 2007 personalmente compareció ante mí Nancy Lee Redman-Furey, conocida por mí y a quien identifiqué como la persona descrita y quien suscribió el documento anterior, y reconoció haberlo suscrito, para los fines y propósitos allí establecidos.

Firma ilegible de Michael Alishauskas

Sello de Notario público del estado de Nueva York ilegible

Su comisión vence el 6- 30 -2007.

- Suscrito el 27 de julio de 2007.

La siguiente legalización notarial de firma no está diligenciada.

Es traducción conforme con copia para confrontar. Bogotá, Mayo 29- 2009

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

(Convention de la Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: United States of America

This public document

2. has been signed by PATRICIA M. CLANCY

3. acting in the capacity of Clerk of Court of Common Pleas

4. bears the seal/stamp of Court of Common Pleas, Hamilton County

CERTIFIED

5. at Columbus, Ohio

6. May 15, 2009

7. by the Secretary of State of Ohio.

8. No. **A 026329**

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



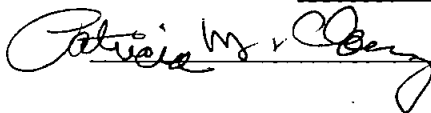
A handwritten signature in cursive script, reading "Jennifer Brunner".

Jennifer Brunner
Secretary of State of Ohio

STATE of OHIO }
COUNTY OF HAMILTON } ss.

I, PATRICIA M. CLANCY Clerk of the Common Pleas Court,
the same being a court of record for aforesaid county, having by law a seal do hereby certify that
JOSEPH C CAMPBELL Esq., whose name is subscribed to the attached certificate was at
the time a NOTARY PUBLIC, duly commissioned and sworn, and at the time of taking said acknowledgement,
proof or affidavit, was residing in said county, and was, as such, an officer of said state, duly authorized by
the laws thereof to take and certify the same, as well as to take and certify the proof and acknowledgement
of deeds and other instruments in writing to be recorded in said state, and that full faith and credit are and
ought to be given to his official acts; and I further certify that I am well acquainted with his handwriting, and
verily believe that the signature to the attached certificate is his genuine signature. I further certify that the
filing of the impression of the notary seal is not required in this state.

IN WITNESS WHEREOF, I have hereunto set my hand and affixed my
official seal this 11TH day of MAY, 2009



PATRICIA M. CLANCY

Clerk of Common Pleas Court, Hamilton County, Ohio



P&G Legal
Guidance & Creativity Solutions

The Procter & Gamble Company
299 East Sixth Street
GO, Sycamore Bldg., 4th Floor
Cincinnati, Ohio 45202-3216

Joseph C. Campbell
Loc: S4-222
(513) 983-8561 phone
(513) 945-5252 e-fax

CO - Raisbeck
10668 / X

On this 4th day of May, 2009, I, Joseph C. Campbell, a
Notary Public in and for the State of Ohio, do certify that I have carefully compared with the
original documents the attached copies thereof. They are complete, full, true and exact copies
of the original documents they purport to reproduce.

UNITED STATES OF AMERICA }
STATE OF OHIO) SS
COUNTY OF HAMILTON }



JOSEPH C. CAMPBELL
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 01/14/2013

Joseph C Campbell
JOSEPH C. CAMPBELL
NOTARY PUBLIC, STATE OF OHIO
MY COMMISSION EXPIRES JANUARY 14, 2013

JOSEPH C. CAMPBELL
Notary Public, State of Ohio
My Commission Expires 01/14/2013



GLOBAL GENERAL ASSIGNMENT

WHEREAS I/we, the undersigned inventor(s) herewith declare that I am the sole inventor/we are the joint inventors and I/we have made a certain invention as set forth in a patent application (including industrial designs and utility models) entitled **Compositions of Azilmitide Dihydrochloride**, Attorney's Docket No. **10668P** and filed in the **United States** Patent Office as Number 60/875,051, on 15 December 2006 (the hereinafter named assignee being authorized to insert said Number and filing date when ascertained):

Nancy Lee Redman-Furey of 786 Beaver Meadow Road, Smyrna, NY 13464;

I/We made said invention set forth in said patent application while employed by, or otherwise under an obligation to assign said invention to The Procter & Gamble Company or one of its Affiliates (including, Procter & Gamble Asia Pacific Ltd.; Procter & Gamble Australia Pty. Ltd.; Procter & Gamble Technology (Beijing) Co., Ltd.; Procter & Gamble Japan K.K.; Procter & Gamble Hong Kong Ltd.; Procter & Gamble India, Ltd.; Procter & Gamble Indonesia; Procter & Gamble Korea, Inc.; Procter & Gamble Malaysia Sdn. Bhd.; Procter & Gamble Philippines, Inc.; Procter & Gamble Taiwan Ltd; Procter & Gamble Manufacturing (Thailand) Ltd.; Procter & Gamble (Guangzhou) Ltd.; P&G Northeast Asia Pte Ltd; Max Factor K.K.; P&G K.K.; Procter & Gamble Asia Pte. Limited; Procter & Gamble de Mexico; Procter & Gamble de Venezuela, and P&G-Clairol, Inc.) and acknowledge my/our obligation at the time the invention was made to assign said invention to The Procter & Gamble Company or the Affiliate, respectively. Pursuant to said obligation and (in the case of employment by or obligation to the Affiliate) at the request of the Affiliate, I/we assign to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, the entire right, title and interest (including the right to claim priority of the filing date of said patent application under international conventions) in said invention as set forth in said patent application, and in all patents of the United States and of any other country which may be issued for said invention, as fully and completely as the same would have been held by me/us had this assignment not been made. The entire right, title and interest shall vest irrevocably in The Procter & Gamble Company. I/We further agree upon request, without additional compensation but at no expense to me/us, to execute or assent to applications, and to execute all other legal documents as may be necessary or desirable to vest the enjoyment of the rights assigned to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors and assigns, or as said Company may direct.

I/We request the Commissioner of Patents and Trademarks to issue any Letters Patent of the United States which may be issued for said invention herein assigned and as set forth in U. S. Application Serial Number _____ (the hereinafter named assignee being authorized to insert said U.S. Serial Number when ascertained) to The Procter & Gamble Company, its legal representatives, successors or assigns, as the sole owner of the entire right, title, and interest in said patent and the invention and the invention covered thereby.

The ASSIGNMENT of said invention is effective as of the earlier of 1) the date of execution shown below or 2) the filing date of the first-filed of said patent application(s).

Nancy Lee Redman-Furey
Nancy Lee Redman-Furey

March 30, 2007 000020
Date

State of New York }

} SS

County of Chenango }

On this 30 day of March, 2007 before me personally appeared Nancy Lee Redman-Furey to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

MICHAEL ALISHAUSKIS
Notary Public, State of New York
Chenango County, No. 4705284
Commission Expires 6/30/2007

Michael Alshauskis
Notary Public

Date

State of }

} SS

County of }

On this _____ day of _____, 200__, before me personally appeared _____, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness

Date

State of }

} SS

County of }

On this _____ day of _____, 200__, before me personally appeared _____, to me known to be the person named in and who executed the above instrument, and acknowledged to me that he executed the same for the uses and purposes therein set forth.

Notary Public/Witness

P2009/170
#169358

2009

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/072190 A2(51) International Patent Classification:
C07D 405/12 (2006.01) A61P 9/06 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)(74) Common Representative: **THE PROCTER & GAM-
BLE COMPANY**; c/o Eileen L. Hughtett, The Procter &
Gamble Company, Winton Hill Business Center, 6250 Cen-
ter Hill Road, Cincinnati, Ohio 45224 (US).(21) International Application Number:
PCT/IB2007/055037(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG,
ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL,
IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK,
LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA,
ZM, ZW.(22) International Filing Date:
11 December 2007 (11.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

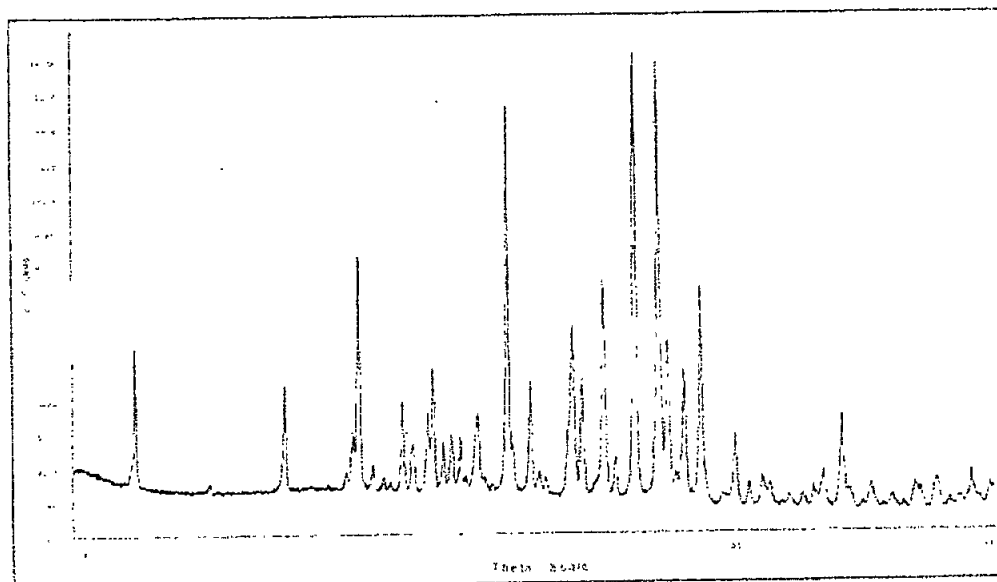
(30) Priority Data:
60/875,051 15 December 2006 (15.12.2006) US(71) Applicant (for all designated States except US): **THE
PROCTER & GAMBLE COMPANY** [US/US]; One
Procter & Gamble Plaza, Cincinnati, Ohio 45202 (US).(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL,
PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **REDMAN-FUREY**,
Nancy, Lee [US/US]; 786 Beaver Meadow Road, Smyrna,
New York 13464 (US).

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOSITIONS OF AZIMILIDE DIHYDROCHLORIDE

(57) Abstract: The present invention is directed to solvates and various polymorphic forms of (E)- 1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-fu-
ranyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4- imidazolidinedione dihydrochloride and pharmaceutical compo-
sitions thereof.

WO 2008/072190 A2



Published:

- without international search report and to be republished
upon receipt of that report

COMPOSITIONS OF AZIMILIDE DIHYDROCHLORIDE

TECHNICAL FIELD

[0001] The present invention relates to solvates and polymorphs of (E)-1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione dihydrochloride and the use of such compositions in pharmaceutical products.

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0002] Azimilide, (E)-1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione dihydrochloride, is a compound useful to treat cardiac arrhythmias. Azimilide, a novel class III antiarrhythmic agent, blocks both the slowly activating and rapidly activating components of the delayed rectifier potassium current, which distinguishes it from conventional potassium channel blockers such as sotalol and dofetilide, which block only rapidly activating components. Azimilide is being developed to prolong the time to recurrence of atrial fibrillation, atrial flutter, and paroxysmal supraventricular tachycardia in patients with and without structural heart disease.

[0003] U.S. Patent 5,462,940 describes the class of compound of 4-oxocyclic ureas, including azimilide, and the pharmaceutically acceptable salts and esters thereof, of the present invention are useful as antiarrhythmic and antifibrillatory agents. U.S. Patents 6,414,151 and 6,420,568 describe processes for making compounds useful in the treatment of various medical disorders; such uses include but are not limited to uses as antifibrillatory and antiarrhythmic agents. The '151 patent teaches high yield synthetic pathways for making 1,3-disubstituted-4-oxocyclic ureas, particularly Amilizide or salts thereof.

[0004] Optimization of the choice of suitable solid state forms to yield useful preparations for the manufacture of a pharmaceutically acceptable composition has not been described. Therefore, there is a need in the art to develop optimized solid state forms of Azimilide, (E)-1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione dihydrochloride.

[0005] The inventors have found that two solvates and an anhydrate form of azimilide are particularly advantageous for the manufacture of pharmaceutically acceptable compositions. The different crystal forms (i.e., "polymorphs") are used to enhance finished pharmaceutical preparations of azimilide.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

[0006] The present invention relates to the hemi-hydrate, anhydrate and isopropanol solvates of the dihydrochloride salts of (E)-1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione.

[0007] In one aspect of the present invention, there is a hemi-hydrate azimilide composition having between about 0.5% and about 2.5% (w/w) of water. In some embodiments, the composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 1. In some embodiments, the composition has a solid-state ^{13}C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ^{13}C NMR spectrum of FIG. 4. In some embodiments, the composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 7. In some embodiments, the composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 10. In some embodiments, the composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 5.95 degrees, about 11.9 degrees, about 14.88 degrees, about 17.66 degrees, about 20.89 degrees and about 26.03 degrees. In some embodiments, the composition has IR absorbance peaks at about 3512 and 3450 wavenumbers. In preferred embodiments, the azimilide composition has between about 0.5% and about 2.5% (w/w) of water and further comprises a pharmaceutically acceptable carrier. There is also a method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising: (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and, (b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 0.5% and about 2.5% (w/w) of water.

[0008] In another aspect of the present invention, there is an anhydrate azimilide composition having between about 0% and about 0.3% (w/w) of residual water. In some embodiments, the composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 2. In some embodiments, the composition has a solid-state

¹³C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ¹³C NMR spectrum of FIG. 5. In some embodiments, the composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 8. In some embodiments, the composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 11. In some embodiments, the composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 4.96 degrees, about 9.25 degrees, about 9.92 degrees, about 14.9 degrees, about 21.17 degrees, and about 24.56 degrees. In preferred embodiments, the azimilide composition has between about 0% and about 0.3% (w/w) of residual water and further comprises a pharmaceutically acceptable carrier. There is also a method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising: (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and, (b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 0% and about 0.3% (w/w) of residual water.

[0009] In another aspect of the present invention, there is an isopropanol solvate azimilide composition having between about 9% and about 11% isopropanol by weight. In some embodiments, the composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 3. In some embodiments, the composition has a solid-state ¹³C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ¹³C NMR spectrum of FIG. 6. In some embodiments, the composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 9. In some embodiments, the composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 12. In some embodiments, the composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 4.33, about 9.51, about 12.8, about 17.16, about 18.5 and about 21.53 degrees. In some embodiments, the composition has IR absorbance peaks at about 3428 and 3390 wavenumbers. In preferred embodiments, the azimilide composition has between about 9% and about 11% isopropanol by weight and further comprises a pharmaceutically acceptable carrier. There is also a method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising: (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and, (b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 9% and about 11% isopropanol by weight.

[0010] The foregoing has outlined rather broadly the features and technical advantages of the present invention in order that the detailed description of the invention that follows may be better understood. Additional features and advantages of the invention will be described hereinafter which form the subject of the claims of the invention. It should be appreciated by those skilled in the art that the conception and specific embodiment disclosed may be readily utilized as a basis for modifying or designing other structures for carrying out the same purposes of the present invention. It should also be realized by those skilled in the art that such equivalent constructions do not depart from the spirit and scope of the invention as set forth in the appended claims. The novel features which are believed to be characteristic of the invention, both as to its organization and method of operation, together with further objects and advantages will be better understood from the following description when considered in connection with the accompanying figures. It is to be expressly understood, however, that each of the figures is provided for the purpose of illustration and description only and is not intended as a definition of the limits of the present invention.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

[0011] For a more complete understanding of the present invention, reference is now made to the following descriptions taken in conjunction with the accompanying drawing, in which:

[0012] FIG. 1 shows a representative X-ray Diffraction Pattern for the hemihydrate of Azimilide.

[0013] FIG. 2 shows a representative X-ray Diffraction Pattern for the anhydrate of Azimilide.

[0014] FIG. 3 shows a representative X-ray Diffraction Pattern for the isopropanol solvate of Azimilide.

[0015] FIG. 4 shows a representative solid-state ^{13}C NMR spectrum for the hemihydrate of Azimilide.

[0016] FIG. 5 shows a representative solid-state ^{13}C NMR spectrum for the anhydrate of Azimilide.

[0017] FIG. 6 shows a representative solid-state ^{13}C NMR spectrum for the isopropanol solvate of Azimilide.

[0018] FIG. 7 shows a representative infrared spectrum for the hemi-hydrate of Azimilide.

[0019] FIG. 8 shows a representative infrared spectrum for the anhydrate of Azimilide.

[0020] FIG. 9 shows a representative infrared spectrum for the isopropanol solvate of Azimilide.

[0021] FIG. 10 shows a representative thermogravimetric analysis curve for the hemi-hydrate of Azimilide.

[0022] FIG. 11 shows a representative thermogravimetric analysis curve for the anhydrate of Azimilide.

[0023] FIG. 12 shows a representative thermogravimetric analysis curve for the isopropanol solvate of Azimilide.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0024] As used herein, "a" or "an" means one or more. Unless otherwise indicated, the singular contains the plural and the plural contains the singular.

[0025] As used herein, "Azimilide" means the dihydrochloride salts of (E)-1-[[[5-(4-chlorophenyl)-2-furanyl]methylene]amino]-3-[4-(4-methyl-1-piperazinyl)butyl]-2,4-imidazolidinedione. These dihydrochloride salts may contain as much as 3% by weight bromide, or calculated another way, up to 10% of the counterions may be hydrobromide.

[0026] Herein are described two solvates, namely the hemi-hydrate and isopropanol solvate, and an anhydrate form of Azimilide. Selection of a pharmaceutically acceptable solid state form with desirable characteristics (e.g., solubility, stability, formulation ease) requires evaluation of many salts and resulting polymorphs (See Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. Edited by P. H. Stahl, C. G. Wermuth

(Wiley-VCH, Zurich, 2002) and Polymorphism in Pharmaceutical Solids. Edited by Harry G. Brittain (Marcell Dekker, New York 1999)).

[0027] Solids exist in either amorphous or crystalline forms. In the case of crystalline forms, molecules are positioned in 3-dimensional lattice sites. When a compound crystallizes from a solution or slurry, it may crystallize with different spatial lattice arrangements, a property referred to as "polymorphism", with the different crystal forms individually being referred to as a "polymorph". Different polymorphic forms of a given substance may differ from each other with respect to one or more physical properties, such as solubility and dissolution rate, true density, crystal shape, compaction behavior, flow properties, and/or solid-state stability.

