

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 446**

51 Int. Cl.:
C07D 417/12 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05077388 .6**
96 Fecha de presentación: **14.03.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1623984**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **FORMA POLIMÓRFICA I DE SAL DE POTASIO 5-[4-[[3-METIL-4-OXO-3,4,DIHIDROQUINAZOLINA-2-IL]METOXI]BENCIL]TIAZOLIDINA-2,4-DIONA.**

30 Prioridad:
15.03.2002 IN MA01802002

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.02.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.02.2012

73 Titular/es:
**DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED
7-1-27 AMEERPET
HYDERABAD 500 016, ANDHRA PRADESH, IN**

72 Inventor/es:
**Potlapally, Rajender Kumar;
Srisilla, Raju;
Mamillapalli, Ramabhadra S. y
Gaddam, Om Reddy**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

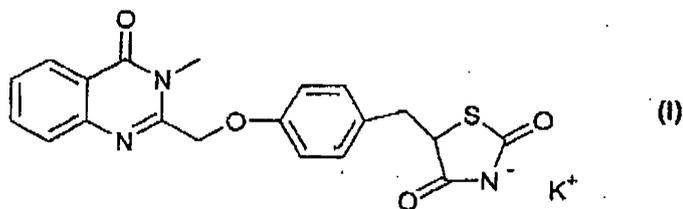
ES 2 373 446 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma polimórfica I de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona

La presente invención se refiere a procesos para preparar la forma polimórfica I de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona que tiene la fórmula (I).



De los muchos fármacos disponibles para el tratamiento de dolencias diabéticas, los derivados de tiazolidinediona son muy destacados y se consideran constituyentes efectivos muy superiores en comparación con las ureas de sulfonilo. La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, una de tales tiazolidinedionas que mostró efecto euglucémico, se presentó en la patente de Estados Unidos N° 5.985.884 de los presentes inventores.

La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula (I) es útil en la reducción del peso corporal y para el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades tales como hipertensión, cardiopatía coronaria, aterosclerosis, derrame cerebral, enfermedad vascular periférica y trastornos relacionados.

La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula (I) pueden usarse para el tratamiento de ciertas enfermedades renales incluyendo glomerulonefritis, glomeruloesclerosis, síndrome nefrótico, nefroesclerosis hipertensiva y nefropatía.

La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula (I) es también útil para el tratamiento y/o profilaxis de resistencia a la insulina (diabetes tipo II), resistencia a la leptina, intolerancia a la glucosa, dislipidemia, trastornos relacionados con el síndrome X tales como hipertensión, obesidad, resistencia a la insulina, cardiopatía coronaria y otros trastornos cardiovasculares.

La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de la fórmula (I) también puede ser útil como inhibidor de aldosa reductasa, para mejorar las funciones cognitivas en demencia, tratar complicaciones diabéticas, trastornos relacionados con la activación de células endoteliales, psoriasis, síndrome de ovario poliquístico (SOPQ), enfermedades inflamatorias intestinales, osteoporosis, distrofia miotónica, pancreatitis, arteriosclerosis, retinopatía, xantoma, inflamación y para el tratamiento de cáncer.

La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula (I) de la presente invención es útil en el tratamiento y/o profilaxis de las enfermedades anteriormente citadas en combinación o simultáneamente con uno o más inhibidores de la HMG CoA reductasa, agentes hipolipidémicos/hipolipoproteinémicos tales como derivados de ácido fíbrico, ácido nicotínico, colestiramina, colestipol, probucol.

Antecedentes de la invención

Últimamente, la última tendencia que ha aparecido en la industria farmacéutica es el estudio sobre polimorfismo en fármacos y la diferencia en la actividad de diferentes formas polimórficas de un fármaco determinado. Con el término polimorfismo, los presentes inventores pretenden incluir diferentes formas físicas, formas de cristal, formas cristalinas/cristalinas líquidas/no cristalinas (amorfás). Esto se ha vuelto especialmente interesante después de observar que muchos antibióticos, antibacterianos, tranquilizantes, etc., muestran polimorfismo y algunas/una de las formas polimórficas de un fármaco determinado muestran una biodisponibilidad superior y, consecuentemente, muestran una actividad mucho mayor en comparación con otras polimorfos. La Sertralina, Frentizol, Ranitidina, Sulfatazol, Indometacina, etc., son algunos de los ejemplos importantes de productos farmacéuticos que muestran polimorfismo. El polimorfismo en fármacos es un tema de interés actual y es evidente por la gran cantidad de patentes que se están concediendo. Por citar unas pocas, el documento US 5700820 desvela seis formas polimórficas de Troglitazona, el documento US 5248699 trata sobre cinco formas polimórficas de hidrocloreto de Sertralina mientras que el documento EP 014590 describe cuatro formas polimórficas de Frentizol. Los documentos EP 490648 y EP 022527 también tratan el tema de polimorfismo en fármacos.

