



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178426- -00008-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-103656- -00000-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DIVISIONAL DE PATENTE DE INVENCION PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No. 11 178426

54. TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE 2-[4-n-[(5,6-DIFENILPIRAZIN-2-IL)-N-ISOPROPILAMINO]BUTILOXI}-N-(METILSULFONIL) ACETAMIDA

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL:

71. SOLICITANTE: NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

DOMICILIO: 14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minami-ku, Kyoto 301-8550, JAPON

74. APODERADO: Dra. MARGARITA CASTELLANOS A.

22. BOGOTA, D.C., _____



No. 14-103656- -00000-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178426- -00008-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 38

DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSION, DIVISION Y FUSION DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

- ☐ Conversión ☒ División ☐ Fusión
- ☒ Patente de Invención
- ☐ Patente de Modelo de Utilidad
- ☐ Registro de Diseño Industrial
- ☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒NIPPON SHINYAKU CO., LTD.

Nombre o Denominación / Nombre social

Nombre del representante legal

Tipo de empresa Micro ☐ Pequeña ☐ Mediana ☐ Otra ☐Documento de identificación: ☐ C.C. ☐ C.E. ☐ NIT ☐ Otro Número _____

Nacionalidad/País de constitución	Dirección del titular	Ciudad
JAPON	14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho, Minami-ku	Kyoto 301-8550
Dirección electrónica	No. Fax	Número telefónico

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

3. Datos del representante o apoderado

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO

Apellidos y Nombre

39.779.654 de Bogotá

Documento de Identificación

70.819 de C.S.J.

T.P. No.

Dirección del representante	Ciudad
Calle 94 A No. 7 A - 09	Bogotá
Dirección electrónica	No. Fax
info@castellanosyco.co	7 550158
	Número telefónico
	7 560770

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

4. Datos del trámite

CONVERSION	
Expediente	
De:	
A:	

DIVISION	
Expediente	11 178426
No. de Divisional	UNO (1)

FUSION	
Expediente	
De:	
A:	

5. Comprobante de Pago No. 14-Fecha MAYO 14 DE 2014

6. Anexos

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☒ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación
- ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división
- ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud
- ☒ texto de la descripción, reivindicaciones y resumen

7. Firma

MARGARITA CASTELLANOS ABONDANO
Nombre y Apellidos

Margaret Castellanos
Firma

39.779.654 de Bogotá
C.C.

70.819 C.S.J.
T.P.

P3424 - SOLICITUD DIVISIONAL DE LA P2365

14 MAYO 2014

COLOMBIA

PODER

El (los)
NIPPON SHINYAKU CO., LTD .

Domiciliados en
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 301-8550, Japón

Nombran por el presente a XIMENA CASTELLANOS A. y/o
MARGARITA CASTELLANOS A. abogadas con oficinas en
la Calle 94A No. 7A-09, Bogotá-Colombia para

obtener la protección de mi (nuestra) propiedad Industrial e
intelectual y con este fin autorizamos a dichos apoderados
para que nos representen ante cualesquiera autoridades o
personas de los órdenes administrativo, contencioso -
administrativo y judicial en todo lo relacionado con los
siguientes actos y gestiones:

- Obtención de patentes de invención, modelos y dibujos
industriales; registro de marcas de fábrica, de servicio,
colectivas o defensivas y de denominaciones de origen,
depósito de nombres y enseñanzas comerciales; su
renovación, prórroga, inscripción de traspaso y cambio
de nombre o domicilio, cancelación voluntaria y el
registro de licencias de uso de esos derechos;
- Para la obtención de registros sanitarios;
- Para la obtención de registros de derechos de autor.
- Acciones de oposición, observación, cancelación,
nulidad, medidas cautelares y en general los juicios
civiles, penales, administrativos o contencioso -
administrativos que promovamos o se nos promuevan.

Pudiendo en todos los actos y gestiones arriba mencionados
sustituir éste mandato entre los apoderados, transigir, desistir,
recibir, cancelar, renunciar, aceptar notificaciones y nombrar
apoderados judiciales y extra-judiciales. .