Crystallization

[0028] Manufacturing scale crystallizations are achieved by manipulating a solution so that the solubility limit for the compound of interest is exceeded. This may be achieved by a variety of methods, e.g., dissolving the compound at a relatively high temperature and then cooling the solution to below the saturation limit. Alternatively, the liquid volume may be reduced by boiling, ambient pressure evaporation, vacuum drying or by some other means. Solubility of the compound of interest may be decreased by the addition of an anti-solvent or a solvent in which the compound exhibits reduced solubility or a mixture of such solvents. Another option may be pH adjustment to reduce solubility. For detailed description on crystallization, please see Crystallization, 3rd edition, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294.

[0029] If salt formation is desired concurrent with crystallization, addition of the appropriate acid or base may result in direct crystallization of the desired salt, if the salt is less soluble in the reaction media than the starting material. Likewise, completion of a synthetic reaction in a medium in which the final desired form is less soluble than the reactants may enable direct crystallization of the final product.

[0030] Optimization of the crystallization may include seeding of the crystallization medium with crystals of the desired form. In addition, many crystallization processes use combinations of the above-described strategies. An example would be the dissolution of the compound of interest in a solvent at high temperature, followed by controlled

addition of an anti-solvent in a volume adequate to bring the system just below the saturation level. At this point, seeds of the desired form may be added, and with the seeds intact, the system is cooled to achieve the crystallization.

Pharmaceutical Formulations and Methods for Use

[0031] This invention also provides methods of treating or preventing cardiac arrhythmias. The salts or polymorphs of the invention are administered to treat or to prevent various cardiovascular diseases, such as cardiac arrhythmias.

[0032] A pharmaceutical composition may comprise: (a) a safe and effective amount of a salt or a polymorph of the invention; and (b) a pharmaceutically-acceptable carrier.

[0033] The term "treatment" is used herein to mean that administration of a compound of the present invention mitigates a disease or a disorder in a host. Thus, the term "treatment" includes, preventing a disorder from occurring in a host, particularly when the host is predisposed to acquiring the disease, but has not yet been diagnosed with the disease; inhibiting the disorder; and/or alleviating or reversing the disorder. Insofar as the methods of the present invention are directed to preventing disorders, it is understood that the term "prevent" does not require that the disease state be completely thwarted. (See Webster's Ninth Collegiate Dictionary.) Rather, as used herein, the term preventing encompasses to the ability of the skilled artisan to identify a population that is susceptible to disorders, such that administration of the compounds of the present invention may occur prior to onset of a disease. The term does not imply that the disease state be completely avoided. The compounds identified by the screening methods of the present invention may be administered in conjunction with other compounds.

[0034] Safety and therapeutic efficacy of compounds identified may be determined by standard procedures using *in vitro* or *in vivo* technologies. Compounds that exhibit sufficient therapeutic indices may be preferred, although compounds with otherwise insufficient therapeutic indices may also be useful. The data obtained from the *in vitro* and *in vivo* toxicological and pharmacological techniques may be used to formulate the range of doses. Effectiveness of a compound may further be assessed either in animal models or in clinical trials of patients.

[0035] A "safe and effective amount" of a compound of the invention is an amount "that is effective to treat cardiac arrhythmias with acceptable side effects (such as toxicity, irritation, or allergic response). The specific "safe and effective amount" will vary with such factors as the particular condition being treated, the physical condition of the patient, the duration of treatment, the nature of concurrent therapy (if any), the specific dosage form to be used, the excipients(s) employed, and the dosage regimen desired for the composition. For example, a safe and effective amount of Azimilide to be administered daily can range from 5-500 mg, preferably 25-250 mg and more preferably 50-175 mg when administered orally.

[0036] As used herein, "pharmaceutically acceptable carrier" is intended to include solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and antifungal agents, isotonic and absorption delaying agents, and the like, compatible with pharmaceutical administration. The use of such media and agents for pharmaceutically active substances is known in the art. Except insofar as any conventional media or agent is incompatible with the compound, such media may be used in the compositions of the invention. Supplementary compounds may also be incorporated into the compositions. A pharmaceutical composition of the invention is formulated to be compatible with its intended route of administration. Examples of routes of administration include parenteral, (e.g., intravenous, intradermal, subcutaneous, intramuscular), oral, inhalation, transdermal (topical), transmucosal, and rectal administration. Solutions or suspensions used for parenteral, intradermal, or subcutaneous application may include the following components: a sterile diluent such as water for injection, saline solution, fixed oils, polyethylene glycols, glycerine, propylene glycol or other synthetic solvents; antibacterial agents such as benzyl alcohol or methyl parabens; antioxidants such as ascorbic acid or sodium bisulfite; chelating agents such as ethylenediaminetetraacetic acid; buffers such as acetates, citrates or phosphates and agents for the adjustment of tonicity such as sodium chloride or dextrose. pH may be adjusted with suitable acids or bases. The parenteral preparation may be enclosed in ampoules, disposable syringes or multiple dose vials made of glass or plastic.

[0037] Pharmaceutical formulations of the present invention comprise an effective amount of a composition of the present invention dissolved and/or dispersed in a pharmaceutically acceptable carrier and/or aqueous or non-aqueous media.

[0038] The phrases pharmaceutically and/or pharmacologically acceptable refer to molecular entities and/or compositions that do not produce an adverse, allergic and/or other untoward reaction when administered to an animal, as appropriate.

[0039] As used herein, pharmaceutically acceptable carrier includes any and/or all solvents, dispersion media, coatings, antibacterial and/or antifungal agents, isotonic and/or absorption delaying agents and/or the like. The use of such media and/or agents for pharmaceutical active substances is well known in the art. Except insofar as any conventional media and/or agent is incompatible with the active ingredient, its use in the therapeutic compositions is contemplated. Supplementary active ingredients can also be incorporated into the compositions. For administration, preparations should meet sterility, pyrogenicity, general safety and/or purity standards as required by Regulatory Agency standards.

[0040] The biological material should be extensively dialyzed to remove undesired small molecular weight molecules and/or lyophilized for more ready formulation into a desired vehicle, where appropriate. The active compounds may generally be formulated for parenteral administration, e.g., formulated for injection via the intravenous, intramuscular, subcutaneous, intralesional, and/or even intraperitoneal routes. The preparation of an aqueous compositions that contain an effective amount of a composition of the present invention as an active component and/or ingredient will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. Typically, such compositions can be prepared as injectables, either as liquid solutions and/or suspensions; solid forms suitable for using to prepare solutions and/or suspensions upon the addition of a liquid prior to injection can also be prepared; and/or the preparations can also be emulsified.

[0041] The pharmaceutical forms suitable for injectable use include sterile aqueous solutions and/or dispersions; formulations including sesame oil, peanut oil and/or aqueous propylene glycol; and/or sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions and/or dispersions. In all cases the form must be sterile and/or must be fluid to the extent that easy syringability exists. It must be stable under the conditions of manufacture and/or storage and/or must be preserved against the contaminating action of microorganisms, such as bacteria and/or fungi.

[0042] Solutions of the compositions of the present invention as free bases and/or pharmacologically acceptable salts can be prepared in water suitably mixed with a surfactant, such as hydroxypropylcellulose. Dispersions can also be prepared in glycerol, liquid polyethylene glycols, and/or mixtures thereof and/or in oils. Under ordinary conditions of storage and/or use, these preparations contain a preservative to prevent the growth of microorganisms.

[0043] The compositions of the present invention can be formulated into a composition in a neutral and/or salt form. Pharmaceutically acceptable salts, include the acid addition salts (formed with the free amino groups of the protein) and/or which are formed with inorganic acids such as, for example, hydrochloric and/or phosphoric acids, and/or such organic acids as acetic, oxalic, tartaric, mandelic, and/or the like. Salts formed with the free carboxyl groups can also be derived from inorganic bases such as, for example; sodium, potassium, ammonium, calcium, and/or ferric hydroxides, and/or such organic bases as isopropylamine, trimethylamine, histidine, procaine and/or the like.

[0044] The carrier can also be a solvent and/or dispersion medium containing, for example, water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and/or liquid polyethylene glycol, and/or the like), suitable mixtures thereof, and/or vegetable oils. The proper fluidity can be maintained, for example, by the use of a coating, such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion and/or by the use of surfactants. The prevention of the action of microorganisms can be brought about by various antibacterial and/or antifungal agents, for example, parabens, chlorobutanol, phenol, sorbic acid, thimerosal, and/or the like. In many cases, it will be preferable to include isotonic agents, for example, sugars and/or sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions can be brought about by the use in the compositions of agents delaying absorption, for example, aluminum monostearate and/or gelatin.

[0045] Sterile injectable solutions are prepared by incorporating the active compounds in the required amount in the appropriate solvent with various of the other ingredients enumerated above, as required, followed by filtered sterilization. Generally, dispersions are prepared by incorporating the various sterilized active ingredients into a sterile vehicle which contains the basic dispersion medium and/or the required other ingredients from those enumerated above. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable

solutions, the preferred methods of preparation are vacuum-drying and/or freeze-drying techniques which yield a powder of the active ingredient plus any additional desired ingredient from a previously sterile-filtered solution thereof. The preparation of more, and/or highly, concentrated solutions for direct injection is also contemplated, where the use of DMSO as solvent is envisioned to result in extremely rapid penetration, delivering high concentrations of the active agents to a small tumor area.

[0046] Upon formulation, solutions will be administered in a manner compatible with the dosage formulation and/or in such amount as is therapeutically effective. The formulations are easily administered in a variety of dosage forms, such as the type of injectable solutions described above, but drug release capsules and/or the like can also be employed.

[0047] For parenteral administration in an aqueous solution, for example, the solution should be suitably buffered if necessary and/or the liquid diluent first rendered isotonic with sufficient saline and/or glucose. These particular aqueous solutions are especially suitable for intravenous, intramuscular, subcutaneous and/or intraperitoneal administration. In this connection, sterile aqueous media which can be employed will be known to those of skill in the art in light of the present disclosure. For example, one dosage could be dissolved in 1 ml of isotonic NaCl solution and/or either added to 1000 ml of hypodermoclysis fluid and/or injected at the proposed site of infusion, (see for example, "Remington's Pharmaceutical Sciences" 15th Edition, pages 1035-1038 and/or 1570-1580). Some variation in dosage will necessarily occur depending on the condition of the subject being treated. The person responsible for administration will, in any event, determine the appropriate dose for the individual subject.

[0048] In addition to the compounds formulated for parenteral administration, such as intravenous and/or intramuscular injection, other pharmaceutically acceptable forms include, e.g., tablets and/or other solids for oral administration; liposomal formulations; time release capsules; and/or any other form currently used, including cremes.

[0049] One may also use nasal solutions and/or sprays, aerosols and/or inhalants in the present invention. Nasal solutions are usually aqueous solutions designed to be administered to the nasal passages in drops and/or sprays. Nasal solutions are prepared so that they are similar in many respects to nasal secretions, so that normal ciliary action is maintained. Thus, the aqueous nasal solutions usually are isotonic and/or slightly buffered to maintain a pH of 5.5

to 6.5. In addition, antimicrobial preservatives, similar to those used in ophthalmic preparations, and/or appropriate drug stabilizers, if required, may be included in the formulation.

[0050] Additional formulations which are suitable for other modes of administration include vaginal suppositories and/or pessaries. A rectal pessary and/or suppository may also be used. Suppositories are solid dosage forms of various weights and/or shapes, usually medicated, for insertion into the rectum, vagina and/or the urethra. After insertion, suppositories soften, melt and/or dissolve in the cavity fluids. In general, for suppositories, traditional binders and/or carriers may include, for example, polyalkylene glycols and/or triglycerides; such suppositories may be formed from mixtures containing the active ingredient in the range of 0.5% to 10%, preferably 1%-2%.

[0051] Oral formulations include such normally employed excipients as, for example, pharmaceutical grades of mannitol, lactose, starch, magnesium stearate, sodium saccharine, cellulose, magnesium carbonate and/or the like. These compositions take the form of solutions, suspensions, tablets, pills, capsules, sustained release formulations and/or powders. In certain defined embodiments, oral pharmaceutical compositions will comprise an inert diluent and/or assimilable edible carrier, and/or they may be enclosed in hard and/or soft shell gelatin capsule, and/or they may be compressed into tablets, and/or they may be incorporated directly with the food of the diet. For oral therapeutic administration, the active compounds may be incorporated with excipients and/or used in the form of ingestible tablets, buccal tables, troches, capsules, elixirs, suspensions, syrups, wafers, and/or the like. Such compositions and/or preparations should contain at least 0.1% of active compound. The percentage of the compositions and/or preparations may, of course, be varied and/or may conveniently be between about 2 to about 75% of the weight of the unit, and/or preferably between 25-60%. The amount of active compounds in such therapeutically useful compositions is such that a suitable dosage will be obtained.

[0052] The tablets, troches, pills, capsules and/or the like may also contain the following: a binder, as gum tragacanth, acacia, cornstarch, and/or gelatin; excipients, such as dicalcium phosphate; a disintegrating agent, such as corn starch, potato starch, alginic acid and/or the like; a lubricant, such as magnesium stearate; and/or a sweetening agent, such as sucrose, lactose and/or saccharin may be added and/or a flavoring agent, such as peppermint, oil of wintergreen, and/or cherry flavoring. When the dosage unit form is a capsule, it may contain,

in addition to materials of the above type, a liquid carrier. Various other materials may be present as coatings and/or to otherwise modify the physical form of the dosage unit. For instance, tablets, pills, and/or capsules may be coated with shellac, sugar and/or both. A syrup of elixir may contain the active compounds sucrose as a sweetening agent methyl and/or propylparabens as preservatives, a dye and/or flavoring, such as cherry and/or orange flavor.

[0053] The examples of pharmaceutical preparations described above are merely illustrative and not exhaustive; the compositions of the present invention are amenable to most common pharmaceutical preparations.

[0054] Pharmaceutical compositions suitable for injectable use include sterile aqueous solutions (where water-soluble) or dispersions and sterile powders for the extemporaneous preparation of sterile injectable solutions or dispersion. For intravenous administration, suitable carriers include saline, Cremophor ELTM (BASF, Parsippany, N.J.) or phosphate buffered saline (PBS). The composition may be sterile and be fluid to the extent that easy syringability exists. It should be stable under the conditions of manufacture and storage and should be preserved against the contaminating action of microorganisms such as bacteria and fungi. The carrier may be a solvent or dispersion medium containing, e.g., water, ethanol, polyol (for example, glycerol, propylene glycol, and polyethylene glycol), and suitable mixtures thereof. The fluidity may be maintained, e.g., by the use of a coating such as lecithin, by the maintenance of the required particle size in the case of dispersion, and by the use of surfactants. Prevention of the microbial growth may be achieved by various antibacterial and antifungal agents, e.g., parabens, chlorobutanol, phenol, ascorbic acid, thimerosal. Isotonic agents may be included, e.g., sugars, polyalcohols such as mannitol, sorbitol, and sodium chloride. Prolonged absorption of the injectable compositions may be achieved by including in the composition an agent that delays absorption, for example, aluminum monostearate and gelatin.

[0055] Sterile injectable solutions may be prepared by incorporating the azimilide in the required amount in an appropriate solvent with one or a combination of ingredients enumerated above followed by filtered sterilization. Dispersion media may be prepared by incorporating the azimilide into a sterile vehicle that may contain a basic dispersion medium and other ingredients. In the case of sterile powders for the preparation of sterile injectable solutions, preferred methods of preparation include vacuum drying and freeze-drying which

yields a powder of the compound plus any additional desired ingredients from a previously sterile-filtered solution thereof.

[0056] Oral compositions may include an inert diluent or an edible carrier. They may be enclosed in gelatin capsules or compressed into tablets. For oral administration, the agent may be contained in enteric forms to survive the stomach, or further coated or mixed for a release in a particular region of the GI tract by known methods. For the purpose of oral therapeutic administration, the compound may be incorporated with excipients and used in the form of tablets, troches, or capsules. Pharmaceutically compatible binding agents, and/or adjuvant materials may be included as part of the composition. The tablets, pills, capsules, troches and the like may contain any of the following ingredients, or compounds of a similar nature: a binder such as microcrystalline cellulose, gum tragacanth or gelatin; an excipient such as starch or lactose, a disintegrating agent such as alginic acid, PrimogelTM, or corn starch; a lubricant such as magnesium stearate; a glidant such as colloidal silicon dioxide; a sweetening agent such as sucrose or saccharin; or a flavoring agent such as peppermint, methyl salicylate, or orange flavoring.

[0057] For administration by inhalation, the compounds may be delivered in the form of an aerosol spray from pressured container or dispenser, which contains a suitable propellant, e.g., a gas such as carbon dioxide, or a nebulizer.

[0058] Systemic administration may also be by transmucosal or transdermal means. For transmucosal or transdermal administration, penetrants appropriate to the barrier to be permeated may be used in the formulation. Such penetrants are generally known in the art, and include, for example, for transmucosal administration, detergents, bile salts, and fusidic acid derivatives. Transmucosal administration may be accomplished using nasal sprays or suppositories. For transdermal administration, the compounds may be formulated into ointments, salves, gels, or creams as generally known in the art.

[0059] The compounds may also be prepared in the form of suppositories (e.g., with conventional suppository bases such as cocoa butter and other glycerides) or retention enemas for rectal delivery.

[0060] In one embodiment, the compounds are prepared with carriers that will protect the compound against rapid elimination from the body, such as a controlled release

a slow addition rate at this step to minimize crystallization due to anti-solvent addition. The solution is then cooled to quickly induce crystallization. Ripen the crystals at approximately 25°C as needed to ensure phase purity of the hemi-hydrate form. Cool to low temperatures prior to isolation if desired. Isolate by filtering and rinsing with a small volume of 90% methanol. Allow the wet cake to dry either at room temperature or with gentle heat (up to 40°C). In some cases, vacuum may be useful to assist in drying.

Example 3: Preparation of anhydrate form of azimilide from hemi-hydrate

[0064] Slurry 1 gram of azimilide hemi-hydrate in at least 100mls of dry methanol. Stir or shake at a temperature within the range of room temperature to 60°C. Purge with a dry environment or protect from water uptake. Allow solids to shake or stir until conversion is complete. A time requirement of hours to days is necessary depending upon starting particle size and temperature. If conversion is not complete within 2-3 weeks, check the methanol source to confirm that is dry. If necessary, filter partly converted solids and re-suspend in a fresh aliquot of dry methanol. Upon complete conversion, filter. Dry using gentle heat up to 60°C with or without vacuum.

