

**Industria y Comercio**

SUPERINTENDENCIA

INVENTARIO

OIL
REGOrganización y
Digitalización CSA Ltda

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PCT
PATENTE DE INVENCION**09-68422**

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

FORMA CRISTALINA DEL HEMIHDRATO DE 1-(β -DGLUCOPIRANOSIL)-4-

METIL-3-[5-(4-FLUOROFENIL)-2-TIENILMETIL] BENCENO

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

DOMICILIO

OSAKA, JAPON

74. APODERADO

EMILIO FERRERO
C.C. 438.019 de Usaquén

22. BOGOTÁ, D. C.,

PETITORIO

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068422- -00000-0000

Fecha: 2009-07-02 16:08:18 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

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

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Japón.

Dirección: 2-10, Dosho-machi 3-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 541-8505,
Japón

Domicilio: Osaka,
Japón

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO
Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35
Teléfono: 347 36 11
Fax: 211 86 50
E-mail: clientes@cavelier.com
Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Cual _____
Número 438.019 T.P 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1. Sumihiro NOMURA
c/o MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-10, Dosho-machi 3-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 5418505,
Japón

2. Eiji KAWANISHI
c/o MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
2-10, Dosho-machi 3-chome,
Chuo-ku,
Osaka-shi,
Osaka 5418505,
Japón

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/JP2007/073729

Fecha: 3 de diciembre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/069327 A1

Fecha: 12 de junio de 2008

6

Título (54)

FORMA CRISTALINA DEL HEMIHDRATO DE 1-(β-DGLUCOPIRANOSIL)-4-METIL-3-[5-(4-FLUOROFENIL)-2-TIENILMETIL]BENCENO

7

Clasificación Internacional (51) C07H 007/004

8

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

JP
US

(32) Fecha

4 de diciembre de 2006
4 de diciembre de 2006

(31) Número de Solicitud

2006-327019
60/868,426

9

Comprobante de pago No.: 09-42,014

Fecha: 8 de junio de 2009

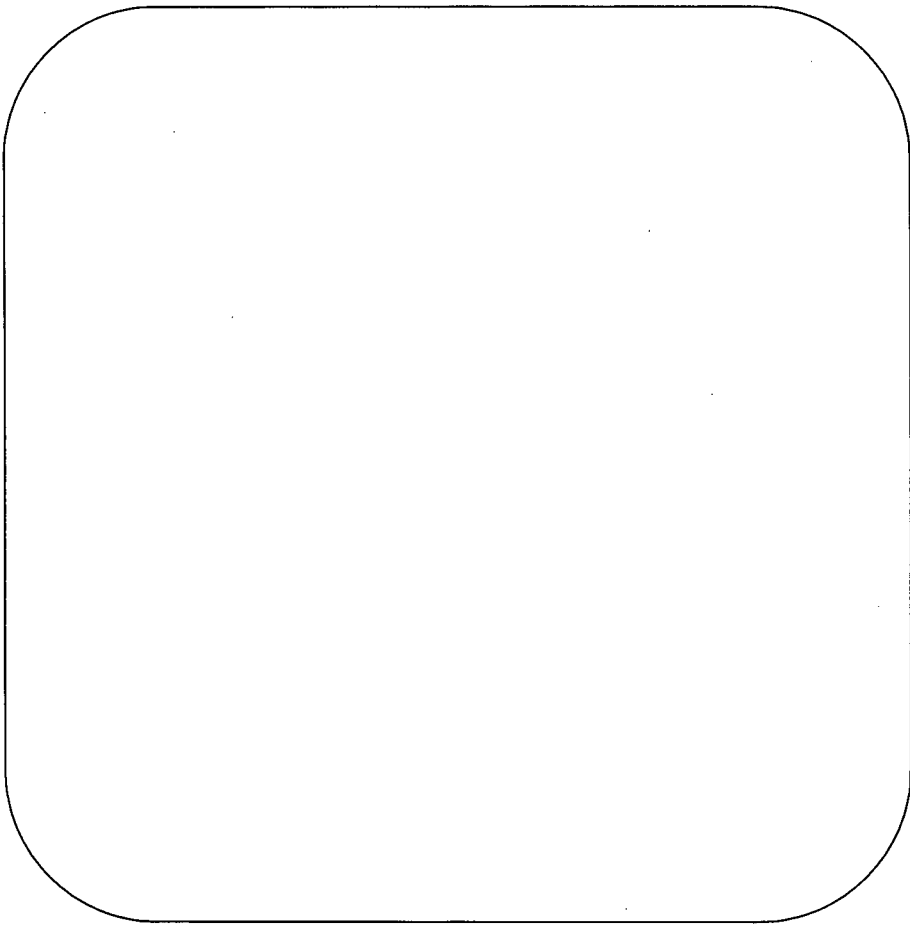
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 540.000.oo.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la decimoquinta reivindicación por.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: VER HOJA DE DOCUMENTOS ANEXOS

11

FIGURA CARACTERÍSTICA



12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA : 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

SCT

DOCUMENTOS ANEXOS

1. ☒ Publicación Internacional WO 2008/069327 A1

Descripción:

Páginas 12 en el idioma original

Páginas 13 en español

Reivindicaciones: Número (s) 7

Figuras: Número (s) 2

2. ☒ **Forma PCT/ISA/210.** Informe de Búsqueda Internacional..

3. ☒ Extracto de publicación.

**NO SE REALIZARON MODIFICACIONES EN LA FASE
INTERNACIONAL**

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

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

REPRESENTACION Y PODER

REPRESENTATION AND POWER- OF- ATTORNEY

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

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

domiciliado (s) en/of

2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5418501, Japan

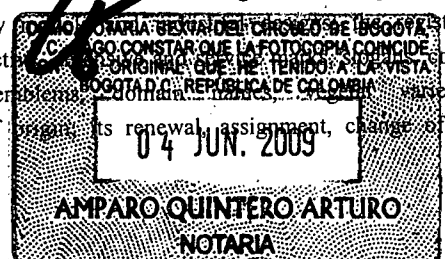
hereby ratify the patent application No. 09006937 filed by Emilio Ferrero on January 27, 2009

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

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

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

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above named attorneys at law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose 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, trademarks, collective trademarks, trade emblems, domain names, trade slogans, commercial names, trade emblems, domain names, slogans, licenses and denominations of origin, its renewal, assignment, change of name or



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

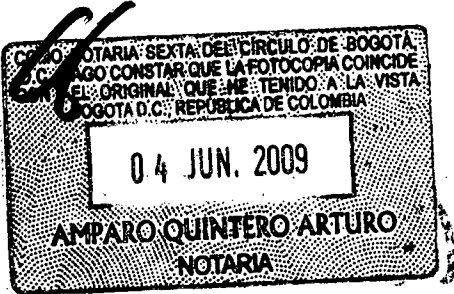
domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the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

Dado y firmado hoy/Given and signed this March 6, 2009
en/in Osaka, Japan
por/by Natsuki HAYAMA, President, Representative Director and CEO

Firma

Signature

Natsuki

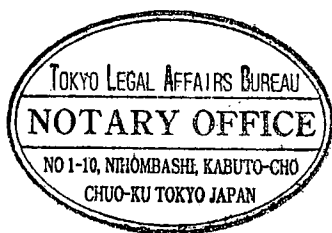


Registration No. 334 of 2009

NOTARIAL CERTIFICATE

This is to certify that Katsuhisa MEREN an attorney-in-fact of Natsuki HAYAMA who is President. Representative Director and CEO of MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION and who is authorized to sign to the attached document on behalf of the said company organized and existing according to the laws of Japan, located at 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka, 5418501, Japan, has stated in my very presence that said Natsuki HAYAMA acknowledges himself to have sign to the said document.

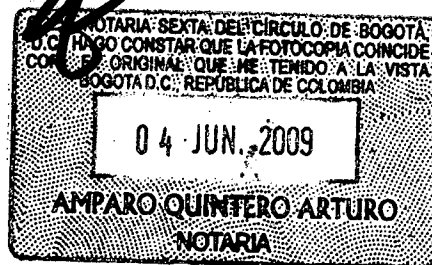
Dated this 13th day of March, 2009.



Masakazu Watanabe

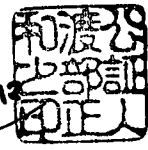
Masakazu Watanabe

Notary, attached to
The Tokyo Legal Affairs Bureau.
No.1-10, Nihombashi, Kabuto-cho,
Chuo-ku, Tokyo, Japan.