Finalmente, este poder ratifica la validez de todos los actos y
solicitudes que, a nombre de la poderdante hubieren
realizado los apoderados en relación con las facultades
anteriormente enumeradas, antes de la suscripción del
presente poder

Dado y firmado hoy 19 de Diciembre de 2011
en Kyoto, Japon
por Yoshiaki SHIROUCHI

(El notario debe suscribir el documento en la pagina
siguiente)
(Se requiere legalización consular o mediante apostilla)

CASTELLANOS & Co.
INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM

CALLE 94 A No. 7 A - 09 / P.O. BOX 6349
PHONE (57 1) 756 07 70 / FAX (57 1) 755 01 58
BOGOTÁ D.C. COLOMBIA
info@castellanosyco.com

POWER OF ATTORNEY

I (we) the undersigned
NIPPON SHINYAKU CO., LTD .

Of
14, Kisshoin Nishinosho Monguchicho,
Minami-ku, Kyoto-shi, Kyoto 601-8550, Japan

hereby grant(s) Power of Attorney to XIMENA
CASTELLANOS A. and /or MARGARITA CASTELLANOS a.
attorneys residing at Calle 94A No. 7A-09, Bogotá- Colombia,
obtain the protection of my (our) Intellectual Property, for

which purpose we authorize the said attorneys to represent
us before any authorities, or persons, specially those,
administrative, contentious and judicial, in all matters
concerning the following:

- Obtainment of patents, models and designs, registration
of trademarks, service, collective and defensive marks,
and of designations of origin; the deposit of trade names
and ensigns; its renewal, extension, recordal of
assignments, change of name or domicile, voluntary
cancellation, and the registration of licenses of use of the
above rights;
- For the obtainment of Sanitary registrations;
- For the obtainment of copyright registrations
- Actions of opposition, cancellation, nullity, infringement,
granting of licenses; and in general the civil, criminal and
administrative suits related to those rights; actions and
suits instituted by us or against us;

In all the above matters they may substitute this power of
attorney within the appointed attorneys, compromise, cancel,
receive, withdraw, renounce, accept notifications and appoint
attorneys in fact in or out of court.

Finally, this power of attorney ratifies the validity of all acts
and applications made by the representatives in the name of
the signatory of this power of attorney, with regard to the
faculties above given, before the execution of the present
power of attorney.

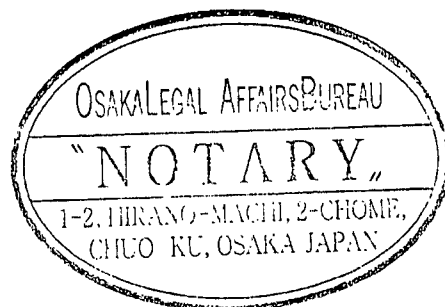
Given and signed this 19th day of December, 2011

in Kyoto, Japan

Yoshiaki Shirouchi

by Yoshiaki SHIROUCHI

General Manager of Intellectual Property Department
(Notary shall execute on the other side)
(Consular legalization or apostille is required)

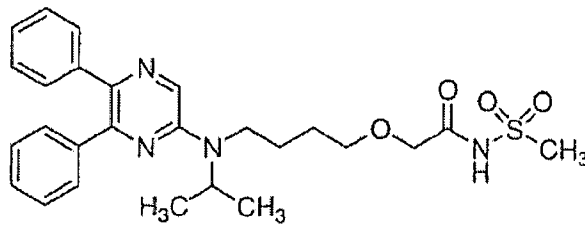


CRISTALES

Campo de la Invención

5 La presente invención se refiere a cristales de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxi}-N-(metilsulfonil)acetamida (referida más adelante en la presente como "compuesto A").

10



Antecedentes de la Invención

El compuesto A tiene excelente efecto agonista de PGI₂ y muestra un efecto inhibidor de agregación de plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto broncodilatador, un efecto
15 inhibidor de depósito de lípidos, un efecto inhibidor de activación de leucocitos, etc., (ver, por ejemplo, en la Referencia 1 de Patente).