Example 4: Preparation of anhydrate form of azimilide

[0065] Heat 1.7 grams (anhydrous basis) of azimilide and 5.1 mls water until azimilide dissolves. A suggested target temperature for heating to dissolution is 60-80°C. Upon dissolution, an option exists to hot filter the solution may to remove insoluble impurities. Add 26 mls methanol and maintain a temperature of 60°C. Ripen the crystals at approximately 60°C as needed to ensure phase purity of the anhydrate form. Isolate by filtering hot and rinsing with a small volume of methanol. Allow the wet cake to dry either at room temperature or with gentle heat (up to 60°C). In some cases, vacuum may be useful to assist in drying.

Example 5: Preparation of anhydrate form of azimilide from isopropanol solvate

[0066] Expose the isopropanol form of Azimilide to 85% relative humidity, 20-25°C. Allow the material to remain in 85%RH conditions until converted to the anhydrate phase. If conversion is not complete within 48 hours, consider options for increasing the humidity exposure throughout the sample bed and for removal of the isopropanol as it outgases from the converting solvate.

Example 6: Preparation of isopropanol solvate from hemi-hydrate

[0067] Shake or stir 4 grams of the hemi-hydrate form of azimilide in 50 mls of dry isopropanol at approximately 60°C until the solids convert to the isopropanol solvate form. Use hemi-hydrate as the starting material and not anhydrate. Depending upon the starting material, actual temperature and agitation the conversion may require several days or weeks.

Example 7: Analyses of the polymorphs

[0068] Various polymorphs that may be obtained using the methods described above may be further characterized using the techniques described below.

[0069] Moisture contents observed for carefully prepared hemi-hydrate typically range from 1% to 2% with 1.4-1.8% most commonly observed. Theoretical water content for the hemi-hydrate is 1.67%. The hemi-hydrate may dry to lower water contents and still maintain the spectroscopy and XRD signatures of the fully hydrated material. Residual water content observed for the anhydrate ranged from none detected to about 0.3%. Isopropanol contents for the isopropanol solvate typically range from 8% to 12% with 9.5-10.5% most commonly observed. The theoretical solvent content for a mono isopropanol solvate is 10.2%.

[0070] X-ray Diffraction analysis: X-ray powder diffraction is performed on the samples using a Bruker D5000 X-Ray diffractometer. The D5000 is equipped with a 2.2 kW Cu anode X-ray tube, an Anton Parr TTK-1 low temperature stage, and high speed position sensitive detector (PSD). Cu K radiation ($\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$) is used to obtain powder patterns. A dual foil, nickel filter is placed in the receiving path of the X-Rays to remove the K β -radiation. Material is mounted and analyzed on a front loading sample holder. Scans are performed over the range of 3.5-40 2θ , at a 0.02 step size for 0.2 seconds per step. X-ray diffraction patterns for the hemi-hydrate, the anhydrous salt, and the isopropyl alcohol solvate are provided in FIGS. 1, 2, and 3, respectively.

[0071] Solid-state Nuclear Magnetic Resonance (SSNMR) analysis: All data are recorded on a Varian 300 Unity Inova spectrometer equipped with a 7 mm CPMAS probe spinning at 5 kHz. The ^{13}C spectra are recorded with the cross-polarization magic angle spinning (CP/MAS) TOSS (Total Suppression of Spinning Sideband) experiment. The samples are not ground but packed directly into 7 mm silicon nitride rotors. ^{13}C NMR spectra for the

hemi-hydrate, the anhydrous salt, and the isopropyl alcohol solvate are provided in FIGS. 4, 5, and 6, respectively.

[0072] Infrared (IR) analysis: The samples are analyzed using a BioRad FTS-3000 FTIR spectrometer. The instrument parameters include a $4,000\text{ cm}^{-1}$ to 1350 cm^{-1} range using an instrument resolution of 4 cm^{-1} with 16 scans. A fluorolube mull was prepared for each sample and placed in a KBr disc for analysis. A background of the clean KBr disc was recorded prior to sample collection. Infrared spectra for the hemi-hydrate, the anhydrous salt, and the isopropyl alcohol solvate are provided in FIGS. 7, 8, and 9, respectively.

[0073] Thermogravimetric Analysis (TGA) determined solvation level. A Perkin-Elmer TGA-7 is used to generate water and solvent assays. Samples (5-12 mg) are run under dry nitrogen in open aluminum sample pans at a scan rate of $5^{\circ}\text{C}/\text{minute}$. TGA curves for the hemi-hydrate, the anhydrous salt, and the isopropyl alcohol solvate are provided in FIGS. 10, 11, and 12, respectively.

Example 8: Characteristics of various salt solvates

Hemi-hydrate

[0074] In the solvent systems evaluated, the hemi-hydrate yielded particle sizes and shapes better suited to chemical process filtration and rinsing than did the anhydrate and IPA solvate forms. Large, plate-like crystals are typically obtained from the hemi-hydrate whereas the other two forms yielded smaller needles, rods or very narrow elongated plates that packed more tightly upon processing making filtration and flow more difficult.

[0075] The apparent water solubility of the hemi-hydrate is approximately 170 mg/ml at room temperature, providing a higher solubility and more rapid dissolution rate than that observed for the anhydrate form (160 mg/ml).

[0076] The water content of the hemi-hydrate is stable over a room temperature relative humidity range of 12% to 85% RH but may be dried from the compound under desiccation. The water content stability of the hemi-hydrate over this range of RH makes it particularly suitable for incorporation into solid dosage forms directly as a powder since the weight basis of the active substance does not change in varying humidity conditions. Upon

extreme drying, the hemi-hydrate crystals fracture. Thus for this form, drying may be used as a non-mechanical means to reduce particle size.

Anhydrate

[0077] The anhydrate, because it does not contain water may provide advantages over the hemi-hydrate in formulations that are particularly water sensitive. While not as soluble as the hemi-hydrate, it is still freely soluble as per the USP definition of solubility (160 mg/ml). The anhydrate is not hygroscopic, exhibiting no evidence of water uptake at room temperature, under 85% relative humidity for up to 4 weeks.

Isopropanol solvate

[0078] The isopropanol solvate provides the highest apparent water solubility of the three forms at 220 mg/ml, providing an advantage when very rapid dissolution or high solubility are desired. Unlike the anhydrate and hemi-hydrate, the isopropanol solvate is not stable upon exposure to humidity and at 85% relative humidity converts to the anhydrate form within days to weeks.

[0079] Collectively, the availability of three different solid state forms of Azimilide provides an advantage to the process chemist attempting to purify via crystallization. Each of the forms is isolated from distinctly different solvent systems. Impurities can be expected to exhibit differing solubility within these systems. Also, the various crystal forms are expected to exhibit differing propensity for co-crystallization with impurities. The availability of three distinct solid state forms provides the process chemist with the option of choosing to isolate from the form most able to exclude an impurity of concern. Also, the availability of three different solid state forms of Azimilide provides an advantage to the product formulator who can select for the most suitable physical handling properties consistent with the manufacturing process.

Example 9: Azimilide Dihydrochloride Film-Coated Tablets

[0080] Tablets containing 75 mg and 125 mg of Azimilide are prepared as follows:

Ingredient	Unit Quantity (mg/tablet)	Unit Quantity (mg/tablet)
Core Tablet	75 mg	125 mg
Azimilide dihydrochloride	75.0	125.0
Lactose monohydrate NF	359.2	319.1
Microcrystalline cellulose NF	133.7	118.7
Crospovidone NF	18.0	18.0
Talc NF	7.5	12.0
Magnesium stearate NF	6.6	6.6
Colloidal silicon dioxide NF	0.0	0.6
Subtotal	600 mg	600 mg
Film Coating		
Dri-Klear	14.18	14.2
Chroma-Tone White (DDB-7536W)	3.82	3.65
Ferric oxide red, NF		0.175
Subtotal	18 mg	18 mg

Target Total Tablet Weight = 618 mg

[0081] Except as otherwise noted, all amounts including quantities, percentages, portions, and proportions, are understood to be modified by the word "about", and amounts are not intended to indicate significant digits.

[0082] Except as otherwise noted, the articles "a", "an", and "the" mean "one or more".

[0083] All documents cited in the Detailed Description of the Invention are, in relevant part, incorporated herein by reference; the citation of any document is not to be construed as an admission that it is prior art with respect to the present invention. To the extent that any meaning or definition of a term in this written document conflicts with any meaning or definition of the term in a document incorporated by reference, the meaning or definition assigned to the term in this written document shall govern.

[0084] While particular embodiments of the present invention have been illustrated and described, it would be obvious to those skilled in the art that various other changes and modifications may be made without departing from the spirit and scope of the invention. It is therefore intended to cover in the appended claims all such changes and modifications that are within the scope of this invention.

[0085] Although the present invention and its advantages have been described in detail, it should be understood that various changes, substitutions and alterations can be made herein without departing from the spirit and scope of the invention as defined by the appended claims. Moreover, the scope of the present application is not intended to be limited to the particular embodiments of the composition of matter, and methods described in the specification. As one of ordinary skill in the art will readily appreciate from the disclosure of the present invention, compositions of matter, methods, or steps, presently existing or later to be developed that perform substantially the same function or achieve substantially the same result as the corresponding embodiments described herein may be utilized according to the present invention. Accordingly, the appended claims are intended to include within their scope such processes, compositions of matter, methods, or steps.

What is claimed is:

1. An azimilide composition having between about 0.5% and about 2.5% (w/w) of water.
2. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 1.
3. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has a solid-state ^{13}C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ^{13}C NMR spectrum of FIG. 4.
4. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 7.
5. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 10.
6. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 5.95 degrees, about 11.9 degrees, about 14.88 degrees, about 17.66 degrees, about 20.89 degrees and about 26.03 degrees.
7. The azimilide composition of claim 1, wherein said composition has IR absorbance peaks at about 3512 and 3450 wavenumbers.
8. The azimilide composition of claim 1, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.
9. A method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising:
 - (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and,

(b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 0.5% and about 2.5% (w/w) of water.

10. An azimilide composition having between about 0% and about 0.3% (w/w) of residual water.
11. The azimilide composition of claim 10, wherein said composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 2.
12. The azimilide composition of claim 10, wherein said composition has a solid-state ^{13}C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ^{13}C NMR spectrum of FIG. 5.
13. The azimilide composition of claim 10, wherein said composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 8.
14. The azimilide composition of claim 10, wherein said composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 11.
15. The azimilide composition of claim 10, wherein said composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 4.96 degrees, about 9.25 degrees, about 9.92 degrees, about 14.9 degrees, about 21.17 degrees, and about 24.56 degrees.
16. The azimilide composition of claim 10, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.
17. A method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising:
 - (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and,
 - (b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 0% and about 0.3% (w/w) of residual water.

18. An azimilide composition having between about 9% and about 11% isopropanol by weight.
19. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has an X-ray diffraction pattern characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 3.
20. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has a solid-state ^{13}C NMR spectrum characterized substantially in accordance with the solid-state ^{13}C NMR spectrum of FIG. 6.
21. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has an infrared spectrum characterized substantially in accordance with the infrared spectrum of FIG. 9.
22. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has a thermogravimetric analysis curve characterized substantially in accordance with the pattern of FIG. 12.
23. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has X-ray diffraction peaks at 2 theta values of about 4.33, about 9.51, about 12.8, about 17.16, about 18.5 and about 21.53 degrees.
24. The azimilide composition of claim 18, wherein said composition has IR absorbance peaks at about 3428 and 3390 wavenumbers.
25. The azimilide composition of claim of claim 18, further comprising a pharmaceutically acceptable carrier.
26. A method of treating or preventing cardiac arrhythmias in a human or other animal in need of such treatment, comprising:
 - (a) identifying a human or other animal in need of treating or preventing an infectious disorder; and,
 - (b) administering to the human or other animal an effective amount of an azimilide composition having between about 9% and about 11% isopropanol by weight.