日本国法律に従い設立され日本国大阪市中心区道修町 3 丁目 2 番 10 号に所在する
田辺三菱製薬株式会社の代表取締役であり、添付の書類に署名する権限を付与されている
葉山夏樹は、別添文書における署名が自己のものに相違ない旨、代理人目連勝久を通じ、
本公証人に対し自認した。

よって、これを認証する。
平成 2 1 年 3 月 13 日、本公証人役場において
東京都中央区日本橋兜町 1 番 10 号
東京法務局所属

公 証 人
Notary
Masakazu Watanabe


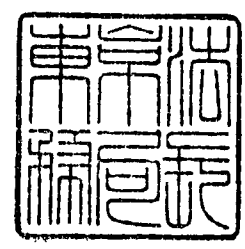
証 明

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

平成 2 1 年 3 月 13 日

東京法務局長

五十嵐義治



APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: JAPAN
This public document

2. has been signed by Masakazu Watanabe

3. acting in the capacity of Notary of the Tokyo Legal Affairs Bureau

4. bears the seal/stamp of Masakazu Watanabe, Notary

Certified

5. at Tokyo

6. MAR. 13, 2009

7. by the Ministry of Foreign Affairs

8. 09- N^o 002904

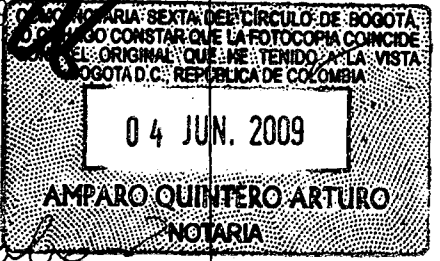
9. Seal/stamp:

10. Signature





Kazutoyo OYABE
For the Minister for Foreign Affairs



TRADUCCIÓN OFICIAL 090/2009 DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLÉS Y EN ESPAÑOL DE ACUERDO CON EL CUAL **MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION**, EMPRESA DOMICILIADA EN 2-10, DOSHO-MACHI 3-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA, 5418501, JAPÓN POR EL PRESENTE RATIFICA LA SOLICITUD DE PATENTE NO. 09006937, PRESENTADA POR EMILIO FERRERO EL 27 DE ENERO DE 2009 Y OTORGA PODER A EMILIO FERRERO, TPA 319; LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, TPA 23555 Y A DANIEL PEÑA, TPA 65620.

EXPEDIDO Y FIRMADO HOY 6 DE MARZO DE 2009 EN OSAKA, JAPÓN POR NATSUKI HAYAMA, PRESIDENTE, REPRESENTANTE, DIRECTOR Y JEFE EJECUTIVO. FIRMA ILEGIBLE.

REGISTRO NÚMERO 334 DE 2009.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

POR LA PRESENTE SE CERTIFICA QUE KATSUHISA MEREN, APODERADA DE NATSUKI HAYAMA, PRESIDENTE, REPRESENTANTE, DIRECTOR Y JEFE EJECUTIVO DE MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION Y QUIEN SE ENCUENTRA AUTORIZADO PARA FIRMAR EL DOCUMENTO ADJUNTO A NOMBRE DE DICHA COMPAÑÍA CONSTITUIDA Y EXISTENTE DE CONFORMIDAD CON LAS LEYES DE JAPÓN, SITUADA EN 2-10, DOSHO-MACHI 3-CHOME, CHUO-KU, OSAKA-SHI, OSAKA, 5418501, JAPÓN, HA DECLARADO EN MI PRESENCIA QUE NATSUKI HAYAMA RECONOCIÓ HABER FIRMADO DICHO DOCUMENTO. FECHADO HOY 13 DE

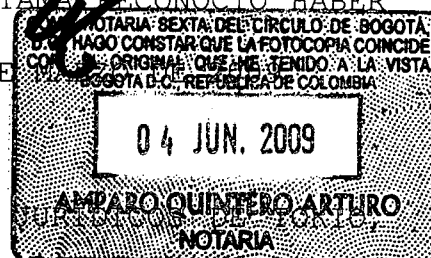
FIRMADO: MASAKAZU WATANABE

NOTARIO ADJUNTO A LA OFICINA DE ASUNTOS

NO. 1-10, NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU, TOKIO, JAPÓN.

SELLO: OFICINA DE ASUNTOS JURÍDICOS DE TOKIO

OFICINA DE NOTARIO, NO. 1-10, NIHOMBASHI, KABUTO-CHO, CHUO-KU, TOKIO, JAPÓN.



Eduardo Calado

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976

APOSTILLA

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

1. PAÍS: JAPÓN

Este documento público

2. ha sido firmado por MASAKAZU WATANABE

3. quien actúa en su calidad de notario de la oficina de asuntos jurídicos de Tokio

4. lleva el sello/estampilla de MASAKAZU WATANABE, NOTARIO

CERTIFICADO

5. en TOKIO. 6. el 13 de marzo de 2009

7. por el MINISTERIO DE RELACIONES EXTERIORES.

8. 09-NO.002904

9. Sello/estampilla

10. Firma: KAZUTOYO OYABE, a nombre del Ministro de Relaciones Exteriores.

ECN\ECN\ID-148319\WPCL002G

COLO-16913-841-001-7

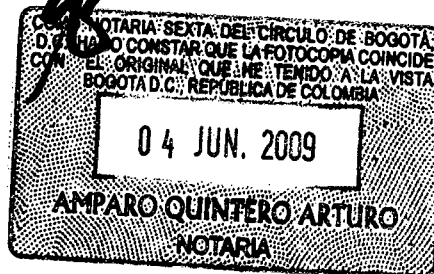
Bogotá, 21 de abril de 2009.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

904078

Eduardo Calado
BOGOTÁ D.C. LEYENDA EN EL
DOCUMENTO DESEMPENÑA
AS FUNCIONES INDICADAS

Eduardo Calado Noguera
TRADUCTOR OFICIAL
Inglés - Español - Inglés
Res. 541 Febrero de 1976



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

7004 ABR 23 P 12:41

Jefe de Legalizaciones
BOGOTÁ D.C.

11

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
12 June 2008 (12.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/069327 A1

(51) International Patent Classification:
C07H 7/04 (2006.01) A61K 31/70 (2006.01)

(74) Agent: TSUKUNI, Hajime; SVAX TS Bldg., 22-12,
Toranomon 1-chome, Minato-ku, Tokyo 1050001 (JP).

(21) International Application Number:
PCT/JP2007/073729

(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:
3 December 2007 (03.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
2006-327019 4 December 2006 (04.12.2006) JP
60/868,426 4 December 2006 (04.12.2006) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, 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).

(71) Applicant (for all designated States except US): MIT-
SUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
[JP/JP]; 2-10, Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Os-
aka-shi, Osa, ka 5418505 (JP).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): NOMURA, Sumi-
hiro. KAWANISHI, Eiji.

Published:

— with international search report

(54) Title: CRYSTALLINE FORM OF 1- (β-D-GLUCOPYRANOSYL) -4 -METHYL- 3- [5- (4 -FLUOROPHENYL)
-2-THIENYLMETHYL] BENZENE HEMIHYDRATE

(57) Abstract: A novel crystal form of 1- (β-D-glucopyranosyl) -4-methyl-3- [5- (4-f luorophenyl) -2-thienylmethyl] benzene
hemihydrate, and having favorable characteristics, is characterized by its x-ray powder diffraction pattern and/or by its infra-red
spectrum.

WO 2008/069327 A1

DESCRIPTION

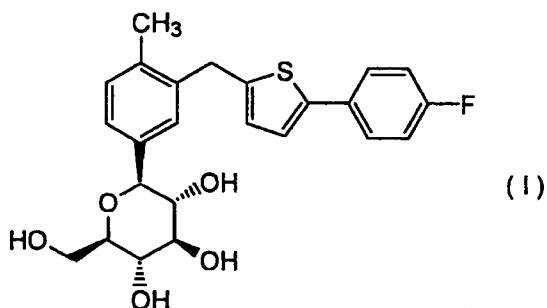
Crystalline form of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene hemihydrate

5 BACKGROUND OF THE INVENTIONField of the Invention

10 This invention relates to a crystalline form of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene hemihydrate useful as an inhibitor of sodium-dependent glucose transporter, to methods for its preparation and isolation, to pharmaceutical compositions which include the compound and a pharmaceutically acceptable carrier, and to pharmaceutical methods of treatment.