Varias referencias desvelan la estructura de la sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-

5 il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona pero no hay tales referencias sobre la posibilidad/observación de que la sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona exista en diferentes Formas polimórficas. No hay bibliografía publicada referente a tal observación hasta la fecha. El polimorfismo en fármacos es un tema de interés actual y es evidente por la gran cantidad de patentes que se están concediendo, por citar unas pocas, el documento US 5.248.699 trata sobre cinco formas polimórficas de hidrocloreuro de Sertralina mientras que el documento EP 014590 describe cuatro formas polimórficas de Frentizol, los documentos EP 490648 y EP 022527, seis formas polimórficas de Troglitazona, el documento WO 97/27191 también trata el tema de polimorfismo en fármacos. El hecho de que el polimorfismo en la sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona no se haya estudiado antes asociado con el interés actual en el campo de polimorfismo en fármacos indujo a los presentes inventores a iniciar esta investigación. Sus observaciones y resultados forman el contenido de la presente invención.

15 Con vistas a prevenir/curar las complicaciones crónicas de la diabetes, recientemente se ha estado realizando una investigación en todo el mundo. La sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona se está considerando como uno de los fármacos anti-diabéticos efectivos que tiene una actividad con múltiples fines no solamente actuando sobre la propia diabetes sino también en la reducción de los triglicéridos y también en las complicaciones acompañantes mencionadas anteriormente. De hecho, dicha sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona está bajo desarrollo para el tratamiento de diabetes y trastornos relacionados.

20 **Resumen de la invención**

25 Con el objetivo de desarrollar nuevas formas polimórficas para disminuir el colesterol y reducir el peso corporal con efectos beneficiosos en el tratamiento y/o profilaxis de enfermedades relacionadas con niveles mayores de lípidos, aterosclerosis, cardiopatías coronarias, Síndrome-X, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, resistencia a la insulina que lleva a diabetes tipo 2 y complicaciones de diabetes de los mismos, para el tratamiento de enfermedades en las que la resistencia a la insulina es el mecanismo patofisiológico y para el tratamiento de hipertensión, con mejor eficacia, potencia y menor toxicidad, los presentes inventores centraron su investigación en desarrollar nuevas formas polimórficas efectivas en el tratamiento de las enfermedades anteriormente mencionadas. Los esfuerzos en esta dirección han llevado a formas polimórficas que tienen la fórmula (I).

30 **Breve descripción de la invención**

35 La presente invención se refiere a la observación de que la sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona muestra polimorfismo, que no se había presentado hasta la fecha.

40 Se ha demostrado que la nueva forma cristalina es idéntica a la otra forma en la solución como se evidenció a partir de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), los datos espectrales de Ultravioleta (UV) y Masa. Por otro lado, las técnicas de estado sólido como la Calorimetría Diferencial de Barrido (CDB), la Difractometría de Rayos X de polvo (DRX) y la Espectroscopia Infrarroja (IR) revelaron la diferencia entre estas Formas.

45 **Breve descripción de las figuras**

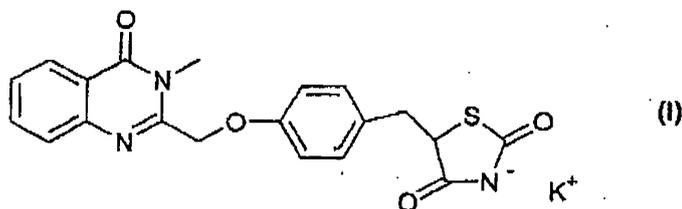
50 El patrón de difracción de polvo de rayos X se ha obtenido en un difractómetro modelo Rigaku D/Max 2200 equipado con goniómetro horizontal en geometría $\Theta/2\Theta$. La radiación del cobre $K\alpha$ ($\lambda=1,5418$ A) se usó y la muestra se escaneó entre 3-45 grados 2Θ .

55 El calorímetro diferencial de barrido se realizó en un Shimadzu DSC-50 equipado con un controlador. Los datos se recogieron en un PC Pentium usando un software Shimadzu TA-50. Las muestras pesadas en células de aluminio se calentaron de temperatura ambiente a 350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. La célula de aluminio vacía se usó como una referencia. El gas de nitrógeno seco se purgó a través de una célula CDB a lo largo del análisis a un flujo de 30 ml/min.