1/12

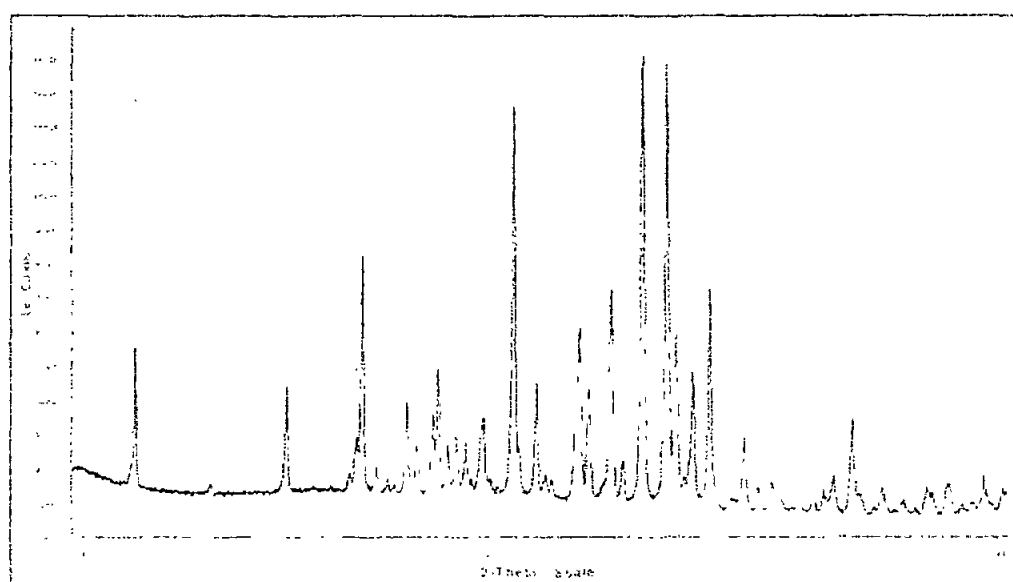


FIG. 1

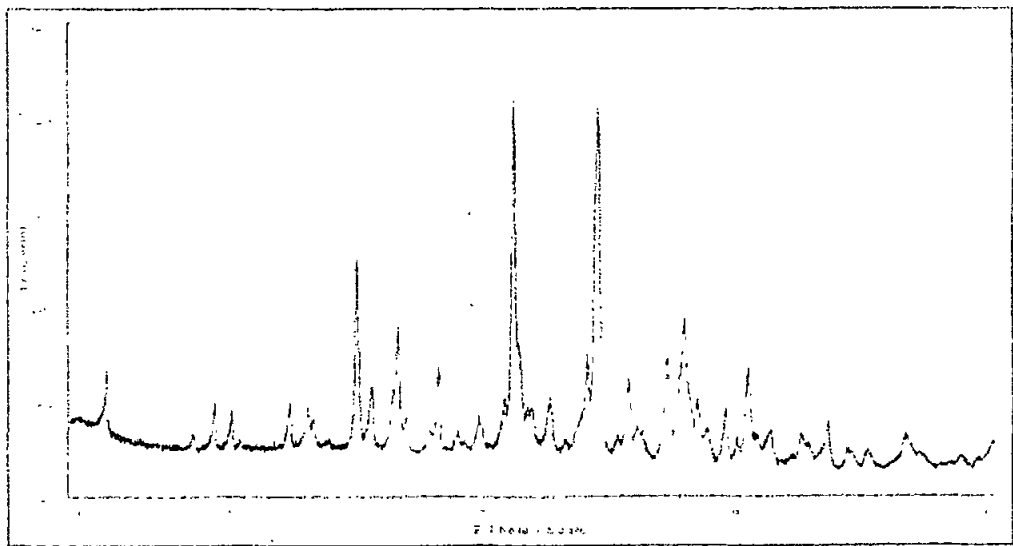


FIG. 2

3/12

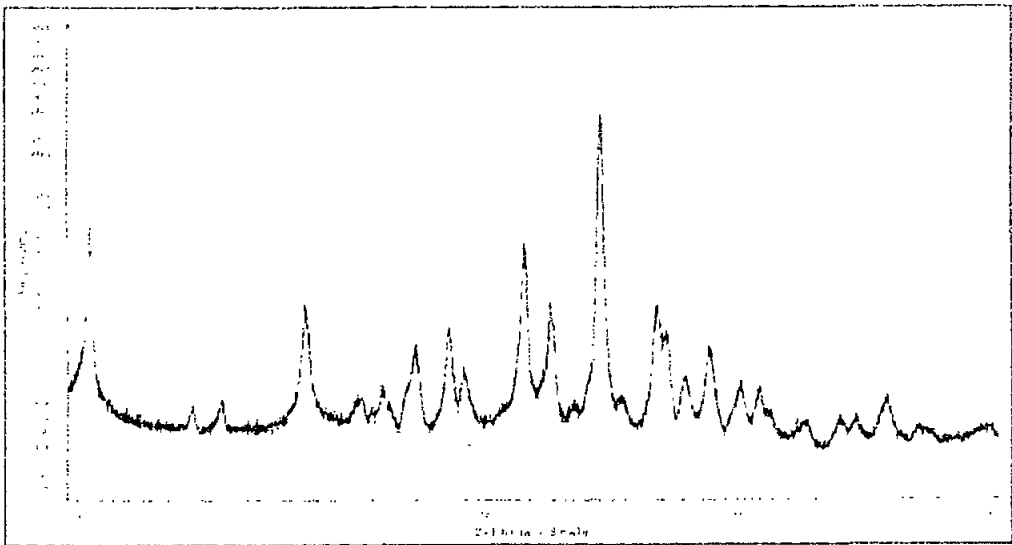


FIG. 3

4/12

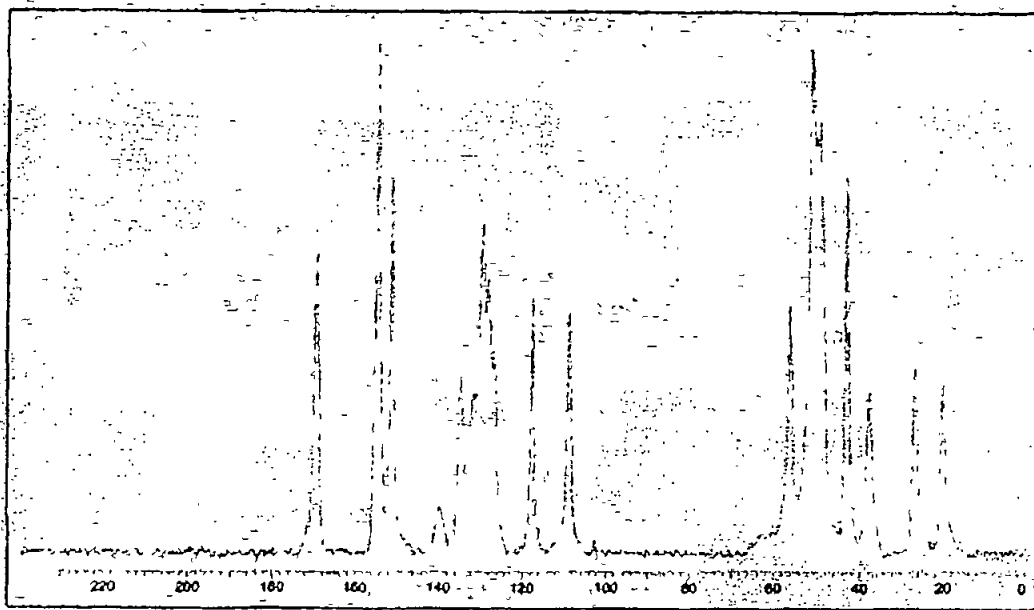


FIG. 4

5/12

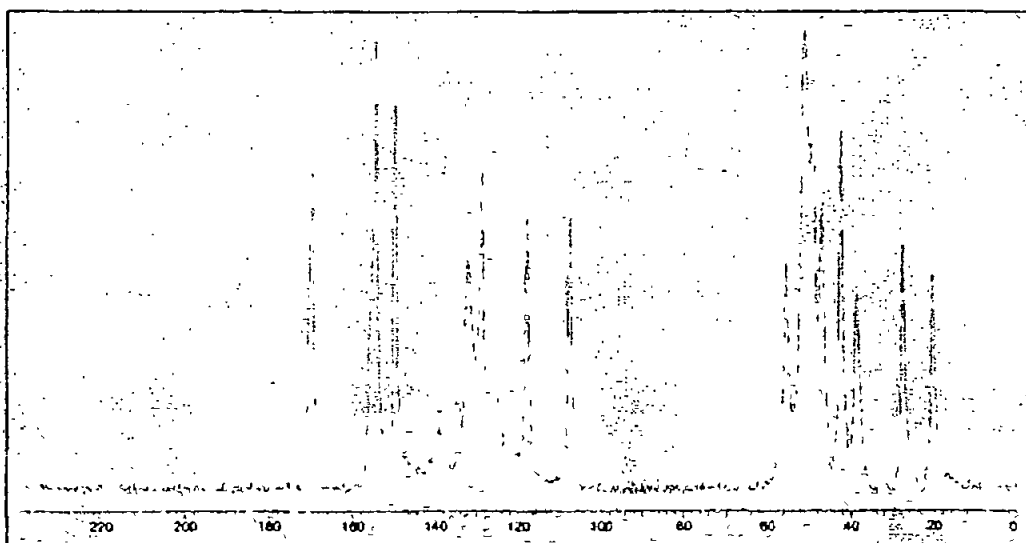


FIG. 5

6/12

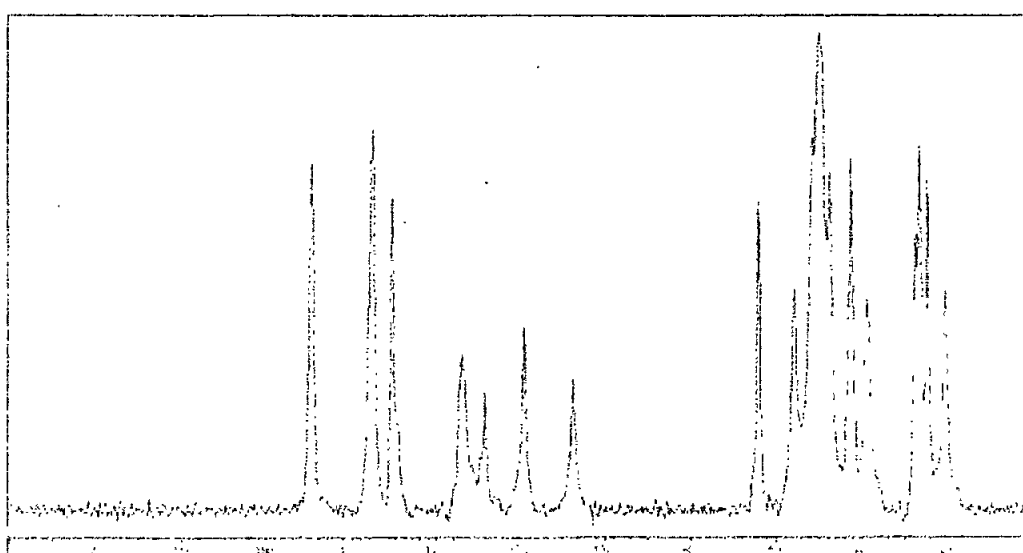


FIG. 6

7/12

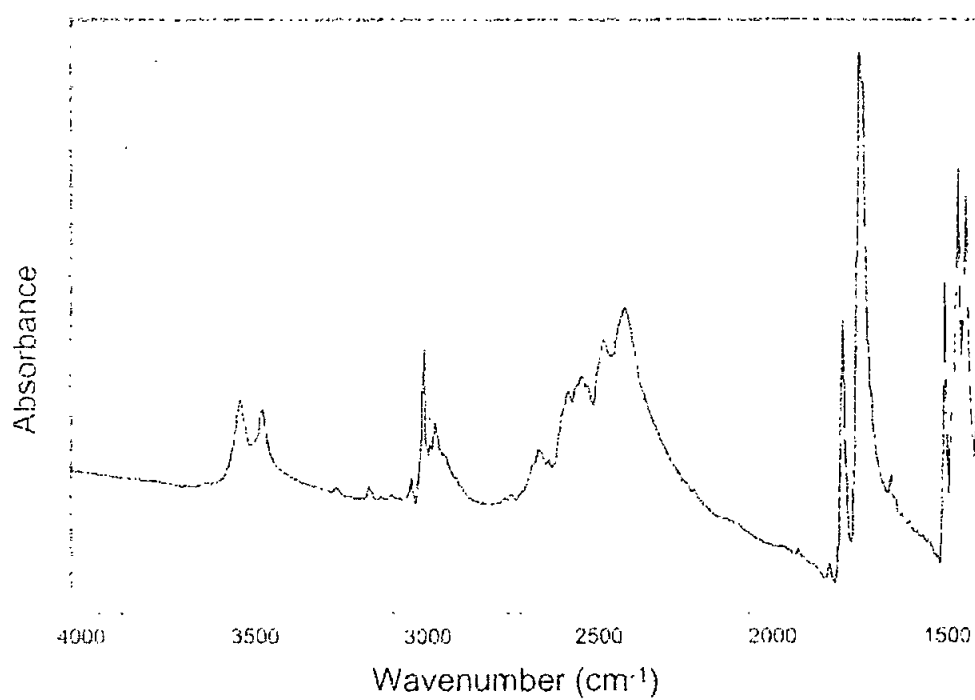


FIG. 7

8/12

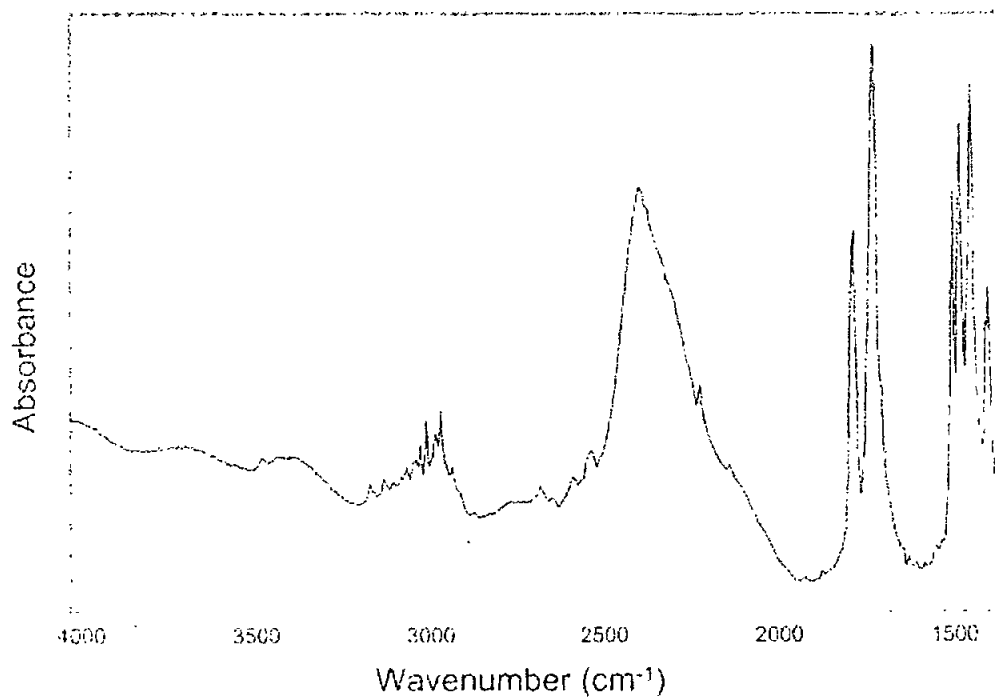


FIG. 8

9/12

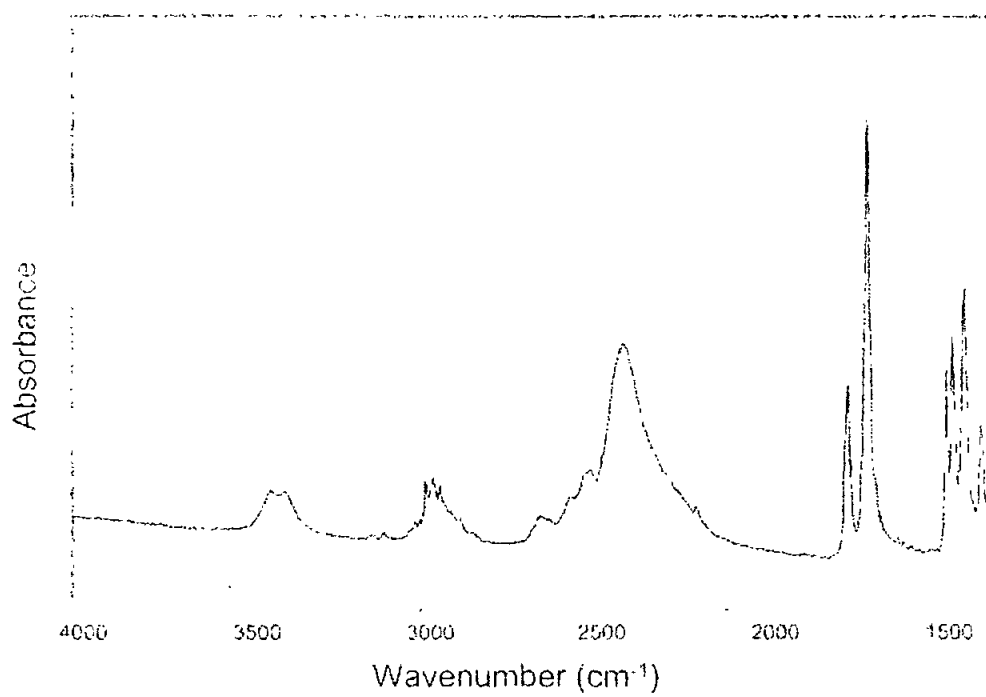


FIG. 9

10/12

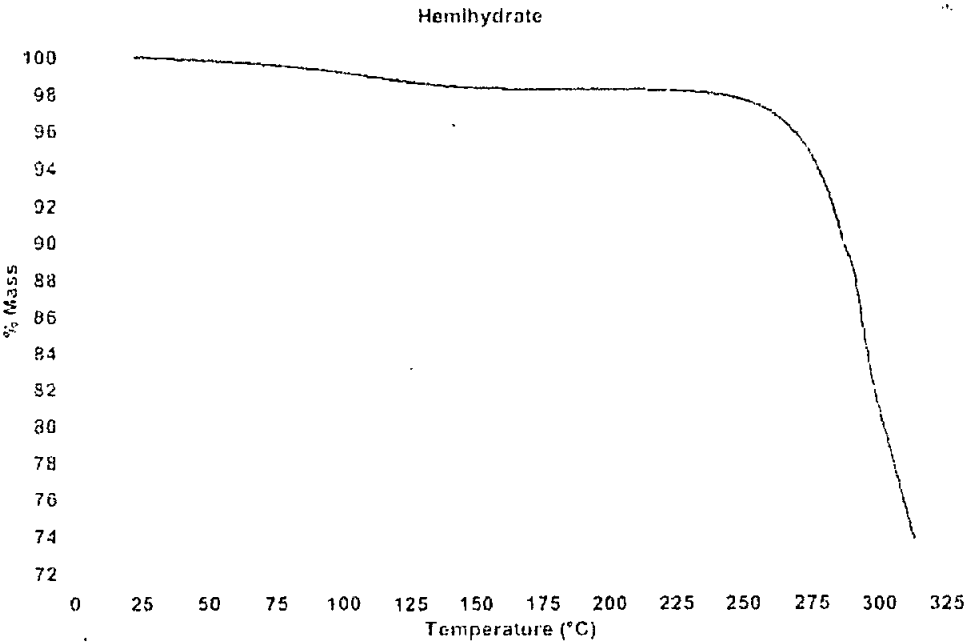


FIG. 10

11/12

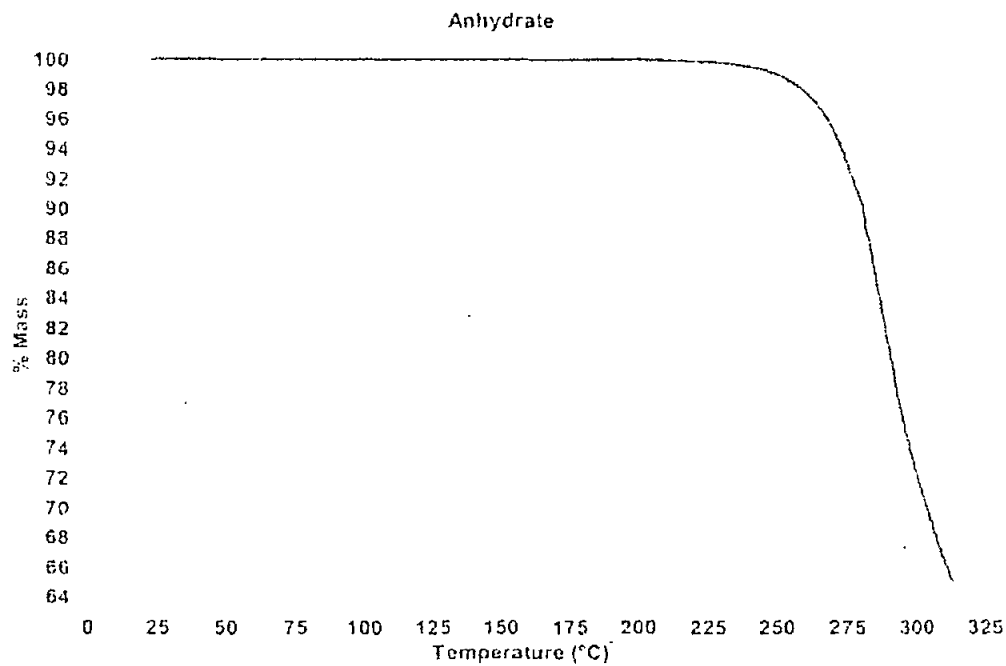


FIG. 11

12/12

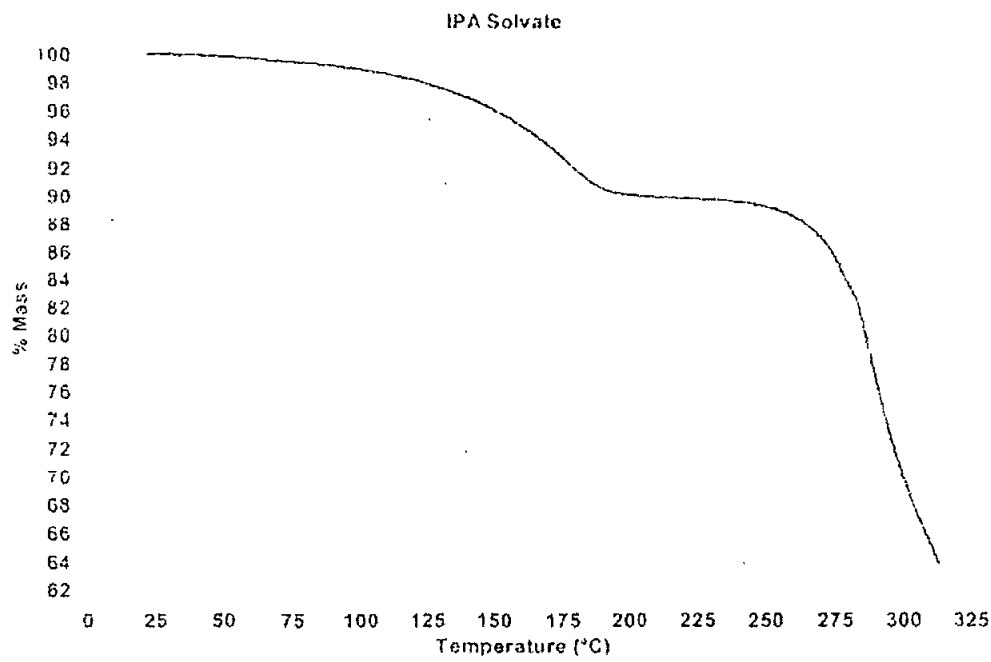


FIG. 12

COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA

CAMPO TÉCNICO

5 La presente invención se refiere a solvatos y polimorfos de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona y el uso de tales composiciones en productos farmacéuticos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

10

Azimilida, diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona, es un compuesto útil para tratar las arritmias cardíacas. La azimilida, un nuevo agente antiarrítmico clase III, bloquea tanto los componentes de activación lenta como de
15 activación rápida de la corriente rectificadora retardada de potasio, la cual la distingue de los bloqueadores de los canales de potasio convencionales tales como sotalol y dofetilida, que bloquean solamente los componentes de activación rápida. La azimilida está siendo desarrollada para prolongar el tiempo hasta la recurrencia de la fibrilación atrial, la palpitación atrial, y taquicardia supraventricular paroxística en pacientes con o sin
20 enfermedad cardíaca estructural.