Description of the Related Art

20 WO 2005/012326 pamphlet discloses a class of compounds that are inhibitors of sodium-dependent glucose transporter (SGLT) and thus of therapeutic use for treatment of diabetes, obesity, diabetic complications, and the like. There is described in WO 2005/012326 pamphlet 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene of formula (I):



30 In general, for commercial use it is important that a product should have good handling qualities. Additionally, there is a need to produce the product in a pure and

crystalline form to enable formulations to meet exacting pharmaceutical requirements and specifications.

And it is desirable that the product should be in a form that is readily filterable and easily dried.

5 Additionally, it is economically desirable that the product be stable for extended periods of time without the need for specialized storage conditions.

But there have been difficulties in obtaining a crystal form of the compound of formula (I) from organic
10 solvents.

It has now been discovered that the compound of formula (I) hemihydrate can be produced in a crystalline form in a manner reproducible on a commercial scale.

15 SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention provides a crystalline form of hemihydrate of the compound of formula (I) as a novel material, in particular in pharmaceutically acceptable form.

20

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1:

X-ray powder diffraction pattern of the crystalline
25 of hemihydrate of the compound of formula (I).

Figure 2:

Infra-red spectrum of the crystalline of hemihydrate of the compound of formula (I).

30 DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The inventors of the present invention have found that the compounds of formula (I) can be crystallized from a water-containing solvent and the crystalline form of
35 hemihydrate of the compounds (I) have good handling qualities and characteristics.

Accordingly, the present invention is directed to:

1. A crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene.
5
2. A crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene characterized by a powder x-ray
10 diffraction pattern comprising the following 2θ values measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation: 4.36 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 16.00 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 , 20.80 ± 0.2 .
3. A crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene, having substantially the same X-ray
15 powder diffraction pattern as set out in FIG. 1.
4. A crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene, having substantially the same IR
20 spectrum, as set out in FIG. 2.
5. A process for the preparation of a crystalline of
25 hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene, which comprises forming a solution of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene and crystallizing said hemihydrate from the solution by
30 precipitation or recrystallization.
6. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene and a pharmaceutically acceptable
35 carrier.

15 7. A method for treatment or delaying the progression
or onset of diabetes mellitus, diabetic retinopathy,
diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound
5 healing, insulin resistance, hyperglycemia,
hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids,
elevated blood levels of glycerol, hyperlipidemia, obesity,
hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications,
atherosclerosis, or hypertension, which comprises
10 administering a therapeutically effective amount of a
crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-
methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene.

15 As discussed, the present invention includes a
certain solid state crystalline form. Several methods for
characterizing such forms exist, and the invention should
not be limited by the methods chosen or the instrumentation
used in characterizing the compounds of the present
invention. For example, with regard to x-ray diffraction
20 patterns, the diffraction peak intensities in the
experimental patterns can vary, as is known in the art,
primarily due to preferred orientation (non-random
orientation of the crystals) in the prepared sample. As
such, the scope of the present invention must be considered
25 in light of the variability of characterization that is
appreciated by those skilled in the art.

X-ray Powder Diffraction

30 The crystalline form of the present invention (I)
is characterized by its X-ray powder diffraction pattern.
The X-ray diffraction pattern of the crystalline of
hemihydrate of the compound (I) was measured on an X-ray
diffractometer (RINT-TTR III, Rigaku, Tokyo, Japan) with
measured using $\text{CuK}\alpha$ radiation. Methodology of X-ray powder
35 diffraction is as follows:

Scanning rate: 2.00 degree/minute.

Target: CuK α .
Voltage: 50 kV.
Current: 300 mA.
Scan range: from 3 to 40.0 degree.
5 Sampling width: 0.0200 degree.

Infra-red Spectrum

The infra-red spectrum of the crystalline form of the present invention in mineral oil comprises the
10 following main peaks: 1626, 1600, 1549, and 1507 cm⁻¹.

The infra-red spectrum of crystalline compound (I) hemihydrate is shown in the accompanying drawing in which the ordinate is the transmittance in % and the abscissa is the wavenumber in cm⁻¹.

15

Thermogravimetric Analysis

The crystalline form of the present invention has been observed to exist in a hemihydrate form. The theoretical water content of the crystalline of the
20 present invention is 1.98%. The thermogravimetric analysis for the crystalline of the present invention shows a mass loss of 1.705%.

Methodology of thermogravimetric analysis is as follows: about 8 mg of compound (I) hemihydrate is weighed
25 and transferred in an aluminum cell holder for TG-50 (Shimadzu, Japan), and then, the thermogravimetric (TG) thermal curve of crystalline compound (I) hemihydrate is determined at a heat rate of 5 °C /minute. Typical measuring range is from ambient to 150 °C.

30

The present invention also provides a process for producing the crystalline form of hemihydrate of the compound (I) which comprises forming a solution of compound (I) and precipitating the crystalline form from
35 solution.

17.

Typically, the crystalline of hemihydrate of the compound (I) may be obtained from a mixture of the compound of formula (I), a good solvent and water, optionally containing a poor solvent.

5 Sometimes some impurities may act as crystallization inhibitors, and impurities need to be removed using a conventional manner, such as silica gel column chromatography. However, the crystalline of hemihydrate of the compound of formula (I) can even be
10 obtained from relatively impure compound (I).

The present invention also provides a pharmaceutical composition comprising the crystalline of hemihydrate of the compound (I) and a pharmaceutically acceptable carrier.

15 The crystalline compound of the present invention possesses activity as inhibitors of sodium-dependent glucose transporters, and show excellent blood glucose lowering effect.

The crystalline form of the present invention are
20 expected to be useful in the treatment, prevention or delaying the progression or onset of diabetes mellitus (type 1 and type 2 diabetes mellitus, etc.), diabetic complications (such as diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy), postprandial
25 hyperglycemia, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids, elevated blood levels of glycerol, hyperlipidemia, obesity, hypertriglyceridemia, Syndrome X, atherosclerosis, or hypertension.

30 The crystalline form of the present invention or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered either orally or parenterally, and can be used in the form of a suitable pharmaceutical preparation. Suitable pharmaceutical preparations for oral
35 administration include, for example, solid preparations such as tablets, granules, capsules, and powders, or

18
solution preparations, suspension preparations, emulsion preparations, and the like. Suitable pharmaceutical preparations for parenteral administration include, for example, suppositories; injection preparations or
5 intravenous drip preparations, using distilled water for injection, physiological saline solution or aqueous glucose solution; and inhalant preparations.

The pharmaceutical compositions herein will contain, per dosage unit, e.g., tablet, capsule, powder, injection,
10 suppository, teaspoonful and the like, from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg body weight (preferably from about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg; and, more preferably, from about 0.01 mg/kg to about 30 mg/kg) of the active ingredient, and may be given at a dosage of from about
15 0.01 mg/kg/day to about 100 mg/kg/day (preferably from about 0.01 mg/kg/day to about 50 mg/kg/day and more preferably from about 0.01 mg/kg/day to about 30 mg/kg/day). The method of treating a disorder described in the present invention may also be carried out using a
20 pharmaceutical composition comprising the crystalline form as defined herein and a pharmaceutical acceptable carrier. The dosage form will contain from about 0.01 mg/kg to about 100 mg/kg (preferably from about 0.01 mg/kg to about 50 mg/kg; and, more preferably, from about 0.01 mg/kg to
25 about 30 mg/kg) of the active ingredient, and may be constituted into any form suitable for the mode of administration selected. The dosages, however, may be varied depending upon administration routes, the requirement of the subjects, the severity of the condition
30 being treated and the compound being employed. The use of either daily administration or post-periodic dosing may be employed.

The crystalline form of the present invention may be used, if necessary, in combination with one or more of
35 other anti-diabetic agents, antihyperglycemic agents and/or agents for treatment of other diseases. The

present compounds and these other agents may be administered in the same dosage form, or in a separate oral dosage form or by injection.

The dosage of those agents may vary according to, for example, ages, body weight, conditions of patients, administration routes, and dosage forms.

These pharmaceutical compositions may be orally administered to mammalian species including human beings, apes, and dogs, in the dosage form of, for example, tablet, capsule, granule or powder, or parenterally administered in the form of injection preparation, or intranasally, or in the form of transdermal patch.