60 La Fig. 1 es un patrón característico de difracción de polvo de rayos X de la Forma nueva cristalina.
 La Fig. 2 es un termograma calorimétrico diferencial de barrido característico de la Forma nueva cristalina. El Espectro FT-IR se grabó en estado sólido como la dispersión KBr usando el Espectrofotómetro Perkin-Elmer 1650 FT-IR.
 La Fig. 3 es un espectro característico de absorción infrarroja de la Forma nueva cristalina en KBr.
 La Fig. 4 es un patrón característico de difracción de polvo de rayos X de la Forma nueva cristalina.
 La Fig. 5 es un termograma calorimétrico diferencial de barrido característico de la Forma nueva cristalina. El Espectro FT-IR se grabó en estado sólido como la dispersión KBr usando el Espectrofotómetro Perkin-Elmer 1650 FT-IR.
 La Fig. 6 es un espectro característico de absorción infrarroja de la Forma nueva cristalina en KBr.

Descripción detallada de la invención

De acuerdo con una característica de la presente invención, se proporciona una Forma nueva cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, que tiene la fórmula I



que está caracterizada por los siguientes datos:

CDB: Endotermos en 296,24, 307,64 °C (Fig-2)

Exotermo pequeño en 164,23 °C.

Exotermo en 291,90 °C.

IR (KBr), (cm⁻¹): 507,4, 564,1, 612,7, 699,7, 778,9, 810,1, 1038,9, 1223,8, 1314,2, 1426, 1466, 1510,7, 1580,9, 1667,8, 3432,4 (Fig-3)

Difracción de polvo de rayos X (2θ): 6,20, 9,34, 12,16, 12,48, 15,06, 18,26, 18,80, 24,02, 24,46, 26,70, 27,02, 27,48, 30,86 (Fig-1).

De acuerdo con otra característica de la presente invención, se proporciona un proceso para la preparación de la Forma nueva cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula I, que tiene las características descritas anteriormente, que comprende:

(i) sintetizar la 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, empleando métodos conocidos y disolviéndola en una mezcla de acetonitrilo y xileno,

(ii) calentar la solución resultante a una temperatura en el intervalo de 60-90 °C para conseguir una solución clara,

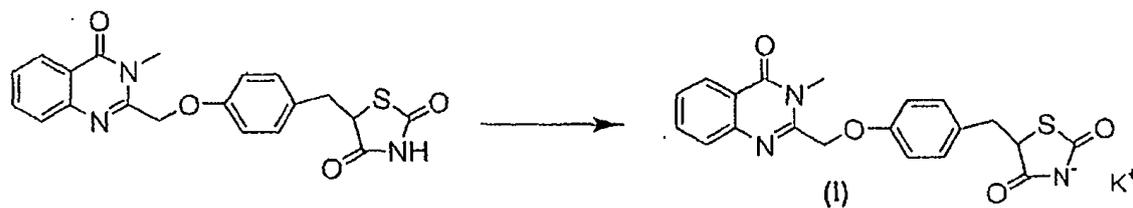
(iii) añadir butóxido terciario de potasio disuelto en metanol a temperatura ambiente lentamente con agitación constante a la solución obtenida en la etapa (ii),

(iv) agitar la mezcla de la reacción a temperatura ambiente durante un periodo comprendido entre 0,5 y 5 h para obtener el precipitado,

(v) enfriar la solución resultante y filtrar el precipitado obtenido en la etapa (iv) anterior y

(vi) secar bajo vacío a una temperatura de 20-60 °C durante un periodo comprendido entre 0,5 y 5 horas para producir la Forma nueva cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona.

La reacción se muestra en el Programa I más abajo:



Esquema I

La presente invención también prevé una composición farmacéutica que comprende una Forma nueva cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona, de la fórmula (I) y un portador farmacéuticamente aceptable.

La composición farmacéutica puede tener las formas normalmente empleadas, tales como comprimidos, cápsulas, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares, pueden contener saborizantes, edulcorantes, etc., en portadores o diluyentes sólidos o líquidos adecuados, o en cualquier medio estéril para formar soluciones o suspensiones inyectables. Tales composiciones típicamente contienen de 1 a 25%, preferentemente de 1 a 15% por peso de principio activo, siendo el resto de la composición los portadores, diluyentes o disolventes farmacéuticamente aceptables.

La Forma nueva cristalina de la fórmula (I) como la definida anteriormente se administra clínicamente a mamíferos, incluyendo el hombre, por vía oral, nasal, pulmonar, transdérmica o parental, rectal, depósito, subcutánea,

intravenosa, intrauretral, intramuscular, intranasal, solución oftalmológica o una pomada. La administración por vía oral es preferible, siendo más conveniente y evitando el posible dolor e irritación de la inyección. Sin embargo, en circunstancias en las que el paciente no puede tragar la medicación, o cuando hay problemas en la absorción después de la administración oral, como por enfermedad u otra anomalía, es esencial que el fármaco se administre parentalmente. Cualquiera que sea la vía, la dosis está en el nivel de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg por peso corporal del sujeto por día o preferentemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 30 mg/kg por peso corporal administrada una sola vez o como una dosis dividida. Sin embargo, la dosis óptima para el sujeto individual en tratamiento será determinada por la persona responsable del tratamiento, generalmente se administrarán dosis más pequeñas inicialmente y a partir de entonces se harán incrementos para determinar la dosis más adecuada.