La patente de los EE.UU. núm. 5,462,940 describe la clase de compuestos de ureas 4-oxocíclicas, incluso azimilida, y las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables de éstos, de la presente invención, son útiles como agentes antiarrítmicos y antifibrilatorios. Las patentes de los EE.UU. núms. 6,414,151 y 6,420,568 describen

procesos para fabricar compuestos útiles en el tratamiento de diversos trastornos médicos; estos usos incluyen, pero no se limitan a, agentes antiarrítmicos y antifibrilatorios. La patente '151 describe rutas sintéticas de alta producción para producir ureas 1,3-disustituídas 4-oxocíclicas, particularmente amilizada o las sales de ésta.

5 No ha sido descrita la optimización de la elección de formas en estado sólido adecuadas para producir preparaciones útiles para la fabricación de una composición farmacéuticamente aceptable. Por ello, existe la necesidad en la industria de desarrollar formas en estado sólido optimizadas de azimilida, diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-

10 imidazolidinadiona.

Los inventores han descubierto que dos solvatos y una forma de anhidrato de azimilida son particularmente ventajosos para la fabricación de composiciones farmacéuticamente aceptables. Las diferentes formas cristalinas (es decir, polimorfos) se utilizan para mejorar las preparaciones farmacéuticas terminadas de azimilida.

15

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al hemihidrato, anhidrato y solvatos de isopropanol de las sales de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-
20 furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona.

En un aspecto de la presente invención, hay una composición de hemihidrato de azimilida que tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua. En algunas modalidades, la composición tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura

1. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el espectro de RMN de C^{13} en estado sólido de la Figura 4. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura 7. En algunas modalidades, la composición tiene una curva de análisis termogravimétrico caracterizada, prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura 10. En algunas modalidades, la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de aproximadamente 5,95 grados, aproximadamente 11,9 grados, aproximadamente 14,88 grados, aproximadamente 17,66 grados, aproximadamente 20,89 grados y aproximadamente 26,03 grados. En algunas modalidades, la composición tiene picos de absorbancia infrarroja en números de onda de aproximadamente 3512 y 3450. En modalidades preferidas, la composición de azimilida tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua y comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. También hay un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro animal que necesita tal tratamiento, que comprende: (a) Identificar un humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y, (b) administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua.

En otro aspecto de la presente invención, hay una composición de anhídrido de azimilida que tiene de aproximadamente 0 % a aproximadamente 0,3 % (peso/peso) de agua residual. En algunas modalidades, la composición tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura 2. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido

caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el espectro de RMN de C^{13} en estado sólido de la Figura 5. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura 8. En algunas modalidades, la composición tiene una curva de análisis termogravimétrico caracterizado, 5 prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura 11. En algunas modalidades, la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de aproximadamente 4,96 grados, aproximadamente 9,25 grados, aproximadamente 9,92 grados, aproximadamente 14,9 grados, aproximadamente 21,17 grados, y aproximadamente 24,56 grados. En modalidades preferidas, la composición de azimilida tiene de aproximadamente 0 % a 10 aproximadamente 0,3 % (peso/peso) de agua residual y comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. También hay un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro animal que necesita tal tratamiento, que comprende: (a) Identificar un humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y, (b) administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una 15 composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0 % a aproximadamente 0,3 % (peso/peso) de agua residual.

En otro aspecto de la presente invención, hay una composición de solvato de isopropanol de azimilida que tiene de aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % de isopropanol en peso. En algunas modalidades, la composición tiene un patrón de 20 difracción de rayos X caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura 3. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el espectro de RMN de C^{13} en estado sólido de la Figura 6. En algunas modalidades, la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura

9. En algunas modalidades, la composición tiene una curva de análisis termogravimétrico
caracterizado, prácticamente, de acuerdo con el patrón de la Figura 12. En algunas
modalidades, la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de
aproximadamente 4,33, aproximadamente 9,51, aproximadamente 12,8,
5 aproximadamente 17,16, aproximadamente 18,5 a aproximadamente 21,53 grados. En
algunas modalidades, la composición tiene picos de absorbancia infrarroja en números de
onda de aproximadamente 3428 y 3390. En modalidades preferidas, la composición de
azimilida tiene de aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % de isopropanol en
peso y comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. También hay un
10 método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro
animal que necesita tal tratamiento, que comprende: (a) Identificar un humano u otro
animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y, (b)
administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una composición de azimilida
que tiene de aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % de isopropanol en peso.

15 Lo anterior esboza en líneas generales las características y ventajas
técnicas de la presente invención, para que la siguiente descripción detallada de la
invención pueda ser mejor comprendida. De aquí en adelante se describen las
características y ventajas adicionales de la invención, que forman el tema de las
reivindicaciones de la invención. Los experimentados en la industria comprenderán que
20 el concepto y la modalidad específica divulgada pueden utilizarse fácilmente como base
para modificar o diseñar otras estructuras para realizar los mismos propósitos de la
presente invención. Los experimentados en la industria también apreciarán que tales
construcciones equivalentes no se apartan del espíritu y alcance de la invención
conforme a lo dispuesto en las reivindicaciones adjuntas. Los nuevos atributos que se

cree que son característicos de la invención, tanto en cuanto a su organización como su método para funcionamiento, junto con otros objetivos y ventajas, se comprenderán mejor de la siguiente descripción cuando se consideran con relación a los dibujos adjuntos. Sin embargo, se debe comprender expresamente que cada una de las figuras se proporciona sólo para fines de ilustración y descripción, y no pretenden ser una definición de los límites de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

10 Para una comprensión más completa de la presente invención, se hace referencia ahora a las siguientes descripciones tomadas conjuntamente con el dibujo adjunto, en que:

La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X representativo del hemihidrato de azimilida.

La Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X representativo para el anhidrato de azimilida.

La Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X representativo para el solvato de isopropanol de azimilida.

La Figura 4 muestra un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido
representativo para el hemihidrato de azimilida.

La Figura 5 muestra un 'espectro de RMN de C^{13} en estado sólido representativo para el anhidrato de azimilida.

La Figura 6 muestra un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido representativo para el solvato de isopropanol de azimilida.

La Figura 7 muestra un espectro infrarrojo representativo para el hemihidrato de azimilida.

La Figura 8 muestra un espectro infrarrojo representativo del anhidrato de azimilida.

5 La Figura 9 muestra un espectro infrarrojo representativo del solvato de isopropanol de azimilida.

La Figura 10 muestra una curva de análisis termogravimétrico representativa del hemihidrato de azimilida.

La Figura 11 muestra una curva de análisis termogravimétrico
10 representativa del anhidrato de azimilida.

La Figura 12 muestra una curva de análisis termogravimétrico representativa del solvato de isopropanol de azimilida.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Como se utiliza A menos que se indique de cualquier otra forma, el singular contiene el plural en la presente, “un” o “unos” significa uno o más. A menos que se indique de cualquier otra forma, el singular contiene el plural y el plural contiene el singular.

Como se utiliza en la presente, “azimilida” se refiere a las sales de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona. Estas sales de diclorhidrato pueden contener tanto como 3 % en peso de bromuro, o calculado de otra forma, hasta 10 % de los contraiones pueden ser bromhidrato:

En la presente se describen dos solvatos, específicamente el hemihidrato y el solvato de isopropanol, y una forma de anhidrato de azimilida. La selección de una forma en estado sólido farmacéuticamente aceptable con características deseables (p. ej., solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación) requiere la evaluación de muchas sales y polimorfos resultantes (Véase Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use (Manual de sales farmacéuticas, propiedades, selección y uso), editado por P. H. Stahl, C. G. Wermuth (Wiley-VCH, Zurich, 2002) y Polymorphism in Pharmaceutical Solids (Polimorfismo en sólidos farmacéuticos), editado por Harry G. Brittain (Marcell Dekker, New York 1999)).

Los sólidos existen en sus formas amorfas o cristalinas. En el caso de las formas cristalinas, las moléculas están dispuestas en los sitios de una red tridimensional. Cuando un compuesto se cristaliza desde una solución o lechada, puede cristalizarse con

diferentes configuraciones reticulares del espacio, una propiedad denominada "polimorfismo", las diferentes formas cristalinas se denominan individualmente como un "polimorfo". Las diferentes formas polimórficas de una sustancia determinada pueden diferenciarse una de la otra con respecto a una o más propiedades físicas, tales como la

5 velocidad de solubilidad y disolución, la densidad aparente, forma cristalina, comportamiento de compactación, propiedades de flujo, y/o estabilidad en estado sólido.

Cristalización

Las cristalizaciones fabricadas a escala industrial se obtienen manipulando una solución de tal manera que se excede el límite de solubilidad del compuesto de

10 interés. Esto puede realizarse mediante una diversidad de métodos, por ejemplo, disolviendo el compuesto a una temperatura relativamente alta y luego enfriando la solución a un nivel por debajo del límite de saturación. Como alternativa, el volumen de líquido se puede reducir mediante ebullición, evaporación a presión ambiental, secado por vacío o por otros medios. La solubilidad del compuesto de la invención puede reducirse

15 mediante la adición de un antisolvente o un solvente en el cual el compuesto exhibe una menor solubilidad o una mezcla de tales solventes. Otra opción puede ser el ajuste del pH para reducir la solubilidad. Para ver una descripción detallada sobre la cristalización, véase Crystallization (Cristalización), 3^{ra} edición, J W Mullens, Butterworth-Heinemann Ltd, 1993, ISBN 0750611294.

20 Si se desea la formación de sal al mismo tiempo que la cristalización, la adición del ácido o base adecuado puede resultar en la cristalización directa de la sal deseada, si la sal es menos soluble en los medios de reacción que la materia prima. De igual manera, al completar una reacción sintética en un medio en el cual la forma final deseada es

menos soluble que los reactantes se puede producir la cristalización directa del producto final.

La optimización de la cristalización puede incluir la siembra del medio de cristalización con cristales de la forma deseada. Además, en muchos procesos de cristalización se utilizan combinaciones de las estrategias mencionadas anteriormente. Un ejemplo sería la disolución del compuesto de la invención en un solvente a alta temperatura, seguido por la adición controlada de un antisolvente en un volumen adecuado para llevar el sistema justo por debajo del nivel de saturación. En este punto, pueden añadirse semillas de la forma deseada, y con las semillas intactas, el sistema se enfría para alcanzar la cristalización.

Formulaciones farmacéuticas y métodos de uso

Esta invención también proporciona métodos para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas. Las sales o los polimorfos de la invención son administrados para tratar o prevenir diversas enfermedades cardiovasculares, tales como arritmias cardíacas.

Una composición farmacéutica puede comprender: (a) una cantidad segura y eficaz de una sal o polimorfo de la invención; y (b) un portador farmacéuticamente aceptable.

El término "tratamiento", como se utiliza en la presente, se refiere a que la administración de un compuesto de la presente invención mitiga una enfermedad o un trastorno en un receptor. Por consiguiente, el término "tratamiento" incluye las acciones de prevenir la aparición de un trastorno en un receptor, especialmente cuando el receptor tiene predisposición a adquirir la enfermedad, pero todavía no ha sido diagnosticado con ella; inhibir el trastorno; y/o aliviar o revertir el trastorno. En la medida en que los métodos de la

presente invención están dirigidos a la prevención de trastornos, se entiende que el término
“prevenir” no requiere que el trastorno sea completamente combatido. (Véase Webster’s
Ninth Collegiate Dictionary (Noveno diccionario colegial de Webster)). Más bien, como se
utiliza en la presente, el término “prevenir” abarca la habilidad del técnico con experiencia
5 para identificar una población que sea susceptible a los trastornos, de manera que los
compuestos de la presente invención puedan administrarse antes del comienzo de una
enfermedad. El término no implica que se pueda evitar por completo el estado de la
enfermedad. Los compuestos identificados por los métodos de análisis de la presente
invención pueden administrarse junto con otros compuestos.

10 La seguridad y eficacia terapéutica de los compuestos identificados puede
determinarse por medio de los procedimientos estándar utilizando tecnologías *in vitro* o
in vivo. Se pueden preferir los compuestos que exhiben índices terapéuticos suficientes,
aunque también pueden ser útiles los compuestos que de cualquier otra forma tienen
índices terapéuticos insuficientes. Los datos obtenidos con las técnicas toxicológicas y
15 farmacológicas *in vitro* e *in vivo* pueden utilizarse para formular el intervalo de dosis.
La eficacia de un compuesto puede evaluarse también en modelos animales o en
ensayos clínicos de pacientes.

Una “cantidad segura y eficaz” de un compuesto de la invención es una
cantidad “eficaz para tratar las arritmias cardíacas con efectos secundarios aceptables
20 (tales como toxicidad, irritación, o reacción alérgica). La “cantidad segura y eficaz”
específica varía dependiendo de factores como la condición particular que se está
tratando, la condición física del paciente, la duración del tratamiento, la naturaleza de la
terapia concomitante (si es que la hay), la forma de dosificación específica que se
utilizará, el (los) excipiente(s) utilizados y el régimen de dosificación deseado para la

composición. Por ejemplo, una cantidad segura y eficaz de azimilida a ser administrada diariamente puede variar de 5-500 mg, preferentemente de 25-250 mg y con mayor preferencia de 50-175 mg cuando se administra por vía oral.

Como se utiliza en la presente, "portador farmacéuticamente aceptable" pretende incluir solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y de retraso de la absorción, y lo similar, compatibles con la administración farmacéutica. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la industria. Salvo en la medida que algún medio o agente convencional resulte incompatible con el compuesto, tales medios pueden usarse en las composiciones de la invención. En las composiciones también se pueden incorporar compuestos complementarios. Una composición farmacéutica de la invención se formula para ser compatible con la vía de administración prevista. Los ejemplos de vías de administración incluyen la administración parenteral, (p. ej., intravenosa, intradérmica, subcutánea, intramuscular), por vía oral, inhalación, transdérmica (tópica), transmucosa y rectal. Las soluciones o suspensiones utilizadas para la aplicación parenteral, intradérmica o subcutánea pueden incluir los siguientes componentes: un diluyente estéril como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros solventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetraacético; amortiguadores tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio o dextrosa. El pH se puede ajustar con ácidos o bases adecuadas. La preparación parenteral puede estar

contenida en ampollas, jeringas desechables o frascos de dosis múltiples de vidrio o plástico.

Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una cantidad eficaz de una composición de la presente invención, disuelta y/o dispersa en un portador farmacéuticamente aceptable y/o medios acuosos o no acuosos.

Las frases farmacéuticamente y/o farmacológicamente aceptable se refieren a entidades y/o composiciones moleculares que no producen una reacción adversa, alérgica y/o de cualquier otra forma perjudicial, cuando se administra a un animal, según sea apropiado.

Como se utiliza en la presente, portador farmacéuticamente aceptable incluye cualquier y/o todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y/o antifúngicos, agentes isotónicos y/o de retraso de la absorción y/o lo similar. El uso de tales medios y/o agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la industria. Salvo en la medida en que cualquier medio y/o agente convencional es incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También pueden incorporarse ingredientes activos complementarios en las composiciones. Para su administración, las preparaciones deben satisfacer los estándares de esterilidad, pirogenicidad, seguridad y/o pureza general, según lo requieran los estándares de los organismos reguladores.

El material biológico debe ser dializado extensivamente para eliminar las moléculas de bajo peso molecular no deseadas, y/o liofilizado para la formulación más rápida en un vehículo deseado, cuando sea apropiado. Los compuestos activos pueden generalmente formularse para la administración parenteral, por ejemplo, formulados para la inyección por vía de rutas intravenosas, intramusculares, subcutáneas,

intralesionales, y/o aún intraperitoneales. La preparación de composiciones acuosas que contienen una cantidad eficaz de una composición de la presente invención como un componente y/o ingrediente activo será conocido por los experimentados en la industria en vista de la presente descripción. Por lo general, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, o como soluciones líquidas y/o como suspensiones; también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para utilizar en la preparación de soluciones y/o suspensiones mediante la adición de un líquido antes de la inyección; y/o las preparaciones también pueden emulsionarse.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones y/o dispersiones acuosas estériles; las formulaciones que incluyen aceite de ajonjolí, aceite de cacahuate y/o propilenglicol acuoso; y/o polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones y/o dispersiones estériles inyectables. En todos los casos, la forma debe ser estéril y/o debe ser fluida hasta el punto que permita la administración fácil con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y/o almacenamiento y/o debe conservarse contra la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y/u hongos.

Las soluciones de las composiciones de la presente invención como bases libres y/o sales farmacológicamente aceptables pueden prepararse en agua mezclada adecuadamente con un surfactante, tal como hidroxipropilcelulosa. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y/o mezclas de éstos y/o en aceites. En condiciones ordinarias de almacenamiento y/o uso, estas preparaciones contienen un preservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

Las composiciones de la presente invención pueden formularse en una composición en forma de sal y/o neutra. Las sales farmacéuticamente aceptables, incluyen las

sales de adición ácida (formadas con los grupos amino libres de la proteína) y/o que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico y/o fosfórico, y/o tales ácidos orgánicos como ácidos acético, oxálico, tartárico, mandélico, y/o lo similar. Las sales formadas de grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, sodio, potasio, amonio, calcio, y/o hidróxidos férricos, y/o bases orgánicas como isopropilamina, trimetilamina, histidina, procaína, y/o lo similar.

El portador también puede ser un solvente y/o un medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol, y/o polietilenglicol líquido, y/o lo similar), mezclas adecuadas de éstos, y/o aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez adecuada, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y/o mediante el uso de surfactantes. Puede lograrse la prevención de la acción de microorganismos mediante diversos agentes antibacterianos y/o antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal, y/o lo similar. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares y/o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables puede lograrse mediante el uso en las composiciones de agentes de absorción retrasada, por ejemplo, monoestearato de aluminio y/o gelatina.

Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea requerido, seguido por la esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y/o los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de

los polvos estériles para la preparación de las soluciones inyectables estériles, los métodos preferidos para su preparación son las técnicas de secado al vacío y/o secado por congelamiento, que producen un polvo del ingrediente activo combinado con cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de ese ingrediente adicional previamente esterilizada con filtro. También se contempla la preparación de soluciones más, y/o altamente, concentradas para la inyección directa, donde se contempla el uso de DMSO como solvente, para obtener una penetración extremadamente rápida, suministrar altas concentraciones de los agentes activos a una pequeña área de tumor.