The crystalline form of hemihydrate of the compound of formula (I) can be prepared from a mixture of the compound (I), a good solvent and water, optionally containing a poor solvent.

Examples of good solvents which have been found suitable include ketones (e.g., acetone, 2-butanone), esters (e.g., ethyl acetate, methyl acetate), alcohols (e.g., methanol, ethanol, i-propanol), and a mixture of these solvents. Examples of poor solvents include alkanes (e.g., hexane, heptane), aromatic hydrocarbons (e.g., benzene, toluene), ethers (e.g., diethyl ether, dimethyl ether, diisopropyl ether) and a mixture of these solvents.

One preferred preparation of the crystalline form of hemihydrate of the compound of formula (I) typically involves dissolving in a good solvent (e.g., ketones or esters) crude or amorphous compound of formula (I) prepared in accordance with the procedures described in WO 2005/012326 pamphlet, and adding water and a poor solvent (e.g., alkanes or ethers) to the resulting solution, followed by filtration.

In case that a good solvent is soluble in water, a poor solvent needs not be used and water may be added to the solution of the compound of formula (I) in the good

solvent so the solubility of the compound of formula (I) can be decreased in the solution.

In case that a poor solvent is used, water is preferably used in amount of 1 to 10 molar equivalents to the compound of formula (I), the good solvent is preferably used in amount of 10 to 100 times of volume of water, and the poor solvent is preferably used in amount of 0.1 to 10 times of volume of the good solvent.

The precise conditions under which the crystalline of hemihydrate of the compound (I) is formed may be empirically determined.

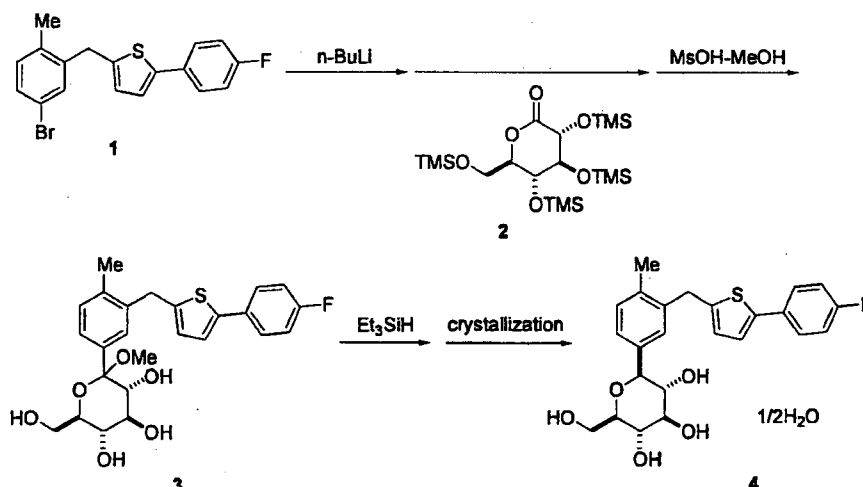
Under these conditions, crystallization can preferably be carried out at a lowered, ambient or elevated temperature.

The crystalline form of hemihydrate of the compound of formula (I) is significantly easier to isolate than amorphous form of the compound and can be filtered from the crystallization medium after cooling, and washed and dried. Also, the crystalline form of the present invention is more stable than the amorphous form of the compound of formula (I).

Examples

EXAMPLE 1: Crystalline 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene hemihydrate

1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene was prepared in a similar manner as described in WO 2005/012326.



- (1) To a solution of 5-bromo-1-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]-2-methylbenzene (**1**, 28.9 g) in tetrahydrofuran (480 ml) and toluene (480 ml) was added n-butyllithium (1.6M hexane solution, 50.0 ml) dropwise at -67 to -70 °C under argon atmosphere, and the mixture was stirred for 20 minutes at the same temperature. Thereto was added a solution of **2** (34.0 g) in toluene (240 ml) dropwise at the same temperature, and the mixture was further stirred for 1 hour at the same temperature. Subsequently, thereto was added a solution of methanesulfonic acid (21.0 g) in methanol (480 ml) dropwise, and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 17 hours. The mixture was cooled under ice - water cooling, and thereto was added a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined organic layer was washed with brine and dried over magnesium sulfate. The insoluble was filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was triturated with toluene (100 ml) - hexane (400 ml) to give 1-(1-methoxyglucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]-benzene (**3**) (31.6 g). APCI-Mass m/Z 492 (M+NH₄).
- (2) A solution of **3** (63.1 g) and triethylsilane (46.4 g) in dichloromethane (660 ml) was cooled by dry ice - acetone bath under argon atmosphere, and thereto was

added dropwise boron trifluoride · ethyl ether complex (50.0 ml), and the mixture was stirred at the same temperature. The mixture was allowed to warm to 0 °C and stirred for 2 hours. At the same temperature, a saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution (800 ml) was added, and the mixture was stirred for 30 minutes. The organic solvent was evaporated under reduced pressure, and the residue was poured into water and extracted with ethyl acetate twice. The organic layer was washed with water twice, dried over magnesium sulfate and treated with activated carbon. The insoluble was filtered off and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (300 ml), and thereto were added diethyl ether (600 ml) and H₂O (6 ml). The mixture was stirred at room temperature overnight, and the precipitate was collected, washed with ethyl acetate - diethyl ether (1 : 4) and dried under reduced pressure at room temperature to give 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene hemihydrate (33.5 g) as colorless crystals. mp 98-100°C. APCI-Mass m/z 462 (M+NH₄). ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.26 (3H, s), 3.13-3.28 (4H, m), 3.44 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.96 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.10, 4.15 (each 1H, d, J = 16.0 Hz), 4.43 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.72 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.92 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz). Anal. Calcd. for C₂₄H₂₅FO₅S·0.5H₂O: C, 63.56; H, 5.78; F, 4.19; S, 7.07. Found: C, 63.52; H, 5.72; F, 4.08; S, 7.00.

30

Example 2

An amorphous powder of 1-(β-D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene (1.62 g) was dissolved in acetone (15 ml), and thereto were added H₂O (30 ml) and a crystalline seed. The mixture was stirred at room temperature for 18 hours, and the

35

precipitate was collected, washed with acetone - H₂O (1 : 4, 30 ml) and dried under reduced pressure at room temperature to give 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene hemihydrate
5 (1.52 g) as colorless crystals. mp 97-100°C.

CLAIMS

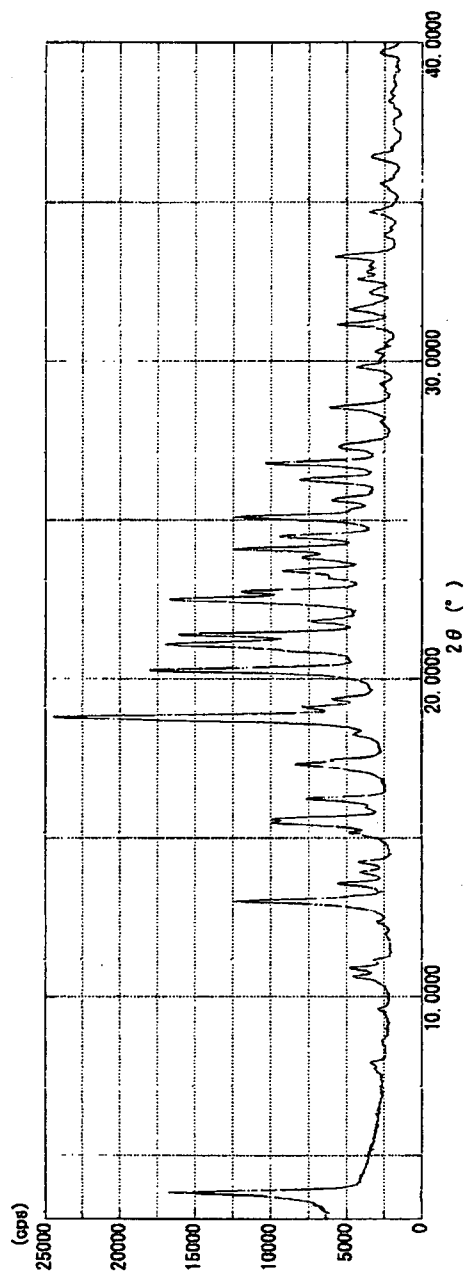
1. A crystalline of hemihydrate of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene.
5
2. A crystalline of hemihydrate of claim 1, having a powder x-ray diffraction pattern comprising the following 2 θ values measured using CuK α radiation: 4.36 $\pm$ 0.2, 13.54
10 $\pm$ 0.2, 16.00 $\pm$ 0.2, 19.32 $\pm$ 0.2, and 20.80 $\pm$ 0.2.
3. A crystalline of hemihydrate of claim 1, having substantially the same X-ray diffraction pattern as set out in FIG. 1.
15
4. A crystalline of hemihydrate of claim 1, having substantially the same IR spectrum, as set out in FIG. 2.
5. A process for the preparation of a crystalline of
20 hemihydrate of claim 1, which comprises forming a solution of 1-(β -D-glucopyranosyl)-4-methyl-3-[5-(4-fluorophenyl)-2-thienylmethyl]benzene and crystallizing said hemihydrate from the solution by precipitation or recrystallization.
- 25 6. A pharmaceutical composition comprising an effective amount of a crystalline of hemihydrate of claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.
7. A method for treatment or delaying the progression
30 or onset of diabetes mellitus, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, diabetic nephropathy, delayed wound healing, insulin resistance, hyperglycemia, hyperinsulinemia, elevated blood levels of fatty acids, elevated blood levels of glycerol, hyperlipidemia, obesity,
35 hypertriglyceridemia, Syndrome X, diabetic complications, atherosclerosis, or hypertension, which comprises