Los portadores adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen rellenos o diluyentes sólidos y soluciones estériles acuosas u orgánicas. El principio activo estará presente en tales composiciones farmacéuticas en las cantidades suficientes para proporcionar la dosis deseada en el nivel como el descrito anteriormente. De este modo, para administración oral, la forma polimórfica pueden combinarse con un portador o diluyente adecuado sólido o líquido para formar cápsulas, comprimidos, polvos, jarabes, soluciones, suspensiones y similares. Las composiciones farmacéuticas, si se desea, pueden contener componentes adicionales tales como saborizantes, edulcorantes, excipientes y similares. Para administración parental, la Forma nueva cristalina puede combinarse con un medio estéril acuoso u orgánico para formar soluciones o suspensiones inyectables. Por ejemplo, pueden usarse soluciones en aceite de sésamo o cacahuete, glicol de propileno acuoso y similares, así como soluciones acuosas de sales ácidas de adición farmacéuticamente aceptables y solubles en agua o sales con base de los compuestos. Las soluciones acuosas con el principio activo disuelto en aceite de ricino polihidroxilado también pueden usarse para soluciones inyectables. Las soluciones inyectables preparadas de esta manera pueden después administrarse por vía intravenosa, intraperitoneal, subcutánea, o intramuscular, siendo la administración intramuscular preferente en humanos.

Para administración nasal, la preparación puede contener la Forma nueva cristalina de la presente invención disuelta o suspendida en un portador líquido, en particular un portador acuoso, para aplicación mediante aerosol. El portador puede contener aditivos tales como agentes solubilizadores, tal como glicol de propileno, surfactantes, potenciadores de absorción tal como lecitina (fosfatidilcolina) o ciclodextrina o conservantes tales como parabenos.

Los comprimidos, grageas o cápsulas que tienen talco y/o un aglutinante que tenga carbohidrato o similares son particularmente adecuados para cualquier aplicación oral. Preferentemente, los portadores para comprimidos, grageas o cápsulas incluyen lactosa, almidón de maíz y/o almidón de patata. Un jarabe o elixir puede usarse en casos en los que pueda emplearse un vehículo edulcorado.

Un método de producción típico de comprimido se ejemplifica más abajo:

Ejemplo de Producción de Comprimido:

a)

1) Principio Activo	30 g
2) Lactosa	95 g
3) Almidón de maíz	30 g
4) Celulosa de carboximetilo	44 g
5) Estearato de magnesio	<u>1 g</u>
	200 g para 1.000 comprimidos

Los ingredientes 1 y 3 se mezclan uniformemente con agua y se granulan después de secarse bajo presión reducida. Los ingredientes 4 y 5 se mezclan bien con los gránulos y se comprimen con una máquina de hacer comprimidos para preparar 1.000 comprimidos conteniendo cada uno 30 mg de principio activo.

b)

1) Principio Activo	30 g
2) Fosfato de calcio	90 g
2) Lactosa	40 g
3) Almidón de maíz	35 g
4) Polivinil pirrolidona	3,5 g
5) Estearato de magnesio	<u>1,5 g</u>
	200 g para 1.000 comprimidos

Los ingredientes 1-4 se humedecen uniformemente con una solución acuosas de 5 y se granulan después de secarse bajo presión reducida. El ingrediente 6 se añade y los gránulos se comprimen con una máquina de hacer comprimidos para preparar 1.000 comprimidos conteniendo cada uno 30 mg de principio activo.

La invención se explica con detalle en los ejemplos dados a continuación que se proporcionan a modo de ilustración solamente y por lo tanto no deberían interpretarse como limitativos del alcance de la invención.

La síntesis de 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona se describe en la publicación WO de los presentes inventores N° WO 97/41097.

Ejemplo 1

5 5-[4-[[3-Metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (1,0 g, 0,00253 M) disuelta en acetonitrilo (25 ml) y xileno (7ml) se calentó a 75-80 °C para conseguir una solución clara. A esto se añadió lentamente una solución de butóxido terciario de potasio (0,32 g, 0,00278 M) disuelta en metanol (1 ml) a temperatura ambiente mientras se agitaba. Después de la adición completa, la reacción se agitó durante 2 h. El producto precipitado se filtró, se lavó con acetonitrilo (1 ml) y se secó bajo vacío a temperatura ambiente durante 1 h para producir la Forma nueva cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona (1,2 g).