Una vez formuladas, las soluciones serán administradas de manera compatible con la formulación de dosificación y/o en tal cantidad según sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones son administradas fácilmente en una variedad de formas de dosificación, tal como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, pero también pueden emplearse las cápsulas de liberación de medicamento y/o lo similar.

Para la administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución debe estar adecuadamente regulada si es necesario, y/o el diluyente líquido debe hacerse primero isotónico con suficiente solución salina y/o glucosa. Estas soluciones acuosas particulares son especialmente adecuadas para la administración intravenosa, intramuscular, subcutánea y/o intraperitoneal. En este sentido, los medios acuosos estériles que pueden emplearse serán conocidos por los experimentados en la industria en vista de la presente descripción. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 ml de solución isotónica de NaCl y/o se añaden a 1000 ml de fluido por hipodermocclisis y/o se inyecta en el sitio propuesto de infusión, (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Ciencias farmacéuticas de Remington) 15ta

edición, páginas 1035-1038 y/o 1570-1580). Alguna variación en la dosificación ocurrirá necesariamente dependiendo de la condición del sujeto tratado. En cualquier caso, la persona responsable de la administración determinará la dosis adecuada para el sujeto.

5 Además de los compuestos formulados para la administración parenteral, tal como la inyección intravenosa y/o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, tabletas y/o otros sólidos para la administración oral; formulaciones liposomales; cápsulas de liberación prolongada; y/o cualquier otra forma utilizada actualmente, incluso cremas.

10 También pueden utilizarse soluciones y/o atomizadores nasales, aerosoles y/o inhaladores en la presente invención. Las soluciones nasales usualmente son soluciones acuosas diseñadas para ser administradas a los pasajes nasales en gotas y/o atomizaciones. Las soluciones nasales se preparan de tal manera que son similares en muchos aspectos a las secreciones nasales, de manera que se mantiene la acción ciliar
15 normal. De esta manera, las soluciones nasales acuosas usualmente son isotónicas y/o ligeramente amortiguadas para mantener el pH de 5,5 a 6,5. Además, se puede incluir en la formulación los conservantes antimicrobianos, similares a los que se utilizan en las preparaciones oftálmicas, y/o estabilizantes de medicamentos adecuados, si se requieren.

20 Las formulaciones adicionales adecuadas para otros modos de administración incluyen los supositorios y/o pesarios vaginales. También puede utilizarse un pesario y/o supositorio rectal. Los supositorios son formas de dosificación sólidas de diversos pesos y/o formas, usualmente medicados, para su inserción en el recto, vagina y/o la uretra. Después de su inserción, los supositorios se ablandan, derriten y/o disuelven

en los fluidos de la cavidad. En general, para los supositorios, los aglutinantes tradicionales y/o los portadores pueden incluir, por ejemplo, polialquilenglicoles y/o triglicéridos; tales supositorios pueden formarse de mezclas que contienen el ingrediente activo en el rango de 0,5 % a 10 %, preferentemente 1 %-2 %.

5 Las formulaciones por vía oral incluyen tales excipientes empleados normalmente como, por ejemplo, los grados farmacéuticos de manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio y/o lo similar. Estas composiciones toman la forma de soluciones, suspensiones, tabletas, pastillas, cápsulas, formulaciones de liberación prolongada y/o polvos. En ciertas modalidades definidas, las
10 composiciones farmacéuticas orales comprenderán un diluyente inerte y/o portador comestible asimilable, y/o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de lámina dura y/o blanda, y/o pueden comprimirse en tabletas, y/o pueden incorporarse directamente en el alimento de la dieta. Para la administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y/o utilizarse en forma de tabletas ingeribles, tabletas
15 bucales, pastillas, cápsulas, elíxires, suspensiones, jarabes, obleas, y/o lo similar. Tales composiciones y/o preparaciones deben contener al menos 0,1 % del compuesto activo. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y/o preparaciones puede variarse y/o puede convenientemente ser de aproximadamente 2 a aproximadamente 75 % del peso de la unidad, y/o preferentemente de 25 a 60 %. La cantidad de compuestos activos en las composiciones
20 terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

Las tabletas, pastillas, cápsulas y/o lo similar también pueden contener los siguientes: un aglutinante, como goma tragacanto, acacia, almidón de maíz y/o gelatina; excipientes, tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante, tal como almidón de maíz, almidón de papa, ácido algínico y/o lo similar; un lubricante, tal como estearato de magnesio;

EN DE PAGO No.

Fecha A Pagar

Hora A Pagar

09

de

Junio

de 2009

NIT o C.C.

41.656.176-2

de

a:

Marlen Neira

de \$

41.000

Pago en: Efectivo

☐

Cheque

☐

Trans. Electrónica

☒

Cheque De Gerencia

☐

CHEQUE GIRADO A NOMBRE DE (SI ES DIFERENTE AL INDICADO ARRIBA)

NIT

apto de:

Factura No. 0432

TICIPO,

que no cumpla con mi obligación de legalizar los gastos y/o anticipos en el término de la generación del gasto o no entregue los soportes correspondientes a esta orden de pago en el término de 5 hábiles después de haberla girado, autorizo a Baker & McKenzie Colombia S.A. para que descuente de mi nómina mensual, de mis salarios, prestaciones sociales, vacaciones y demás laborales a que tenga derecho durante la vigencia de mi contrato de trabajo, las sumas entregadas a título de gastos y/o anticipos de viaje, en el monto total señalado en esta orden de pago. Col.

reitero la autorización otorgada con anterioridad y mediante el presente documento autorizo de manera expresa a Baker & McKenzie Colombia S.A. para que descuente del valor final de mi e acreencias laborales, que puede incluir salarios, prestaciones sociales, vacaciones, indemnizaciones, bonificaciones o cualquier otro pago laboral a que tenga derecho por la terminación de mi trabajo por cualquier causa, el monto total de los saldos que tenga pendientes de legalizar por concepto de gastos y/o anticipos de viaje

En la orden hoy de de 2008.

Atentamente:

NOMBRE

CEDULA

FIRMA

n cargo a:

Cliente

☒

Personal

☐

Oficina

☐

098601-000001

LEGRAND

CLIENTE - ASUNTO

NOMBRE CLIENTE - ASUNTO

IDIOMA - DILIGENCIA P. C.U. - C.O. SELECCIONE C.U.E. ITE

☐

2

λ

3

INGLES

INGLES

AMBOS

NOTA LO ENCUENTRA EN CARPE DIEM

Narrativa O Concepto:

A CLIENTE, EN EL IDIOMA SELECCIONADO

Ref.: BIF117576COA IM/FY. Our Ref.: 09098601-000001. Colombian Patent Application No. 09.044.654. for the translation into Spanish of the Power of Attorney document. This translation was made following the actions contained in Ms. Isabelle Mercier's letter dated May 15, 2009. DMS-#172635-VI.DOC

por:

Margarita Hernández

Margarita Hernández

Rodolfo Chivata

NOMBRE

REVISADO

Vo Bo JEFE INMEDIATO

Vo Bo DIRECCIÓN FINANCIERA

Vo Bo. SOCIO INTERNACIONAL

TRADUCCIONES ESPECIALES PARA MENSAJERIA:

que se requiere con el cheque o efectivo)

PARA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Corresponsales % administración.

☒

Traducciones

Hojas. 1

Valor por hoja. USD 22

PARA ADMINISTRACION Y FINANCIERO

Valor \$

Valor \$

S: Gastos

3: Gastos

Girado Fecha:

No. Cheque:

Comprobante Egreso:

Facturas:

Firma:

PARA DEPTO. FACTURACION

cher:

No. Factura:

Vr. Gastos:

por

Vr. Administración:

Vr. Transferencia:

Vr Total:

ESPACIO PARA CONTABILIDAD

No. Registro:

Fecha:

Contabilizado por:

y/o un agente edulcorante, tal como sucrosa, lactosa y/o sacarina pueden añadirse, y/o un agente saborizante, tal como hierbabuena, aceite de menta verde, y/o saborizante de cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, esta puede contener, además del material del tipo anterior, un portador líquido. Diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos y/o de cualquier otra forma, pueden modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, tabletas, píldoras, y/o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar y/o ambas. Un jarabe de elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante, metil y/o propilbarabenos como preservantes, un colorante y/o saborizante, por ejemplo, de cereza y/o naranja.

10 Los ejemplos de preparaciones farmacéuticas descritos anteriormente son meramente ilustrativos; las composiciones de la presente invención se prestan para las preparaciones farmacéuticas más comunes.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen las soluciones acuosas estériles (cuando son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones inyectables o dispersiones estériles. Para la administración intravenosa, los portadores adecuados incluyen solución salina, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina regulada con fosfato (PBS). La composición puede ser estéril y debe ser fluida hasta el punto que permita la administración fácil con una jeringa. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe estar protegida frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un medio solvente o de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilenglicol y polietilenglicol) y mezclas adecuadas de éstos. Se puede mantener la fluidez, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el

mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. El crecimiento microbiano puede prevenirse utilizando diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal. Pueden incluirse agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol y cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo mediante la inclusión en la composición de un agente que retarde la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las soluciones inyectables estériles pueden prepararse incorporando la azimilida en la cantidad requerida en un solvente apropiado con una o más combinaciones de los ingredientes enumerados anteriormente seguido por la esterilización filtrada. Los medios de dispersión pueden prepararse incorporando la azimilida en un vehículo estéril que puede contener un medio de dispersión básico y otros ingredientes. En el caso de los polvos estériles para preparar soluciones estériles inyectables, los métodos de preparación preferidos incluyen secado al vacío y secado por congelamiento que producen un polvo del compuesto combinado con cualquier ingrediente adicional deseado a partir de una solución de ese ingrediente adicional previamente esterilizada con filtro.

Las composiciones para administrar por vía oral pueden incluir un diluyente inerte o un portador comestible. Pueden estar contenidas en cápsulas de gelatina o comprimidas en tabletas. Para la administración por vía oral, el agente puede estar contenido en formas entéricas para que sobrevivan en el estómago o puede estar recubierto o mezclado para liberarse en alguna región específica del tracto GI por métodos conocidos. A los fines de la administración terapéutica por vía oral, el compuesto se puede incorporar con excipientes y luego usarse en la forma de tabletas, comprimidos o cápsulas. Se pueden incluir agentes

aglutinantes y/o adyuvantes farmacéuticamente compatibles como parte de la composición.

Las tabletas, píldoras, cápsulas, comprimidos y lo similar pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido algínico, Primogel™ o almidón de maíz; un lubricante tal como estearato de magnesio; un fluidificador tal como dióxido de silicio coloidal; un agente endulzante tal como sacarosa o sacarina; o un agente saborizante tal como hierbabuena, salicilato de metilo o saborizante de naranja.

Para la administración por inhalación, los compuestos se pueden suministrar en la forma de un rocío en aerosol desde un envase o despachador presurizado que contiene un propelente adecuado, por ejemplo, un gas tal como bióxido de carbono, o un nebulizador.

La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transdérmica o transmucosa se utilizan en la formulación los penetrantes adecuados para la barrera que se debe atravesar. Esos penetrantes se conocen de manera generalizada en la industria e incluyen, por ejemplo, detergentes, sales biliares y derivados del ácido fusídico para la administración transmucosa. La administración transmucosa puede lograrse mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos pueden formularse como pomadas, ungüentos, geles o cremas, como se conocen de manera generalizada en la industria.

Los compuestos también pueden prepararse en forma de supositorios (p. ej., con bases convencionales para supositorios tales como manteca de cacao y otros glicéridos) o de enemas de retención para suministro rectal.

En una modalidad, los compuestos se preparan con portadores que protegerán el compuesto contra cualquier eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluyendo implantes y sistemas de suministro microencapsulados. Pueden utilizarse polímeros biodegradables y biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para preparar tales formulaciones serán claros para aquellos con experiencia en la industria. Las suspensiones liposómicas pueden usarse también como portadores farmacéuticamente aceptables.

Puede ser ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La "forma de dosificación unitaria", como se utiliza en la presente, se refiere a unidades físicamente distintas adecuadas como dosificaciones unitarias para el sujeto a ser tratado, cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con un portador farmacéutico. La especificación para las formas de dosificación unitaria de la invención puede establecerse en función de las características del compuesto y del efecto terapéutico esperado y puede depender de éstos, y también de las limitaciones inherentes en la industria de la preparación de ese compuesto para el tratamiento de animales.

Ejemplo 1: Preparación de la forma de hemihidrato de azimilida

Calentar 1,7 gramos (base anhidra) de azimilida y 4,5 ml de agua hasta que se disuelva la azimilida. Una temperatura destino sugerida para el calentamiento es 60-80 °C. Una vez disuelta, existe una opción para filtrar la solución en caliente para eliminar las impurezas insolubles. Añadir lentamente 13 ml de acetona tibia mientras se mantiene la

temperatura de reacción cerca de 50 °C. Mantener en este paso la temperatura y una lenta velocidad de adición, para minimizar la cristalización debido a la adición del antisolvente. Entonces se enfría la solución para inducir rápidamente la cristalización. Si se desea, permitir que los cristales se maduren a 20-30 °C antes de terminar la rampa de enfriamiento. Enfriar en un rango de temperatura de 25 °C a -5 °C. Si se desea, madurar antes del aislamiento, permitiendo que la lechada se agite a baja temperatura en un rango de 25 °C a -5 °C. Aislar filtrando y enjuagando con un pequeño volumen de acetona. Permitir que la pastilla húmeda se seque a temperatura ambiente o con calor suave (hasta 50 °C). En algunos casos, el vacío puede ser útil para ayudar en el secado.

10

Ejemplo 2: Preparación de la forma de hemihidrato de azimilida

Calentar 1,7 gramos (base anhidra) de azimilida y 5,0 ml de agua hasta que se disuelva la azimilida. Una temperatura destino sugerida para el calentamiento hasta la disolución es 60-80 °C. Una vez disuelta, existe una opción para filtrar la solución en caliente para eliminar las impurezas insolubles. Añadir 14 ml de metanol tibio mientras se mantiene una temperatura de reacción cerca de 50 °C. En este paso se mantiene la temperatura y una lenta velocidad de adición para minimizar la cristalización debido a la adición de antisolvente. Entonces la solución se enfría para inducir rápidamente la cristalización. Los cristales se maduran a aproximadamente 25 °C según sea necesario para asegurar la pureza de fase de la forma de hemihidrato. Si se desea, se enfría a bajas temperaturas antes del aislamiento. Aislar filtrando y enjuagando con un pequeño volumen de 90 % de metanol. Permitir que la pastilla húmeda se seque a temperatura ambiente o con calor suave (hasta 40 °C). En algunos casos, el vacío puede ser útil para ayudar en el secado.

20

Ejemplo 3: Preparación de la forma de anhidrato de azimilida de hemihidrato

Hacer una lechada de 1 gramo de hemihidrato de azimilida en por lo menos
5 100 ml de metanol seco. Agitar o sacudir a una temperatura en el rango de temperatura ambiente a 60 °C. Purgar con un ambiente seco o proteger de la captación de agua. Permitir que los sólidos se agiten o sacudan hasta completar la conversión. Se necesita un tiempo de horas a días dependiendo del tamaño y temperatura de la partícula inicial. Si la conversión no
10 está completa antes de 2 a 3 semanas, verificar la fuente de metanol para confirmar si está seca. Si es necesario, filtrar los sólidos parcialmente convertidos y resuspender en una alícuota fresca de metanol seco. Una vez completada la conversión, filtrar. Secar utilizando calor suave hasta 60 °C con o sin vacío.

Ejemplo 4: Preparación de la forma de anhidrato de azimilida

15 Calentar 1,7 gramos (base anhidra) de azimilida y 5,1 ml de agua hasta que se disuelva la azimilida. Una temperatura destino sugerida para el calentamiento hasta la disolución es 60-80 °C. Una vez disuelta, existe una opción para filtrar la solución en caliente para eliminar las impurezas insolubles. Añadir 26 ml de metanol y mantener a una temperatura de 60 °C. Los cristales se maduran a aproximadamente 60 °C según sea
20 necesario para asegurar la pureza de fase de la forma de anhidrato. Aislar mediante filtrado en caliente y enjuagar con un pequeño volumen de metanol. Permitir que la pastilla húmeda se seque a temperatura ambiente o con calor suave (hasta 60 °C). En algunos casos, el vacío puede ser útil para ayudar en el secado.

Ejemplo 5: Preparación de la forma de anhidrato de azimilida de solvato de isopropanol

Exponer la forma de isopropanol de azimilida a 85 % de humedad relativa, 20-25 °C. Permitir que el material permanezca en condiciones de 85 % de humedad relativa hasta convertirse a la fase de anhidrato. Si la conversión no se completa antes de 48 horas, considerar opciones para aumentar la exposición a la humedad por todo el lecho de la muestra y para la remoción del isopropanol a medida que se desgasifica del solvato de conversión.

10 Ejemplo 6: Preparación de solvato de isopropanol de hemihidrato

Agitar o remover 4 gramos de la forma de hemihidrato de azimilida en 50 ml de isopropanol seco a aproximadamente 60 °C hasta que los sólidos se convierten a la forma de solvato de isopropanol. Utilizar hemihidrato como la materia prima y no anhidrato. Dependiendo de la materia prima, la temperatura real y la agitación, pueden requerirse varios días o semanas para la conversión.

Ejemplo 7: Análisis de los polimorfos

Diversos polimorfos, que pueden obtenerse empleando los métodos descritos anteriormente, pueden caracterizarse aún más empleando las técnicas descritas a continuación.

Los contenidos de humedad para el hemidrato cuidadosamente preparado, por lo general, varían de 1 % a 2 %, siendo la variación más común de 1,4-1,8 %. El contenido teórico de agua del hemihidrato es 1,67 %. El hemihidrato puede secarse a un bajo contenido de agua y aún mantener la espectroscopía y las huellas de difracción por

rayos X (XRD, por sus siglas en inglés) del material totalmente hidratado. El contenido de agua residual observado para el anhidrato varió de ninguno detectado a aproximadamente 0,3 %. Por lo general, los contenidos de isopropanol para el solvato de isopropanol por lo general varían de 8 % a 12 %, siendo la variación más común de 9,5-10,5 %. El contenido teórico de solvente para un solvato de monoisopropanol es 10,2 %.