administering a therapeutically effective amount of a crystalline of hemihydrate of claim 1.

1/2

FIG. 1

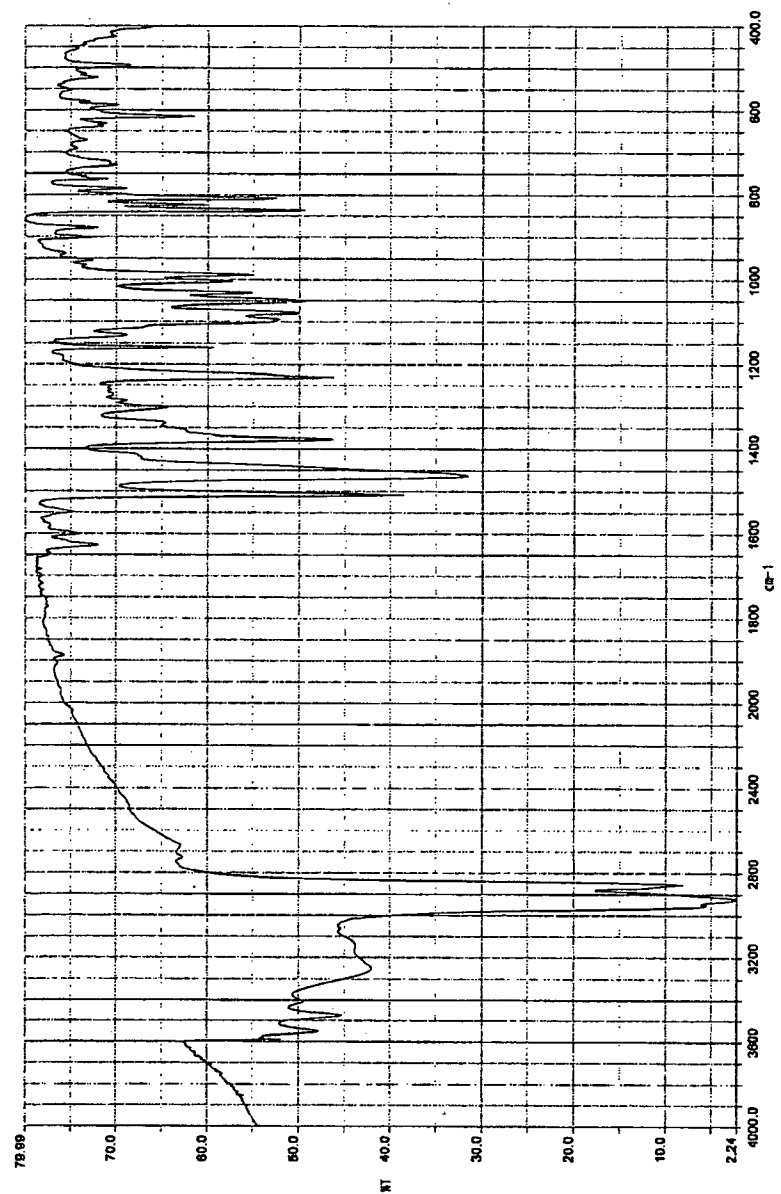
X-Ray Powder Diffraction



2/2

FIG. 2

Infra-red spectrum



**FORMA CRISTALINA DEL HEMIHDRATO DE 1-(β-D-GLUCOPIRANOSIL)-
4-METIL-3-[5-(4-FLUOROFENIL)-2-TIENILMETIL]BENCENO**

CAMPO TECNICO

5

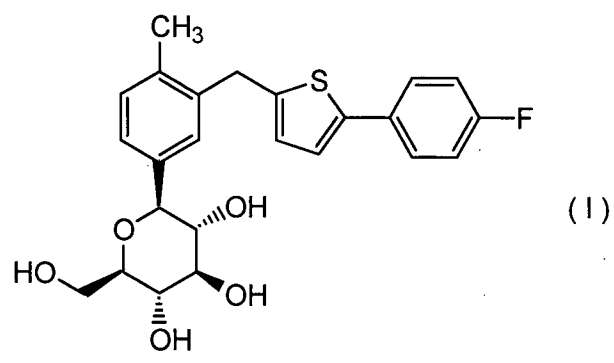
Esta invención se refiere a una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno útil como inhibidor del transportador de glucosa sodio-dependiente, a métodos para su preparación y aislamiento, a composiciones farmacéuticas que incluyen el compuesto y un vehículo aceptable para uso farmacéutico y a métodos farmacéuticos de tratamiento.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

El documento de WO 2005/012326 revela una clase de compuestos que son inhibidores del transportador de glucosa sodio-dependiente (SGLT, por sus siglas en inglés) y por lo tanto de uso terapéutico para el tratamiento de la diabetes, obesidad, complicaciones diabéticas y similares. Se describe en el documento WO 2005/012326 el 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno de fórmula (I):

20



5

10

15

20

En general, para uso comercial es importante que un producto tenga buenas cualidades de manipulación. Además, existe la necesidad de producir el producto en una forma pura y cristalina que permita que las formulaciones cumplan con especificaciones y requerimientos farmacéuticos exigentes.

Y es deseable que el producto esté en una forma fácilmente filtrable y de secado fácil. Además, es deseable en términos económicos que el producto sea estable durante períodos de tiempo extensos sin la necesidad de condiciones de almacenamiento especializadas.

Pero ha habido dificultades durante la obtención de una forma cristalina del compuesto de fórmula (I) a partir de solventes orgánicos.

Ahora se ha descubierto que el hemihidrato del compuesto de fórmula (I) puede producirse en una forma cristalina de un modo reproducible a escala comercial.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee una forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) como un material novedoso, en particular en forma aceptable para uso farmacéutico.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Figura 1: patrón de difracción de rayos X de polvo de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I).

Figura 2: espectro infrarrojo de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I).

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los inventores de la presente invención han descubierto que los compuestos de fórmula (I) pueden cristalizarse a partir de un solvente que contiene agua y que la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) tiene buenas cualidades de manipulación y características.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a:

1. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno.
2. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno caracterizada por un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4.36 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 16.00 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 , 20.80 ± 0.2 .

3. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X expuesto en la FIG. 1.

4. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene sustancialmente el mismo espectro IR expuesto en la FIG. 2.

5. Un proceso para la preparación de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que comprende preparar una solución de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno y cristalizar dicho hemihidrato a partir de la solución mediante precipitación o recristalización.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

7. Un método para el tratamiento o retardo de la progresión o comienzo de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, que comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno.

Como se describe, la presente invención incluye una cierta forma cristalina en estado sólido. Existen varios métodos para caracterizar tales formas, y no debe limitarse la invención a los métodos seleccionados o a la

instrumentación utilizada en la caracterización de los compuestos de la presente invención. Por ejemplo, respecto de los patrones de difracción de rayos X, las intensidades máximas de difracción en los patrones experimentales pueden variar, como es conocido en la técnica, principalmente a causa de la orientación preferida (orientación no azarosa de los cristales) en la muestra preparada. Como tal, el alcance de la presente invención debe considerarse a la luz de la variabilidad de caracterización apreciada por aquellos con experiencia en la técnica.