10

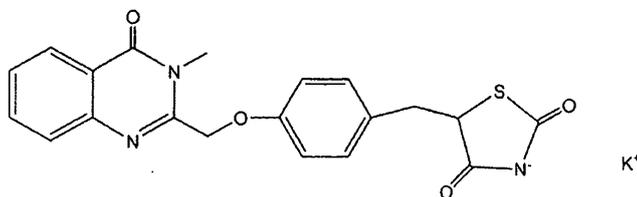
Ventajas de la invención

- Las Formas polimórficas de la sal de potasio 5-[4-[[3-Metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona , son más activas/biodisponibles y son por lo tanto más útiles para el tratamiento o profilaxis.
- La facilidad en la formulación que contiene estas formas da como resultado una mayor actividad/ biodisponibilidad, en términos de descender el azúcar en plasma sanguíneo y los triglicéridos en plasma.

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona que tiene la fórmula:

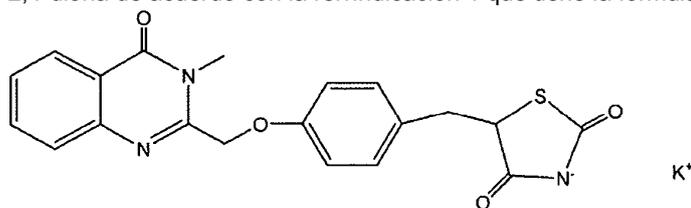


y caracterizada por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos en: 6,20, 9,34, 12,16, 12,48, 15,06, 18,26, 18,80, 24,02, 24,46, 26,70, 27,02, 27,48 y 30,86 grados 2θ .

2. Una forma cristalina de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada por tener un espectro de absorción infrarroja en KBr con picos en: 507,4, 564,1, 612,7, 699,7, 778,9, 810,1, 1038,9, 1223,8, 1314,2, 1426, 1466, 1510,7, 1580,9, 1667,8 y 3432,4 cm^{-1} .

3. Una forma cristalina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada por tener una curva de calorimetría diferencial de barrido con endotermos en 296,24 y 307,64 $^{\circ}\text{C}$, un exotermo pequeño a 164,23 $^{\circ}\text{C}$, y un exotermo en 291,90 $^{\circ}\text{C}$.

4. Un proceso para preparar una forma cristalina de sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



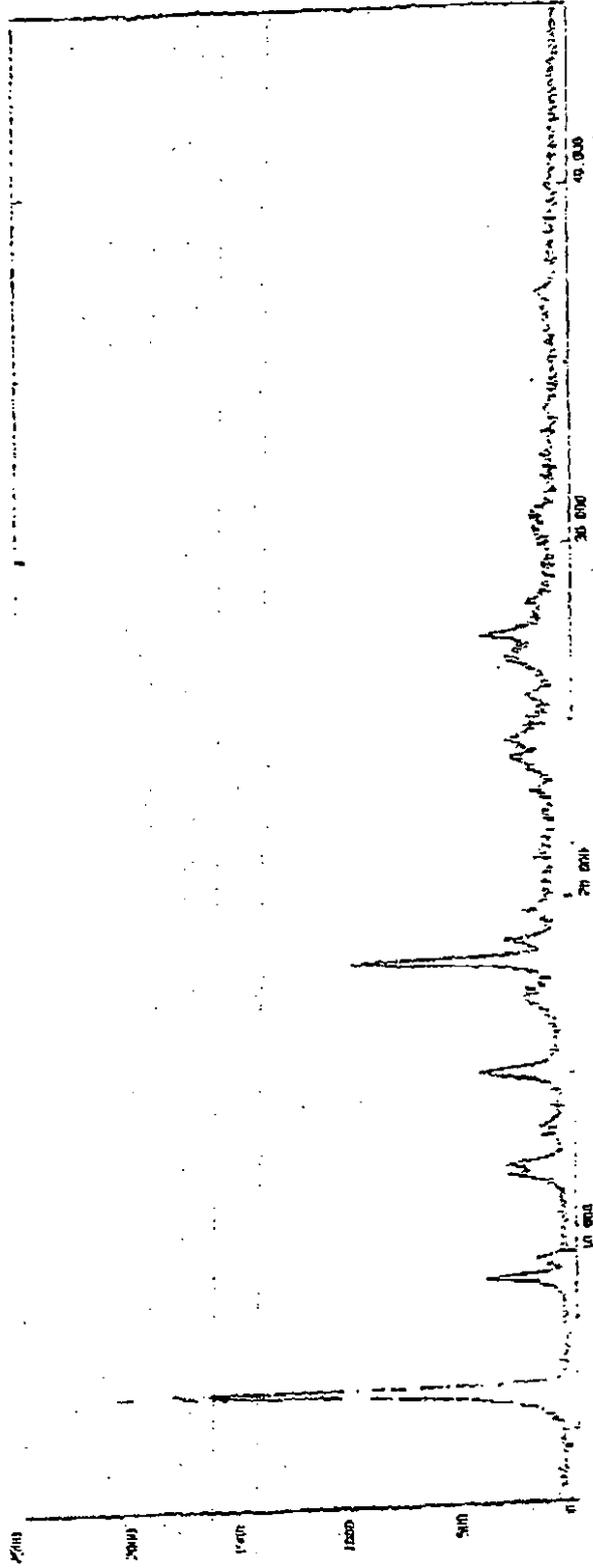
y caracterizada por tener un patrón de difracción de polvo de rayos X con picos en: 6,20, 9,34, 12,16, 12,48, 15,06, 18,26, 18,80, 24,02, 24,46, 26,70, 27,02, 27,48 y 30,86 grados 2θ ; comprendiendo el proceso:

- (i) disolver 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona en una mezcla de acetonitrilo y xileno;
- (ii) añadir una solución de butóxido terciario de potasio, a temperatura ambiente;
- (iii) agitar hasta que se forme un precipitado; y
- (iv) separar un precipitado y secar bajo vacío a 20-60 $^{\circ}\text{C}$.

5. Una composición farmacéutica que comprende la forma cristalina de la sal de potasio 5-[4-[[3-metil-4-oxo-3,4,dihidroquinazolina-2-il]metoxi]bencil]tiazolidina-2,4-diona de la reivindicación 1, 2 ó 3 y un portador, diluyente, excipiente o solvato farmacéuticamente aceptable.

DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

Fig. 1 : Cristalograma de rayos X de Forma Cristalina



DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

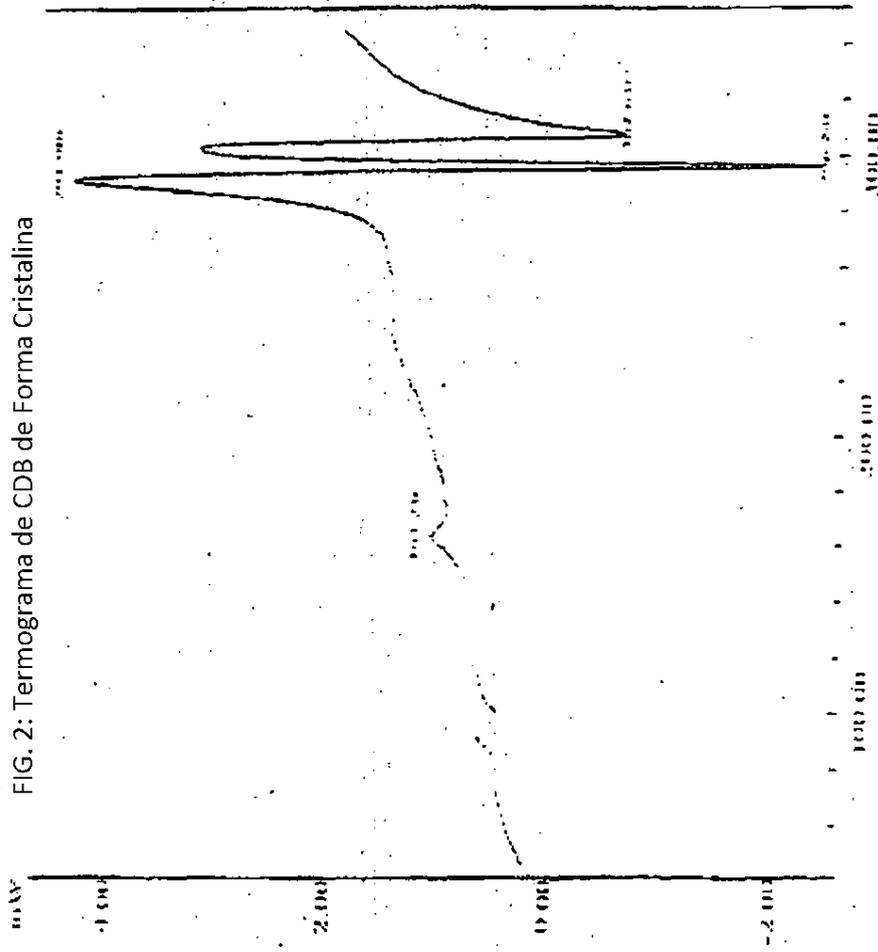
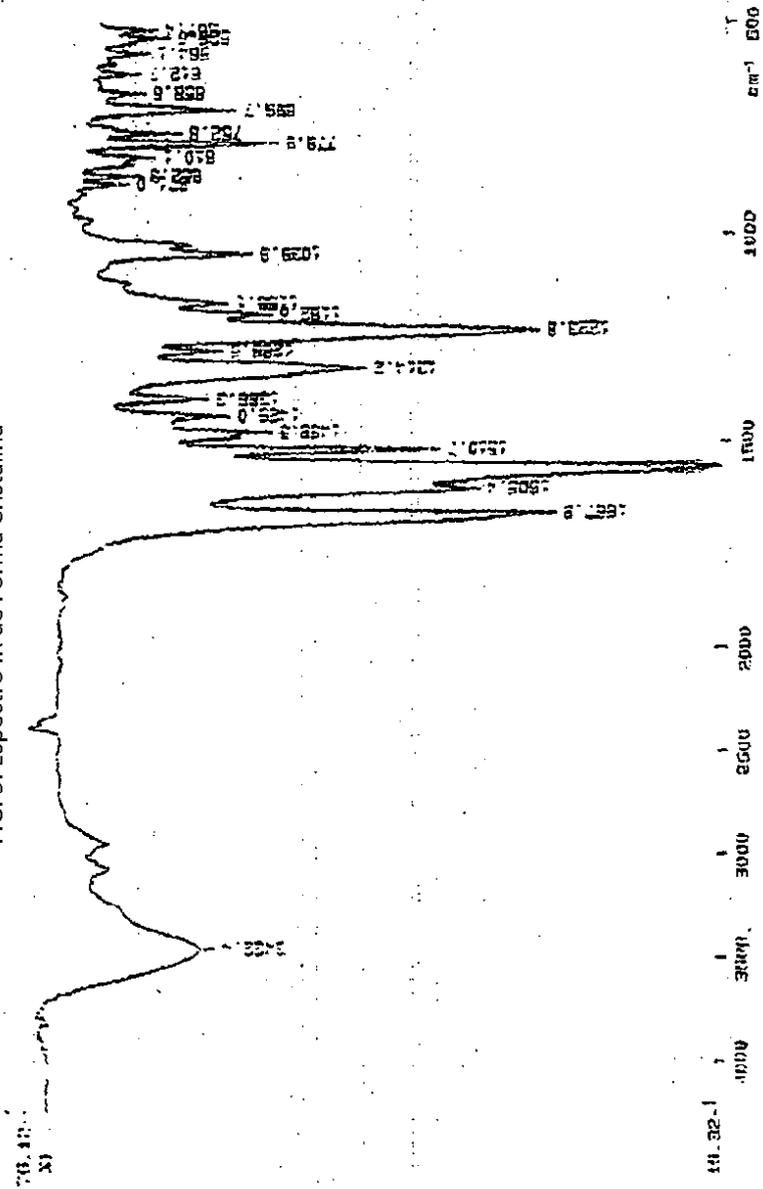


FIG. 2: Termograma de CDB de Forma Cristalina

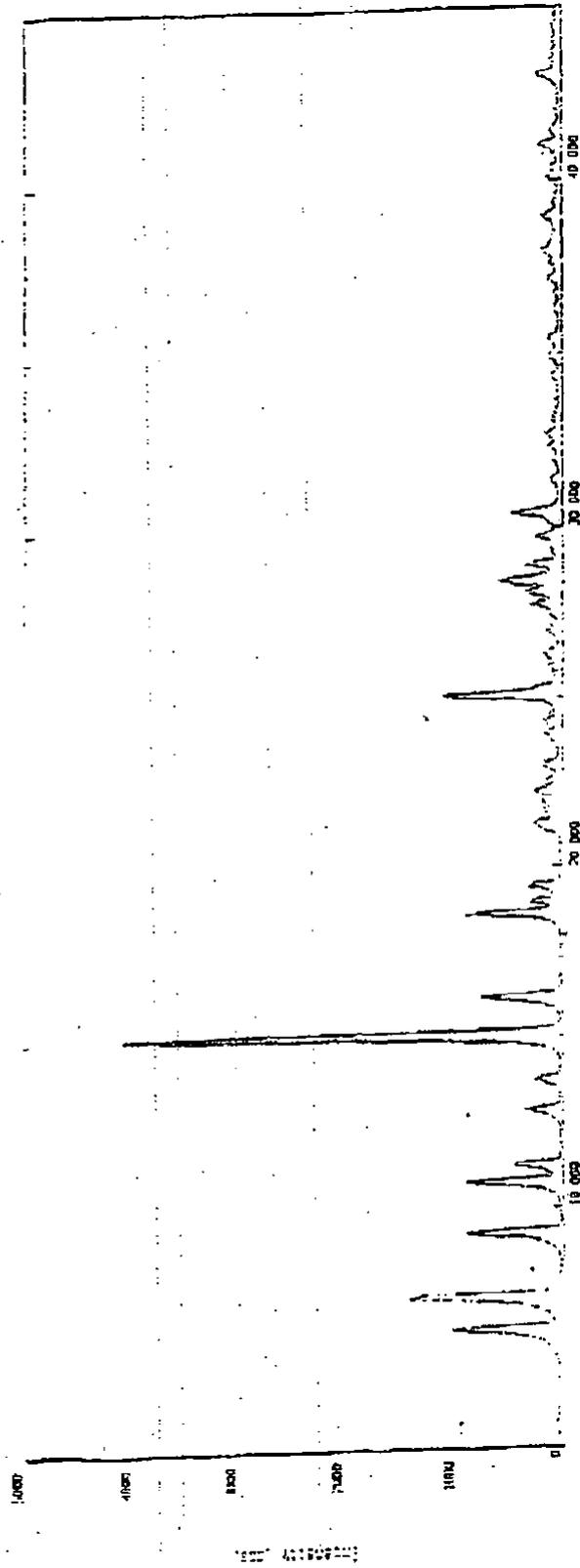
DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