Análisis por difracción de rayos X: se realiza una difracción de polvo de rayos-X en las muestras con un difractómetro de rayos-X Bruker D5000. El difractómetro D5000 está equipado con un tubo de rayos X de 2,2 kW con ánodo de Cu, un Anton Parr TTK-1 para la etapa de baja temperatura y un detector sensible a la posición de alta velocidad (PSD, por sus siglas en inglés). Se emplea radiación de Cu K ($\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$) para obtener patrones de polvo. Se coloca un filtro de níquel de doble lámina en la trayectoria receptora de los rayos-X para eliminar la radiación de K β . El material se monta y analiza en un portamuestras de carga frontal. Se llevan a cabo exploraciones dentro del rango de $3,5-40^\circ$ en 2 valores de theta, con un tamaño de paso de $0,02^\circ$ durante 0,2 segundos por paso. Los patrones de difracción de rayos X para el hemihidrato, la sal anhidra, y el solvato de alcohol isopropílico se presentan en las Figuras 1, 2, y 3, respectivamente.

Análisis por resonancia magnética nuclear en estado sólido (SSNMR, por sus siglas en inglés): Todos los datos se registran en un espectrómetro Varian 300 Unity Inova equipado con una sonda CPMAS de 7 mm que rota a 5 kHz. Se registran los espectros de C^{13} con el experimento de rotación del ángulo mágico con polarización cruzada (CP/MAS) TOSS (Supresión total de banda lateral de rotación). Las muestras no están sujetadas, sino empaquetadas directamente en rotores de nitruro de silicio de 7 mm.

Los espectros RMN de C^{13} para el hemihidrato, la sal anhidra, y el solvato de alcohol isopropílico se presentan en las Figuras 4, 5, y 6, respectivamente.

Análisis infrarrojo (IR): Las muestras se analizan con el uso de un espectrómetro BioRad FTS-3000 FTIR. Los parámetros del instrumento incluyen un rango
5 de 4000 cm^{-1} a 1350 cm^{-1} utilizando una resolución del instrumento de 4 cm^{-1} con 16 exploraciones. Se preparó una suspensión de fluorolube para cada muestra y se colocó en un disco de KBr para su análisis. Se registró un fondo del disco de KBr limpio antes de la recolección de la muestra. El espectro infrarrojo para el hemihidrato, la sal anhidra, y el solvato de alcohol isopropílico se presentan en las Figuras 7, 8, y 9, respectivamente.

10 El análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés) determinó el nivel de solvatación. Se utilizó un aparato Perkin-Elmer TGA-7 para generar los análisis de agua y solvente. Las muestras (5-12 mg) se corren en nitrógeno seco, en cubetas para muestra abiertas de aluminio, a una exploración programada de $5\text{ }^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$. Las curvas de TGA para el hemihidrato, la sal anhidra, y el solvato de
15 alcohol isopropílico se presentan en las Figuras 10, 11, y 12, respectivamente.

Ejemplo 8: Características de diversos solvatos de sales

Hemihidrato

En los sistemas de solvente evaluados, el hemihidrato produjo tamaños y
20 formas de partícula más adecuadas para la filtración y enjuague del proceso químico que las formas de anhidrato y solvato de IPA. Por lo general, los grandes cristales tipo placa se obtienen del hemihidrato mientras que las otras dos formas produjeron agujas más pequeñas, barras o placas alargadas muy estrechas que se empacaron más apretadamente al procesarse haciendo la filtración y el flujo más difícil.

La solubilidad aparente en agua del hemihidrato es aproximadamente 170 mg/ml a temperatura ambiente, proporcionando mayor solubilidad y una más rápida velocidad de disolución que la observada para la forma de anhidrato (160 mg/ml).

El contenido de agua del hemihidrato es estable sobre un rango de
5 humedad relativa a temperatura ambiente de 12 % a 85 %, pero pueden secarse del compuesto en desecación. La estabilidad del contenido de agua del hemihidrato en este rango de humedad relativa lo hace particularmente adecuado para su incorporación en las formas de dosificación sólidas directamente como un polvo, puesto que el peso base de la sustancia activa no cambia en condiciones de humedad variables. En condiciones
10 extremas de secado, los cristales de hemihidrato se fracturan. De esta manera, para esta forma, el secado puede utilizarse como un medio no mecánico para reducir el tamaño de la partícula.

Anhidrato

El anhidrato, debido a que no contiene agua, puede proporcionar ventajas
15 sobre el hemihidrato en las formulaciones que son particularmente sensibles al agua. Aunque no es tan soluble como el hemihidrato, aún es soluble libremente según la definición USP de solubilidad (160 mg/ml). El anhidrato no es higroscópico, no exhibe captación de agua a temperatura ambiente, bajo 85 % de humedad relativa hasta por 4 semanas.

20 Solvato de isopropanol

El solvato de isopropanol proporciona la solubilidad aparente en agua más alta de las tres formas a 220 mg/ml, proporcionando una ventaja cuando se desea una disolución muy rápida o alta solubilidad. A diferencia del anhidrato y el

hemihidrato, el solvato de isopropanol no es estable al exponerse a la humedad y a 85 % de humedad relativa se convierte a la forma de anhidrato en semanas o días.

Colectivamente, la disponibilidad de las tres formas diferentes en estado sólido de la azimilida proporciona una ventaja al proceso químico que intenta purificar por vía de la cristalización. Cada una de las formas se aísla de sistemas solventes claramente diferentes. Puede esperarse que las impurezas exhiban diferentes solubilidades dentro de estos sistemas. Además, se espera que las distintas formas cristalinas exhiban diferentes propensiones para la cocrystalización con impurezas. La disponibilidad de tres formas en estado sólido distintas proporciona al proceso químico la opción de elegir aislarse de la forma más capaz de excluir una impureza de interés. Además, la disponibilidad de tres formas en estado sólido diferentes de azimilida, proporciona una ventaja al formulador del producto, quien puede seleccionar las propiedades de manejo físicas más adecuadas de acuerdo con el proceso de fabricación.

Ejemplo 9: Tabletas con película de recubrimiento de diclorhidrato de azimilida

Las tabletas que contienen 75 mg y 125 mg de azimilida se preparan como sigue:

Ingrediente	Cantidad unitaria (mg/tableta)	Cantidad unitaria (mg/tableta)
Núcleo de la tableta	75 mg	125 mg
Diclorhidrato de azimilida	75,0	125,0
Monohidrato de lactosa NF	359,2	319,1
Celulosa microcristalina NF	133,7	118,7
Crospovidona NF	18,0	18,0
Talco NF	7,5	12,0
Estearato de magnesio NF	6,62 9	6,6
Dióxido de silicio coloidal NF	0,0	0,6
Subtotal	600 mg	600 mg

5

Dri-Klear	14,18	14,2
Blanco Chroma-Tone (DDB-7536W)	3,82	3,65
Óxido férrico rojo, NF		0,175
Subtotal	18 mg	18 mg

Peso objetivo total de la tableta = 618 mg

10

A menos que se indique de cualquier otra forma, todas las cifras que incluyen cantidades, porcentajes, porciones y proporciones están modificadas por la palabra “aproximadamente” y no pretenden indicar dígitos significativos.

Excepto que se indique de otra forma, los artículos “un”, “uno(a)”, y “el(la)” significa “uno(a) o más”.

15

Todos los documentos citados en la Descripción detallada de la invención se incorporan, en la parte relevante, como referencia en la presente; La mención de cualquier documento no deberá interpretarse como una admisión de que éste corresponde a una industria anterior con respecto a la presente invención. En el grado en que cualquier significado o definición de un término en este documento escrito contradice cualquier significado o definición del término en un documento incorporado como referencia, el

20

significado o definición asignado al término en este documento escrito deberá regir. Aunque se han ilustrado y descrito modalidades específicas de la presente invención, será evidente para aquellos con experiencia en la industria que se pueden

realizar otros cambios y modificaciones sin apartarse del espíritu y alcance de la invención. Se ha pretendido, por consiguiente, cubrir en las reivindicaciones anexas todos los cambios y modificaciones que están dentro del alcance de la invención.

Aunque la presente invención y sus ventajas han sido descritas en detalle, se
5 debe comprender que diversos cambios, sustituciones y alteraciones pueden realizarse en la presente sin alejarse del espíritu y alcance de la invención como está definida por las reivindicaciones adjuntas. Además, el alcance de la presente solicitud no pretende limitarse a modalidades particulares de la composición de materia, y a los métodos descritos en la especificación. Un experimentado en la industria podrá comprender fácilmente de la
10 exposición de la presente invención, que composiciones de materia, los métodos, o pasos, que existen actualmente o a ser desarrollados posteriormente, que realizan, prácticamente, la misma función o logran prácticamente el mismo resultado que las modalidades correspondientes descritas en la presente, pueden utilizarse de conformidad con la presente invención. Por consiguiente, las reivindicaciones adjuntas pretenden incluir dentro del
15 alcance tales procesos, composiciones de materia, métodos, o pasos.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5

1. Una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua.

2. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene un patrón de difracción de rayos X
10 caracterizado prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 1.

3. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene un espectro de RMN de C¹³ en estado sólido caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro de RMN de carbono 13 en estado sólido de la Figura 4.

15 4. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura 7.

5. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene una curva de análisis
20 termogravimétrico caracterizado prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 10.

6. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de aproximadamente 5,95 grados, aproximadamente 11,9 grados,

aproximadamente 14,88 grados, aproximadamente 17,66 grados, aproximadamente 20,89 grados y aproximadamente 26,03 grados.

7. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la composición tiene picos de absorbancia infrarroja en
5 números de onda de aproximadamente 3512 y 3450.

8. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 1, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro animal que necesita el tratamiento, que comprende:

10 (a) Identificar un humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y,

(b) administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua.

15 10. Una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0 % a aproximadamente 0,3 % (peso/peso) de agua residual.

11. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 2.

20 12. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición tiene un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro de RMN de C^{13} en estado sólido de la Figura 5.

13. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura 8.

14. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición tiene una curva de análisis termogravimétrico caracterizada prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 11.

15. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada además porque la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de aproximadamente 4,96 grados, aproximadamente 9,25 grados, aproximadamente 9,92 grados, aproximadamente 14,9 grados, aproximadamente 21,17 grados, y aproximadamente 24,56 grados.

16. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 10, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

17. Un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro animal que necesita el tratamiento, que comprende:

(a) Identificar un humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y,

(b) administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0 % a aproximadamente 0,3 % (peso/peso) de agua residual.

18. Una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % de isopropanol en peso.

19. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene un patrón de difracción de rayos X caracterizado prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 3.

20. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene un espectro de RMN de C^{13} en estado sólido caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro de RMN de C^{13} en estado sólido de la Figura 6.

21. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene un espectro infrarrojo caracterizado prácticamente de acuerdo con el espectro infrarrojo de la Figura 9.

22. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene una curva de análisis termogravimétrico caracterizada prácticamente de acuerdo con el patrón de la Figura 12.

23. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene picos de difracción de rayos X en 2 valores de theta de aproximadamente 4,33, aproximadamente 9,51, aproximadamente 12,8, aproximadamente 17,16, aproximadamente 18,5 y aproximadamente 21,53 grados.

24. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la composición tiene picos de absorbancia infrarroja en números de onda de aproximadamente 3428 y 3390.

25. La composición de azimilida de conformidad con la reivindicación 18, que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable.

26. Un método para el tratamiento o prevención de las arritmias cardíacas en un humano u otro animal que necesita el tratamiento, que comprende:

(a) Identificar un humano u otro animal que necesita tratamiento o prevención de un trastorno infeccioso; y,

5 (b) administrar al humano u otro animal una cantidad eficaz de una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 9 % a aproximadamente 11 % de isopropanol en peso.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a solvatos y diversas formas
5 polimórficas de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona y composiciones farmacéuticas de éstas.