10 Difracción de rayos X de polvo

La forma cristalina de la presente invención (I) se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X de polvo. El patrón de difracción de rayos X de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) se midió mediante un difractómetro de rayos X (RINT-TTR III, Rigaku, Tokio, Japón) utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$. La metodología de la difracción de rayos X de polvo es como sigue:

Velocidad de barrido: 2.00 grados/minuto.

Blanco: $\text{CuK}\alpha$.

Voltaje: 50 kV.

20 Corriente: 300 mA.

Rango de barrido: de 3 a 40.0 grados.

Ancho de muestreo: 0.0200 grados.

Espectro infrarrojo

25 El espectro infrarrojo de la forma cristalina de la presente invención en aceite mineral comprende los siguientes picos principales: 1626, 1600, 1549, y 1507 cm^{-1} .

El espectro infrarrojo del hemihidrato del compuesto cristalino (I) se muestra en la figura adjunta, donde el eje de ordenadas es la transmitancia en % y el eje de abscisas es el número de onda en cm^{-1} .

5 Análisis termogravimétrico

Se ha observado que la forma cristalina de la presente invención existe en forma de hemihidrato. El contenido acuoso teórico de la forma cristalina de la presente invención es de 1.98%. El análisis termogravimétrico para la forma cristalina de la presente invención muestra una pérdida de masa
10 del 1.705%.

La metodología del análisis termogravimétrico es la siguiente: se pesan y se transfieren aproximadamente 8 mg del hemihidrato del compuesto (I) a un soporte celular de aluminio para TG-50 (Shimadzu, Japón), y luego, se determina la curva térmica termogravimétrica (TG) del hemihidrato del
15 compuesto cristalino (I) a una velocidad de calentamiento de $5^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$. El rango de medición típico es de temperatura ambiente a 150°C .

La presente invención también provee un proceso para producir la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) que comprende preparar una solución del compuesto (I) y precipitar la forma cristalina a partir de la
20 solución.

Típicamente, la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) puede obtenerse a partir de una mezcla del compuesto de fórmula (I), un buen solvente y agua, que opcionalmente contiene un solvente pobre.

A veces algunas impurezas pueden actuar como inhibidores de
25 la cristalización, y se necesita eliminar las impurezas utilizando un medio convencional, tal como cromatografía en columna de gel de sílice. Sin embargo, la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) puede incluso obtenerse a partir del compuesto (I) relativamente impuro.

La presente invención también provee una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

La forma cristalina del compuesto de la presente invención
5 posee actividad como inhibidor de los transportadores de glucosa sodio-dependientes, y muestra efectos excelentes para la disminución de la glucosa en sangre.

Se espera que la forma cristalina de la presente invención sea útil en el tratamiento, prevención o retardo de la progresión o comienzo de la
10 diabetes mellitus (diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2, etc.), complicaciones diabéticas (tales como retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética), hiperglucemia postprandial, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol,
15 hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, aterosclerosis o hipertensión.

La forma cristalina de la presente invención o una sal aceptable para uso farmacéutico de la misma pueden administrarse en forma oral o parenteral, y pueden utilizarse en forma de preparación farmacéutica
20 apropiada. Las preparaciones farmacéuticas apropiadas para administración oral incluyen, por ejemplo, preparaciones sólidas tales como comprimidos, gránulos, cápsulas, y polvos, o preparaciones en solución, preparaciones en suspensión, preparaciones en emulsión y similares. Las preparaciones farmacéuticas apropiadas para administración parenteral incluyen, por
25 ejemplo, supositorios; preparaciones en inyección o preparaciones para administración intravenosa, utilizando agua destilada para inyección, solución salina fisiológica o solución acuosa de glucosa; y preparaciones para inhalación.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosificación, por ejemplo comprimido, cápsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita de té y similares, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal (con preferencia de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; y, con más preferencia, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del componente activo, y pueden administrarse a una dosis de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 100 mg/kg/día (con preferencia de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 50 mg/kg/día y con más preferencia de aproximadamente 0.01 mg/kg/día a aproximadamente 30 mg/kg/día). El método de tratamiento de un trastorno descrito en la presente invención puede también llevarse a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de acuerdo a lo definido en la presente y un vehículo aceptable para uso farmacéutico. La forma de dosificación contendrá de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg (con preferencia de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg; y, con más preferencia, de aproximadamente 0.01 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg) del componente activo, y puede estar constituida por cualquier forma apropiada para la modalidad de administración seleccionada. Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo de las vías de administración, el requerimiento de los sujetos, la gravedad de la afección tratada y el compuesto empleado. Puede emplearse el uso de o bien administración de dosis diaria o post-periódica.

La forma cristalina de la presente invención puede utilizarse, de ser necesario, en combinación con uno o más de otros agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos y/o agentes para el tratamiento de otras enfermedades. Los compuestos de la presente y estos otros agentes pueden

administrarse en la misma forma de dosificación, o en una forma de dosificación oral separada o mediante inyección.

La dosis de tales agentes puede variar de acuerdo a, por ejemplo, edades, peso corporal, condiciones de los pacientes, vías de
5 administración y formas de dosificación.

Estas composiciones farmacéuticas pueden administrarse en forma oral a especies de mamíferos que incluyen seres humanos, simios y perros, en la forma de dosificación de, por ejemplo, comprimido, cápsula, gránulo o polvo, o administrarse en forma parenteral en la forma de
10 preparación para inyección, o en forma intranasal, o en forma de parche transdérmico.

La forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) pueden prepararse a partir de una mezcla del compuesto (I), un buen solvente y agua, que opcionalmente contenga un solvente pobre.

15 Los ejemplos de buenos solventes que se han hallado apropiados incluyen cetonas (por ej., acetona, 2-butanona), ésteres (por ej., acetato de etilo, acetato de metilo), alcoholes (por ej., metanol, etanol, i-propanol), y una mezcla de tales solventes. Los ejemplos de solventes pobres incluyen alcanos (por ej., hexano, heptano), hidrocarburos aromáticos (por ej.,
20 benceno, tolueno), éteres (por ej., dietiléter, dimetiléter, diisopropiléter) y una mezcla de estos solventes.

Una preparación preferida de la forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) típicamente incluye diluir en un buen solvente (por ej., cetonas o ésteres) el compuesto de fórmula (I) bruto o amorfo
25 preparado de acuerdo con los procedimientos descritos en el documento WO 2005/012326, y agregar agua y un solvente pobre (por ej., alcanos o éteres) a la solución resultante, seguido de filtración.

En el caso de que un buen solvente sea hidrosoluble, no se requiere el uso de un solvente pobre y puede agregarse agua a la solución del compuesto de fórmula (I) en el buen solvente para que pueda disminuirse la solubilidad del compuesto de fórmula (I) en la solución.

5 En caso que se utilice un solvente pobre, con preferencia se utiliza agua en una proporción de 1 a 10 equivalentes molares respecto del compuesto de fórmula (I), con preferencia se utiliza el buen solvente en una proporción de 10 a 100 veces el volumen de agua, y con preferencia se utiliza el solvente pobre en una proporción de 0.1 a 10 veces el volumen del buen
10 solvente.

Las condiciones precisas por las cuales se forma la forma cristalina del hemihidrato del compuesto (I) pueden determinarse empíricamente.

En tales condiciones, la cristalización puede con preferencia
15 llevarse a cabo a una temperatura menor, ambiente o elevada.