FIG. 3: Espectro IR de Forma Cristalina

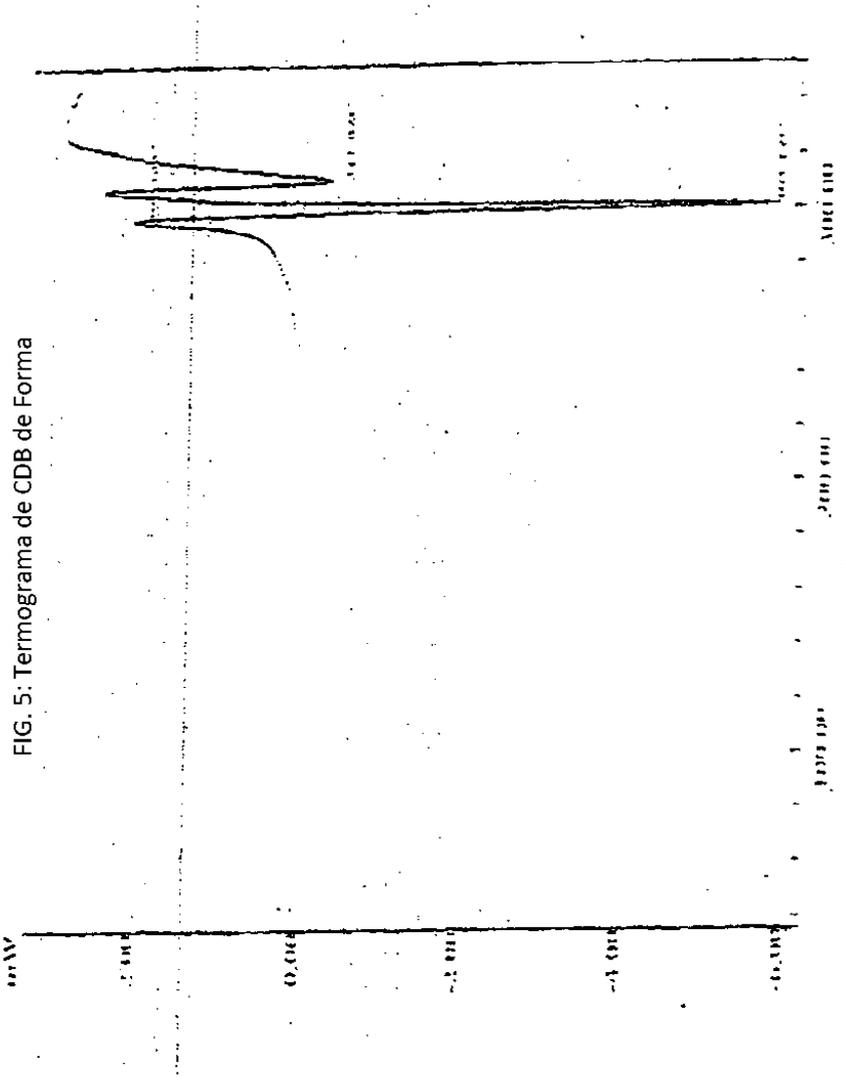


DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

FIG. 4: Cristalograma de rayos X de Forma I



DR. REDDY'S LABORATORIES LTD



DR. REDDY'S LABORATORIES LTD

FIG. 6: Espectro IR de Forma I