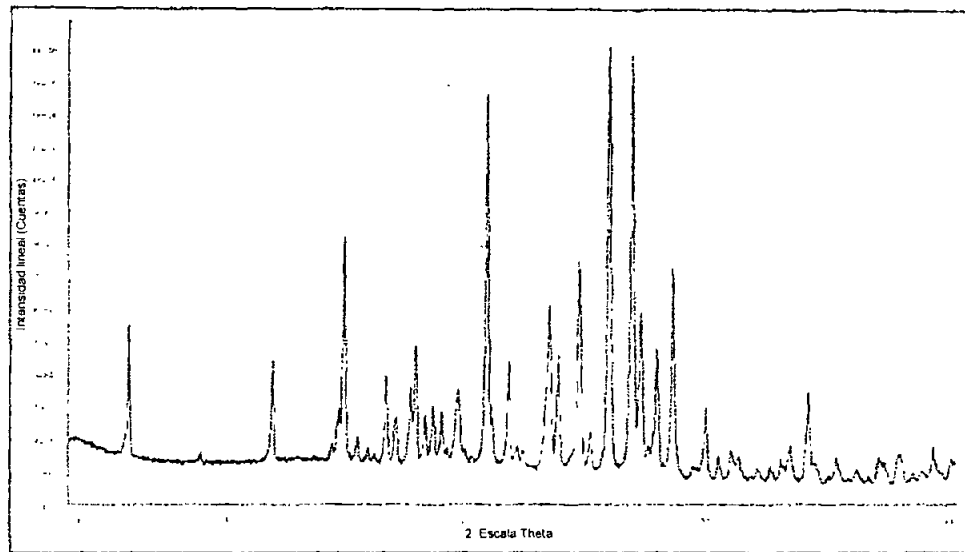


FIG. 1

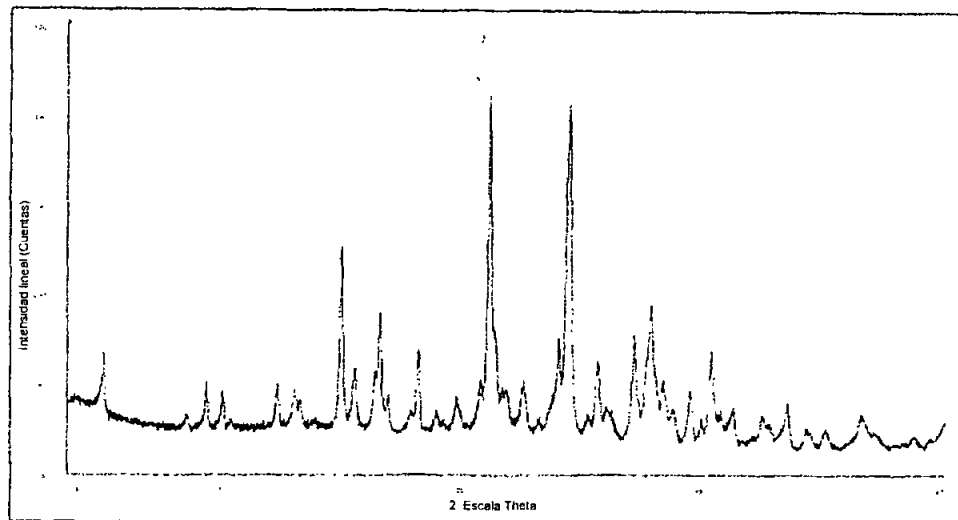


FIG. 2

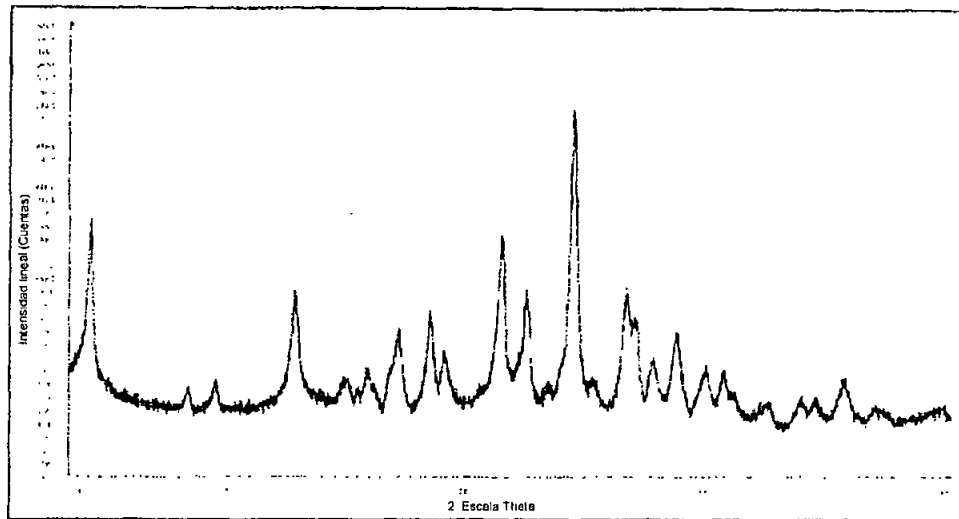


FIG. 3

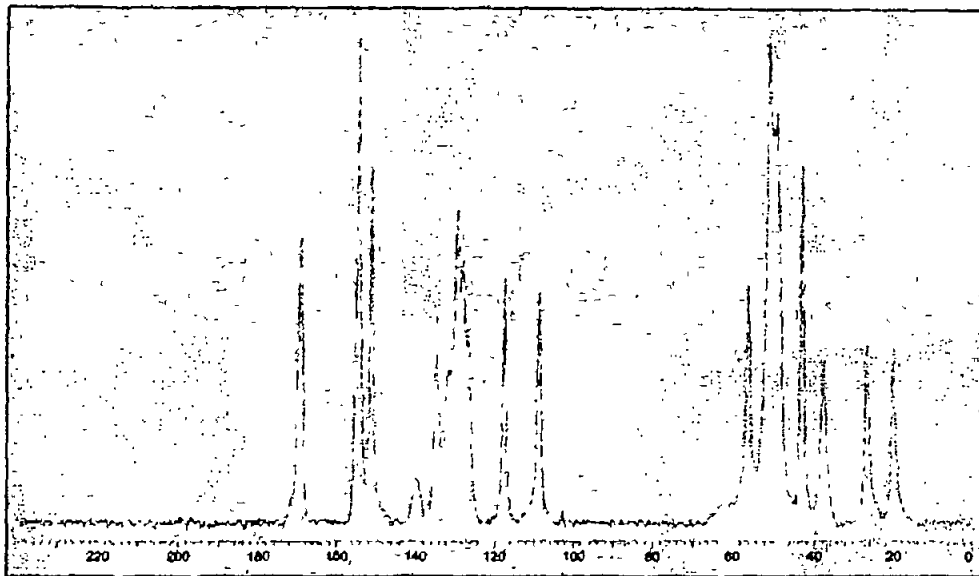


FIG. 4

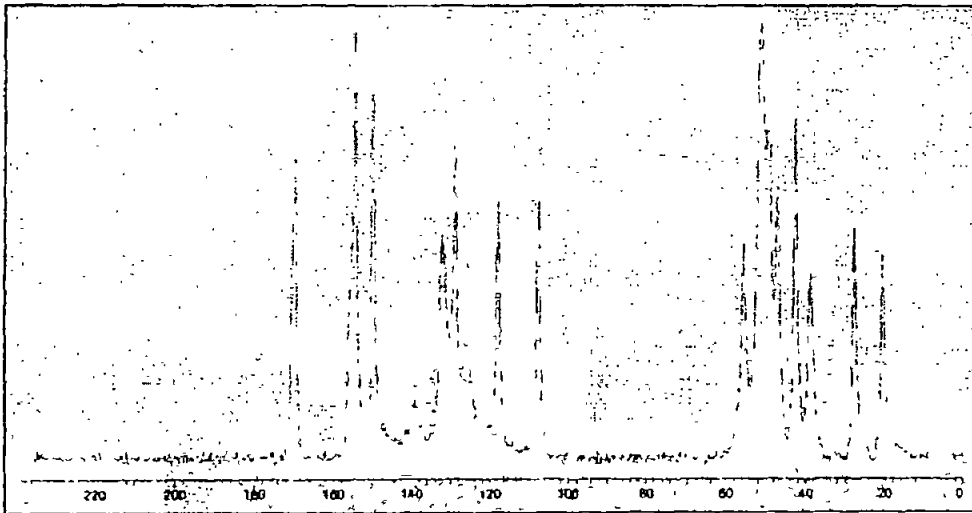


FIG. 5

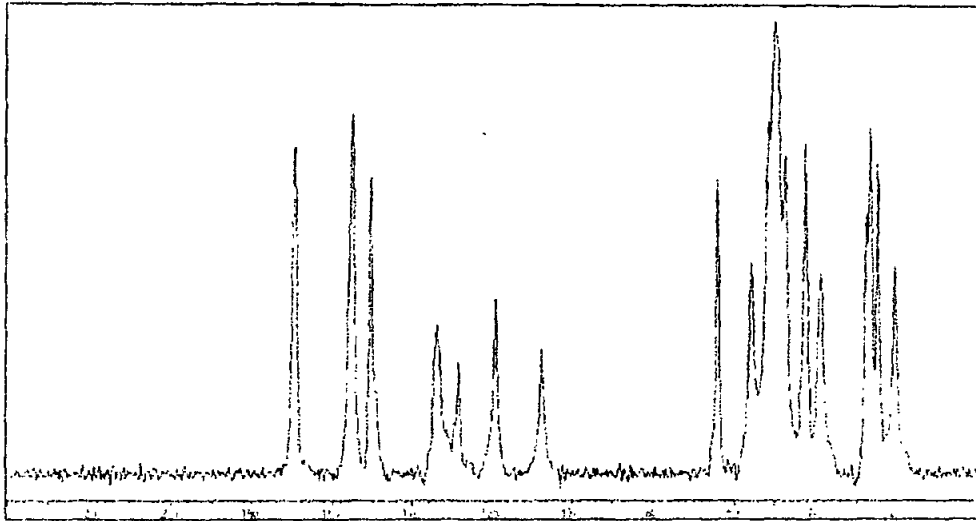


FIG. 6

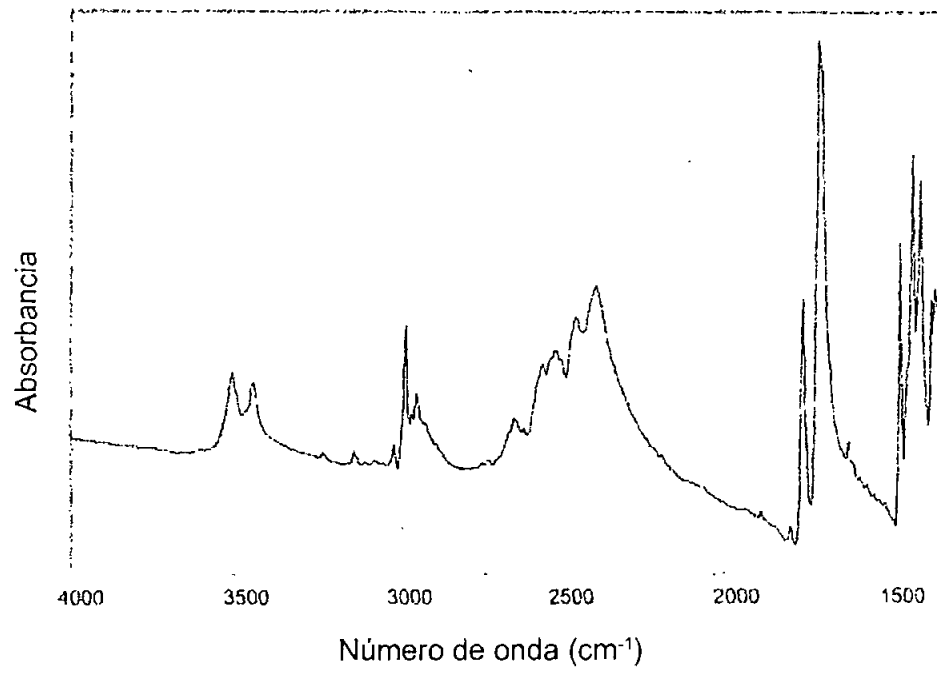


FIG. 7

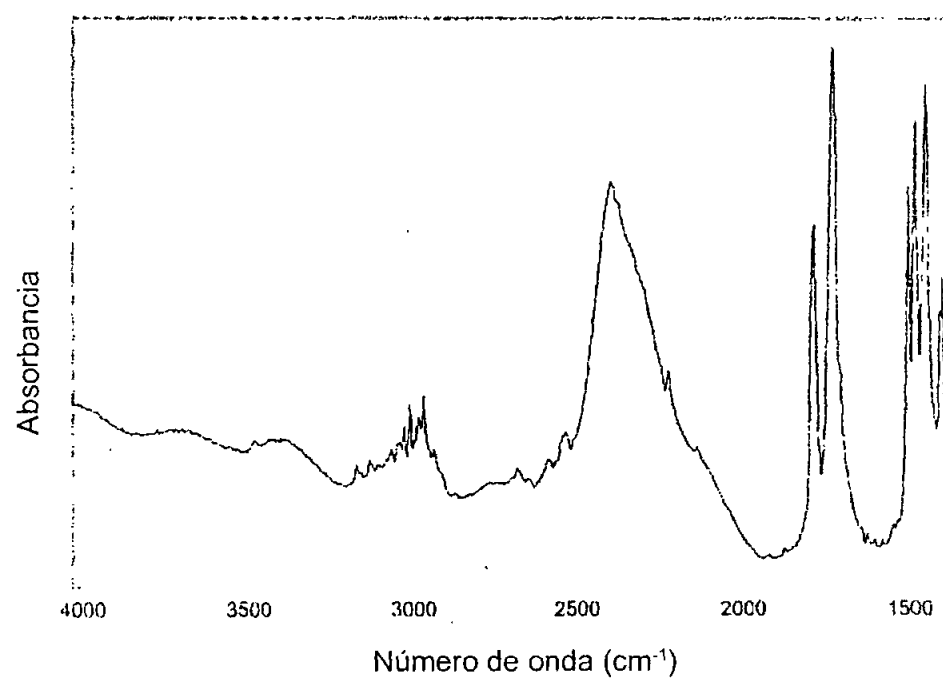


FIG. 8

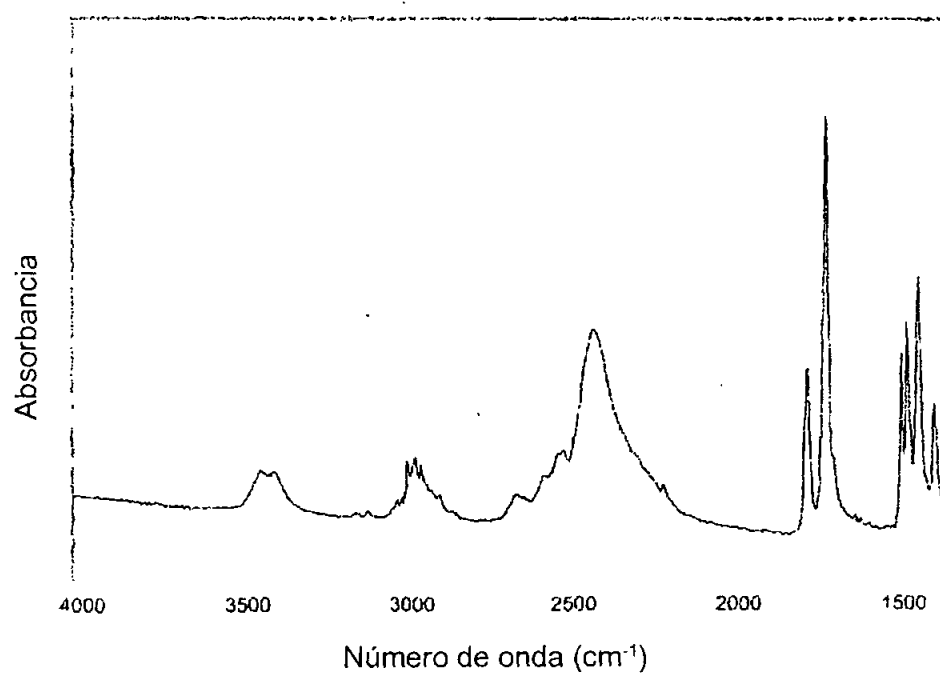


FIG. 9

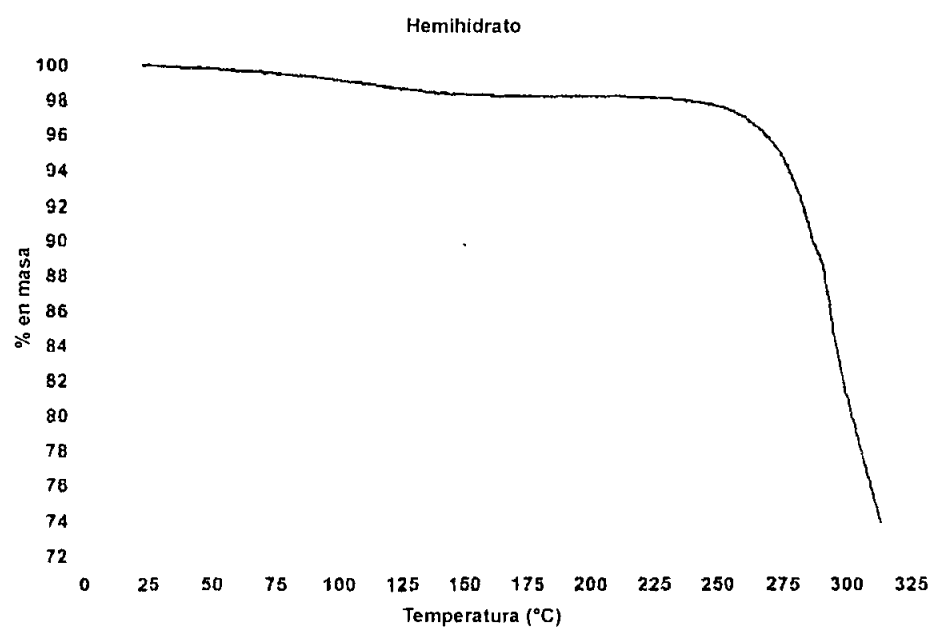


FIG. 10

106

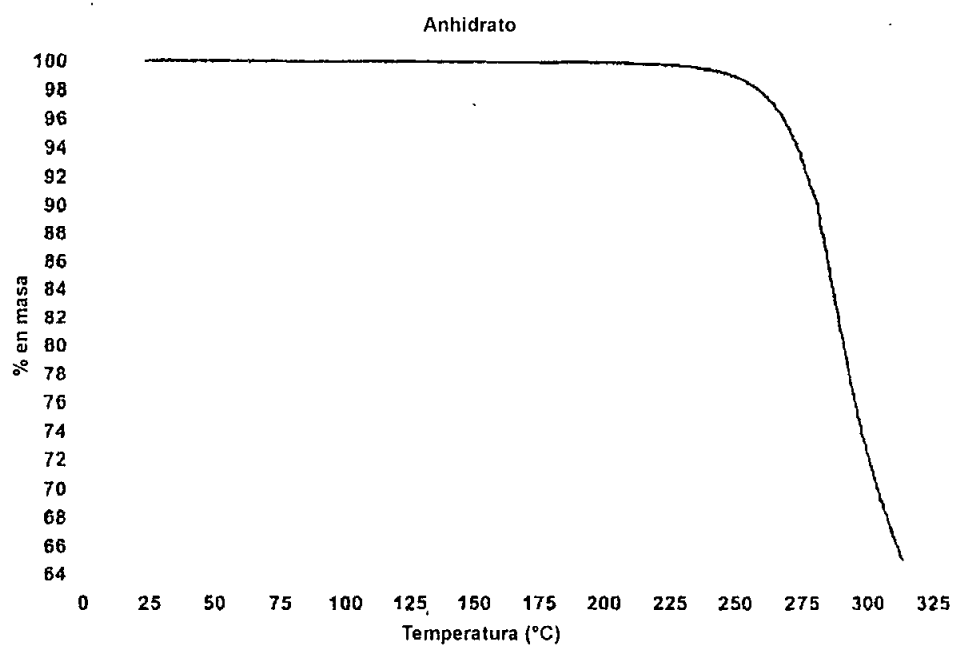


FIG. 11

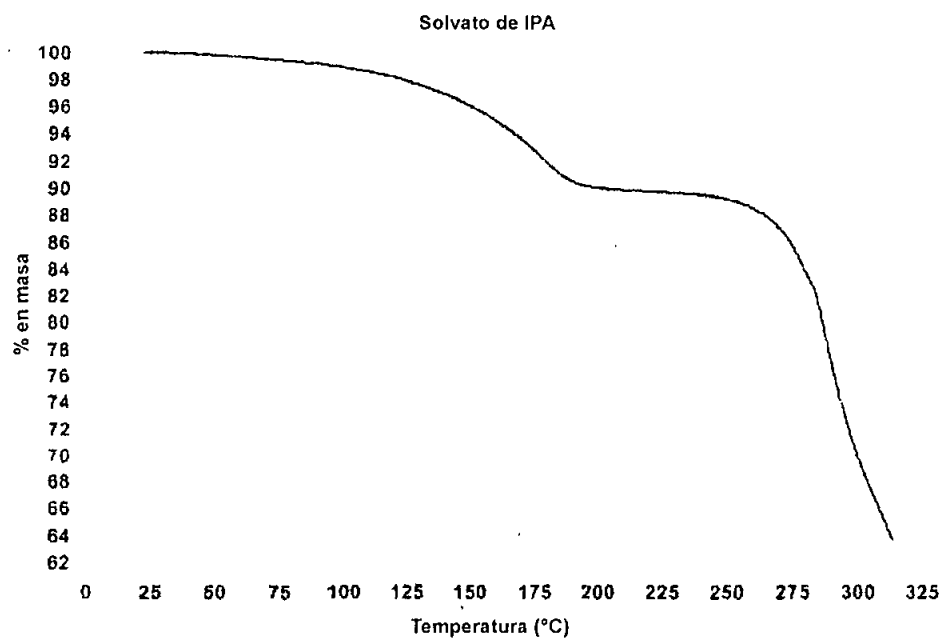


FIG. 12

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 405/12; A61K 31/496 ; A61P 9/06	
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY	
(30) Prioridad	(31) No. 60/875,051	32) Fecha 15.12.2006	(33) País US
		(72) Inventor(es) REDMAN-FUREY, Nancy, Lee	
		(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ	
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 15.07.2009		(87) Publicación internacional
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 19.06.2008
	Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2007		N° publicación: WO/2008/072190
	No. de solicitud PCT/IB2007/055037		
(54) Título: COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA			

Reivindicación(es):

1. Una composición de azimilida que tiene de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2,5 % (peso/peso) de agua.


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS
SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ☐ **PCT** ☒ **MODELO DE UTILIDAD** ☐ **DISEÑO INDUSTRIAL** ☐

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 405/12; A61K 31/496 ; A61P 9/06

(71) Solicitante(s) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

(72) Inventor(es) REDMAN-FUREY, Nancy, Lee

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad	(31) <i>No. Prioridad</i>	(32) <i>Fecha</i>	(33) <i>País</i>
	60/875,051	15.12.2006	US

(85) Fecha inicio fase nacional: 15.07.2009

(87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha: 19.06.2008

Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2007

N° publicación: WO/2008/072190

No. de solicitud PCT/IB2007/055037

(54) Título: COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 111

2020
Bogotá D.C.,

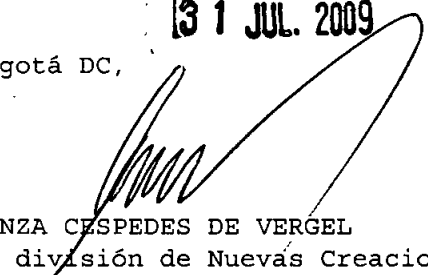
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
THE PROCTER & GAMBLE COMPANY

REFERENCIA	Radicación No.	9 59834
	Solicitud internacional	PCT/IB2007/055037
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	8543
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

13 1 JUL. 2009


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

adpa11

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PCT ☒		MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐	
(21) N° de solicitud:		(22) Fecha de solicitud:	
(51) Clasificación Internacional: C07D 405/12; A61K 31/496; A61P 9/06			
(71) Solicitante(s) THE PROCTER & GAMBLE COMPANY			
(72) Inventor(es) REDMAN-FUREY, Nancy, Lee			
(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDÓÑEZ			
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad 60/875,051	(32) Fecha 15.12.2006	(33) País US
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 15.07.2009		(87) Publicación internacional:	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT Fecha de presentación de la solicitud: 11.12.2007 No. de solicitud PCT/IB2007/055037		Fecha: 19.06.2008 No. Publicación: WO/2008/072190	
(54) Título: COMPOSICIONES DE DICLORHIDRATO DE AZIMILIDA			
(57) Resumen: La presente invención está dirigida a solvatos y diversas formas polimórficas de diclorhidrato de (E)-1-[[[5-(4-clorofenil)-2-furanil]metilen]amino]-3-[4-(4-metil-1-piperazinil)butil]-2,4-imidazolidinadiona y composiciones farmacéuticas de éstas.			