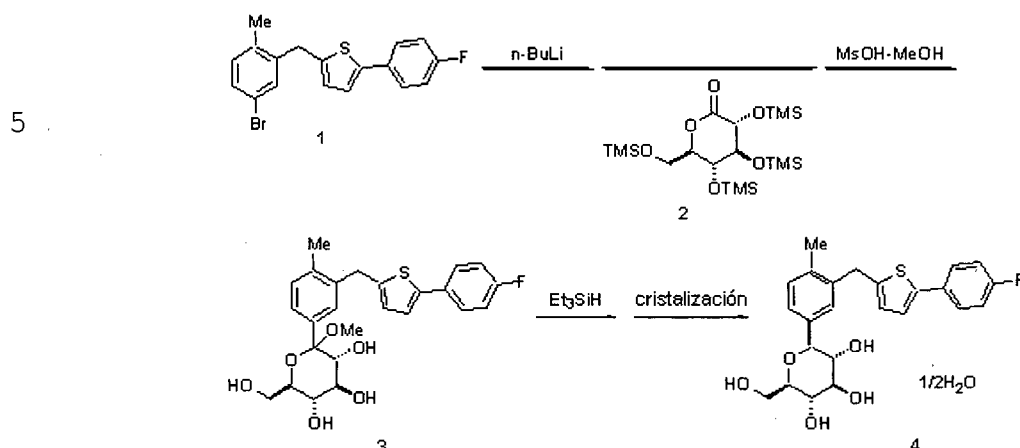
La forma cristalina del hemihidrato del compuesto de fórmula (I) es significativamente más fácil de aislar que la forma amorfa del compuesto y puede filtrarse del medio de cristalización luego del enfriamiento, y lavarse y secarse. También, la forma cristalina de la presente invención es más estable
20 que la forma amorfa del compuesto de fórmula (I).

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

25 Forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno

El 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno se preparó de un modo similar al descrito en WO 2005/012326.



(1) Se agregó n-butilitio (solución de hexano 1.6M, 50.0 ml) gota a gota a una solución de 5-bromo-1-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]-2-metilbenceno (**1**, 28.9 g) en tetrahidrofurano (480 ml) y tolueno (480 ml) de – 67 a –70°C bajo atmósfera de argón, y la mezcla se agitó durante 20 minutos a la misma temperatura. Se agregó a esto una solución de **2** (34.0 g) gota a gota en tolueno (240 ml) a la misma temperatura, y la mezcla se agitó en forma adicional durante 1 hora a la misma temperatura. Luego, se agregó a esto una solución de ácido metansulfónico (21.0 g) gota a gota en metanol (480 ml), y la mezcla resultante se dejó entibiar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 17 horas. La mezcla se enfrió bajo refrigeración con hielo– 20 agua, y se agregó a la misma una solución de hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con acetato de etilo, y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. Se filtró el material insoluble y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se trituró con tolueno (100 ml) – hexano (400 ml) para dar 1-(1- 25 metoxiglucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]-benceno (**3**) (31.6 g). APCI-Masa m/Z 492 (M+NH₄).

(2) Se enfrió una solución de **3** (63.1 g) y trietilsilano (46.4 g) en diclorometano (660 ml) mediante un baño de hielo seco–acetona bajo

atmósfera de argón, y se agregó a la misma gota a gota complejo trifluoruro de boro-etiléter (50.0 ml), y la mezcla se agitó a la misma temperatura. La mezcla se dejó calentar a 0°C y se agitó durante 2 horas. A la misma temperatura, se agregó una solución acuosa saturada de hidrógeno carbonato de sodio (800 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. El solvente orgánico se evaporó a presión reducida, y el residuo se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó dos veces con agua, se secó sobre sulfato de magnesio y se trató con carbono activado. Se filtró el material insoluble y el solvente se evaporó a presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (300 ml), y se agregó a esto dietiléter (600 ml) y H₂O (6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta el día siguiente, y se recogió el precipitado, se lavó con acetato de etilo–dietiléter (1:4) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar el hemihidrato de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (33.5 g) como cristales incoloros.

Pf 98-100°C.

APCI-Masa m/Z 462 (M+NH₄).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ 2.26 (3H, s), 3.13-3.28 (4H, m), 3.44 (1H, m), 3.69 (1H, m), 3.96 (1H, d, J = 9.3 Hz), 4.10, 4.15 (cada 1H, d, J = 16.0 Hz), 4.43 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.72 (1H, d, J = 5.6 Hz), 4.92 (2H, d, J = 4.8 Hz), 6.80 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.18-7.25 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.59 (2H, dd, J = 8.8, 5.4 Hz),

Análisis calculado para C₂₄H₂₅FO₅S·0.5H₂O: C, 63.56; H, 5.78; F, 4.19; S, 7.07,

Experimental: C, 63.52; H, 5.72; F, 4.08; S, 7.00.

EJEMPLO 2

Se disolvió un polvo amorfo de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (1.62 g) en acetona (15 ml), y se agregó a esto H₂O (30 ml) y un cristal de siembra. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas, y se recogió el precipitado, se lavó con acetona-H₂O (1:4, 30 ml) y se secó a presión reducida a temperatura ambiente para dar el hemihidrato de 1-(α -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno (1.52 g) como cristales incoloros. Pf 97-100°C.

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno.

2. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos
10 utilizando radiación $\text{CuK}\alpha$: 4.36 ± 0.2 , 13.54 ± 0.2 , 16.00 ± 0.2 , 19.32 ± 0.2 , y 20.80 ± 0.2 .

3. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X expuesto en la FIG. 1.

15 4. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene sustancialmente el mismo espectro IR, expuesto en la FIG. 2.

5. Un proceso para la preparación de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1, que comprende preparar una solución de 1-
20 (β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno y cristalizar dicho hemihidrato a partir de la solución mediante precipitación o recristalización.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1 y un
25 vehículo aceptable para uso farmacéutico.

7.-Un método para el tratamiento o retardo de la progresión o comienzo de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la

insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, que comprende administrar una cantidad

5 efectiva para uso terapéutico de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1.

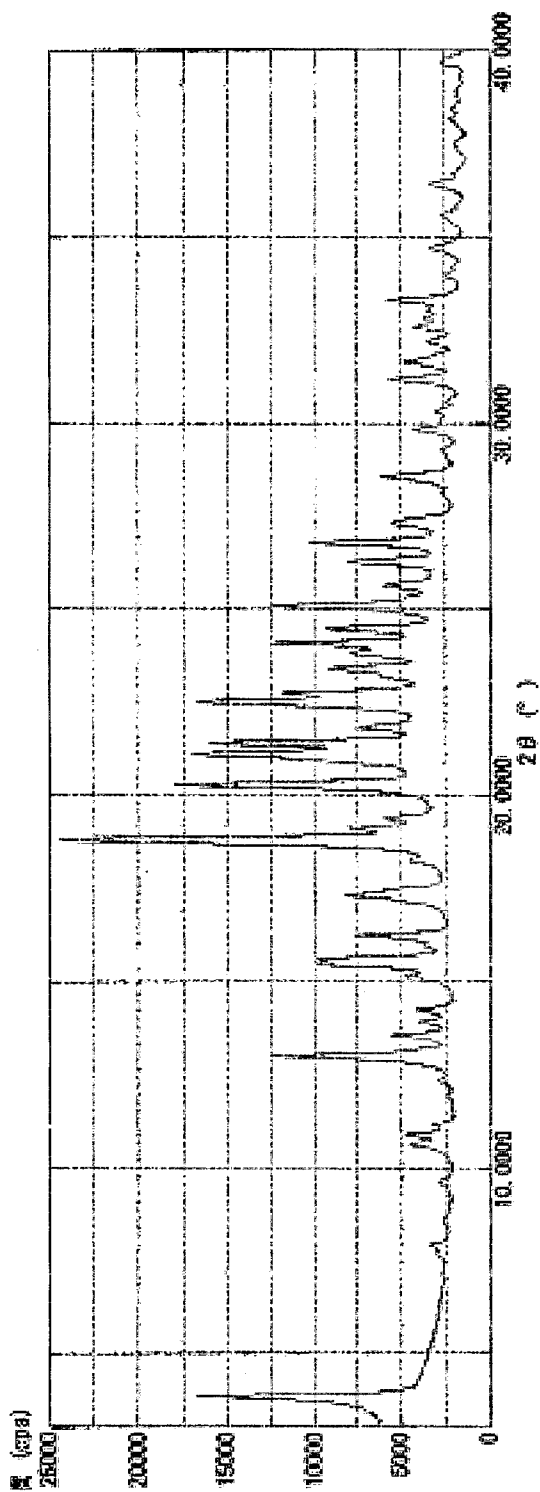
RESUMEN DE LA INVENCION

Una forma cristalina novedosa del hemihidrato de 1-(β -D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno, que tiene

5 características favorables, se caracteriza por su patrón de difracción de rayos X de polvo y/o por su espectro infrarrojo.

FIG. 1

Difracción de Rayos-X de Polvo

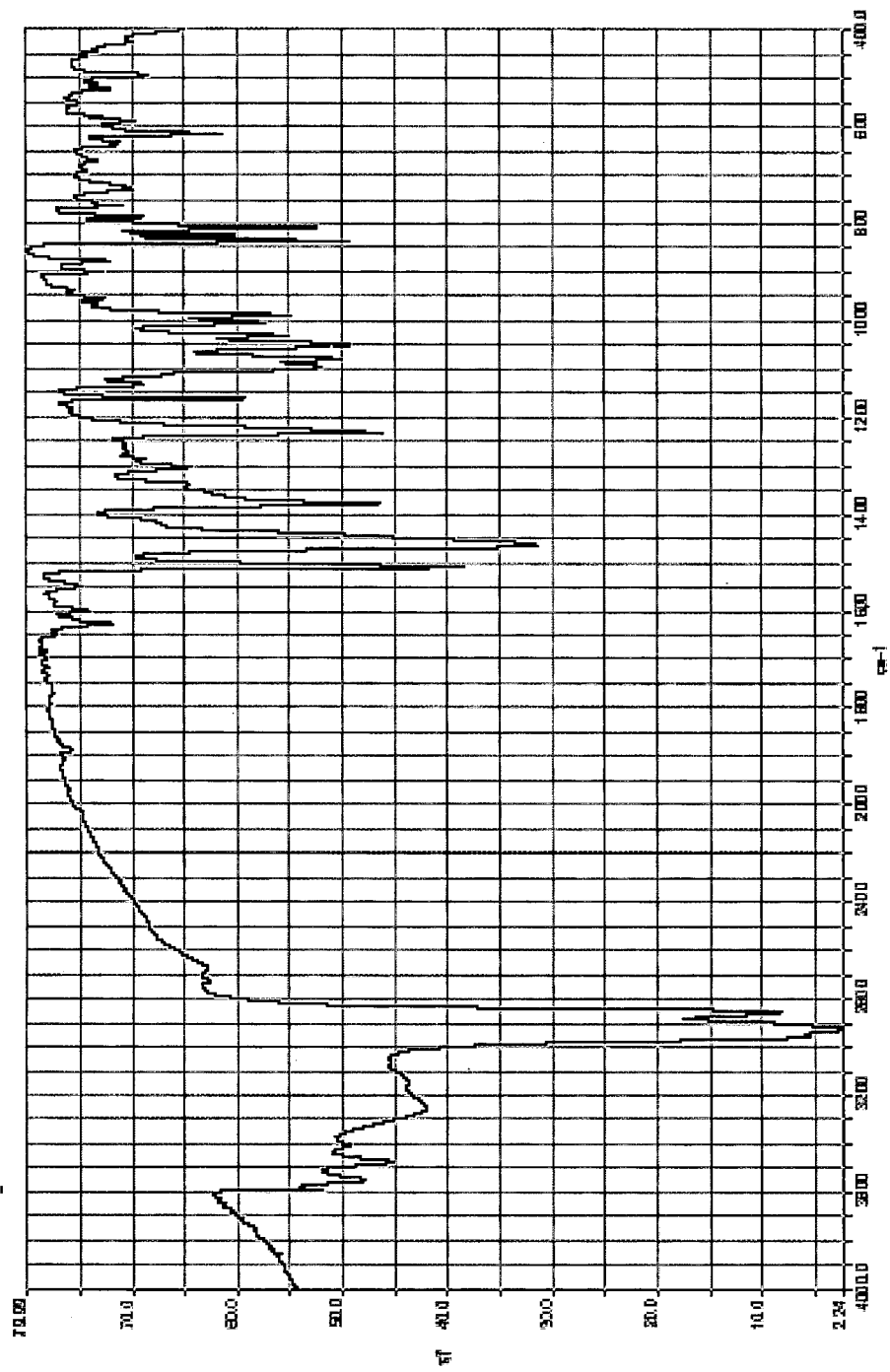


5

FIG. 2

Espectro infrarrojo

45.



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/JP2007/073729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07H7/04 A61K31/70		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07H A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2005/012326 A (TANABE SEIYAKU CO [JP]; NOMURA SUMIHIRO; KAWANISHI EIJI; UETA KIICHIRO) 10 February 2005 (2005-02-10) cited in the application abstract page 84; table 1; compound 84 page 68 - page 70; example 1 page 75, lines 23-28 -----	1-7
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 31 January 2008		Date of mailing of the international search report 06/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Gohlke, Pascale

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/JP2007/073729

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005012326 A	10-02-2005	AU 2004260761 A1	10-02-2005
		BR PI0413232 A	03-10-2006
		CA 2534024 A1	10-02-2005
		CN 1829729 A	06-09-2006
		EP 1651658 A1	03-05-2006
		JP 2007518683 T	12-07-2007
		KR 20060057589 A	26-05-2006
		KR 20070065454 A	22-06-2007
		MX PA06001274 A	11-04-2006

 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: (22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad (31) Prioridad (32) Fecha (33) País 2006-327019 04/12/2006 JP 60/868,426 04/12/2006 US		(51) Int Cl: C07H 007/004 (71) Solicitante(s) MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION (72) Inventor(es) SUMIHIRO NOMURA EIJI KAWANISHI (74) Apoderado: EMILIO FERRERO	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 04/07/2009 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 03/12/2007 No. de solicitud PCT/JP2007/073729		(87) Publicación internacional Fecha: 12/06/2008 N° publicación: WO 2008/069327 A1	
(54) Titulo: FORMA CRISTALINA DEL HEMIHDRATO DE 1-(β-D-GLUCOPIRANOSIL)-4-METIL-3-[5-(4-FLUOROFENIL)-2-TIENILMETIL]BENCENO			

Reivindicación(es):

1. Una forma cristalina del hemihidrato de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno.

comprende administrar una cantidad efectiva para uso terapéutico de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1.

2. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende los siguientes valores 2θ medidos utilizando radiación CuKα: 4.36 ± 0.2, 13.54 ± 0.2, 16.00 ± 0.2, 19.32 ± 0.2, y 20.80 ± 0.2.

3. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene sustancialmente el mismo patrón de difracción de rayos X expuesto en la FIG. 1.

4. La forma cristalina del hemihidrato de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque tiene sustancialmente el mismo espectro IR, expuesto en la FIG. 2.

5. Un proceso para la preparación de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1, que comprende preparar una solución de 1-(β-D-glucopiranosil)-4-metil-3-[5-(4-fluorofenil)-2-tienilmetil]benceno y cristalizar dicho hemihidrato a partir de la solución mediante precipitación o recristalización.

6. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad efectiva de una forma cristalina del hemihidrato de la reivindicación 1 y un vehículo aceptable para uso farmacéutico.

7. -Un método para el tratamiento o retardo de la progresión o comienzo de la diabetes mellitus, retinopatía diabética, neuropatía diabética, nefropatía diabética, retraso en la curación de heridas, resistencia a la insulina, hiperglucemia, hiperinsulinemia, niveles sanguíneos elevados de ácidos grasos, niveles sanguíneos elevados de glicerol, hiperlipidemia, obesidad, hipertrigliceridemia, Síndrome X, complicaciones diabéticas, aterosclerosis o hipertensión, que

49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068422-00000-0000

Fecha: 2009-07-02 16:08:18 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 42,014
FECHA : JUNIO 8 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111846674	08/06/2009	55,819,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	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. _____

Cdo 16973-846-002-J



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◆ Descripción de la invención ☒
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

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

COMPLETA ☐

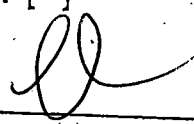
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

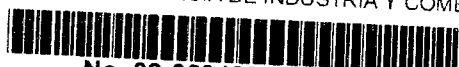
- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-068422- -00000-0000

Fecha: 2009-07-02 16:08:18 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 49

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10

Conmutador: 3 82 08 40

Fax: 350 52 20

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
FERRERO EMILIO
Apoderado(a) y/o Representante de
MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION

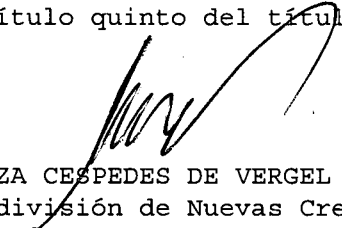
REFERENCIA :	Radicación No.	9 68422
	Solicitud internacional	PCT/JP2007/073729
	Fecha inicio fase nacional	04/07/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 07629

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

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

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

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


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpall 10 JUL. 2009