Específicamente, el compuesto A es útil como agentes preventivos o terapéuticos para ataque isquémico transciente (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión arterial crónica, claudicación
20 intermitente, embolia periférica, síndrome de vibración, Enfermedad de Raynaud), enfermedad de tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de tejido conectivo mezclado, síndrome vasculítico), reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia pulmonar),
25

hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto al miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, úlcera, úlcera de presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como
5 aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos [por ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis tubulointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis viral, pancreatitis crónica y cáncer estomacal escirroso), enfermedades
10 cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica), enfermedades de hueso y articulares (por ejemplo, fibrosis de médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de piel (por ejemplo, cicatriz después de operación, cicatriz escaldada, queloides, y cicatriz hipertrófica), enfermedades obstétricas (por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostática), otras enfermedades (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes tipo I y adhesión de órganos después de operación)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética, disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con
15 falla renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica para remover próstata, y disfunción eréctil vascular asociada con envejecimiento y arterosclerosis), enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con
20 enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica (por ejemplo, oclusión de arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por administración de un agente antiinflamatorio no esteroide (por ejemplo, diclofenaco,

25

meloxicam, oxaprozina, nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, celecoxib) (no hay limitación particular para el daño intestinal en la medida que sea daño que aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos de el mismo incluyen daño a mucosa tal como erosión y úlcera generada en duodeno, intestino
5 delgado e intestino grueso), y los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar (por ejemplo, parálisis, entorpecimiento en percepción sensorial, dolor, entumimiento, disminución de la capacidad para caminar, etc., asociado con estenosis de conducto espinal cervical, estenosis de conducto espinal torácico, estenosis de conducto espinal lumbar, estenosis de conducto espinal difuso o estenosis sacral) etc., (ver, por
10 ejemplo, Referencias 1 a 6 de Patente). Además, el compuesto A es útil como un agente acelerador para terapia angiogénica tal como terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, etc., (ver, por ejemplo, Referencia 1 de Patente).

Como se menciona anteriormente, en tanto que se conoce la utilidad del compuesto A como agentes terapéuticos para los trastornos mencionados anteriormente, ninguna referencia describe ni sugiere la posibilidad de existencia de cristales del compuesto A.

Referencia de la Técnica Anterior

Referencia de Patentes

Referencia 1 de Patente.- W02002/088084

Referencia 2 de Patente.- W02009/157396

Referencia 3 de Patente.- W02009/107736

Referencia 4 de Patente.- W02009/154246

Referencia 5 de Patente.- W02009/157397

Referencia 6 de Patente.- W02009/157398

Breve Descripción de la Invención

Problema que se Va a Solucionar por la Invención

5 Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un nuevo cristal del compuesto A. Adicionalmente, un objeto de la presente invención es proporcionar un método para producir el cristal, y una composición farmacéutica que contiene el cristal como un ingrediente activo.

Medios para Solucionar el Problema

10 Se espera que el medicamento sea una cosa de alta calidad para el cual siempre se pueda mostrar un efecto constante y de una forma que se maneje fácilmente de forma industrial. Los inventores han estudiado seriamente. Como resultado, los presentes inventores han encontrado un nuevo cristal del compuesto A, y han completado la presente invención.

La presente invención incluye, por ejemplo, lo siguiente (1) a (4).

15 (1) Cristal de Forma I del compuesto A que muestra picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A (referido más adelante en la presente como "Cristal de Forma I de la invención") en los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

20 (2) Cristal de Forma II de compuesto A que muestra picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A (referido más adelante en la presente como "Cristal de Forma II de la invención") a los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

25 (3) Cristal de Forma III de compuesto A que muestra picos de difracción en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A (referido más adelante en la

presente como "Cristal de Forma III de la invención") en los siguientes ángulos de difracción 2θ : 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu K α ($\lambda = 1.54 \text{ \AA}$),

(4) Una composición farmacéutica que contiene el cristal de uno de los (1) a (3) anteriores como el ingrediente activo (referido más adelante en la presente como "composición farmacéutica de la invención").

Cuando se especifica un ángulo de difracción 2θ para un pico en las modalidades de la invención y en las reivindicaciones, se debe entender que el valor dado se va a entender como un intervalo desde el valor menos 0.2° a el valor más 0.2° , y de manera preferente desde el valor menos 0.1° al valor más 0.1° .

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma I de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta [^\circ]$).

La Figura 2 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma II de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta [^\circ]$).

La Figura 3 muestra un diagrama de espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma III de la invención. El eje vertical indica la intensidad pico (cps), y el eje horizontal indica el ángulo de difracción ($2\theta [^\circ]$).

La Figura 4 muestra una micrografía electrónica de exploración de cristal de la Forma I de la invención.

La Figura 5 muestra una micrografía electrónica de exploración del cristal de la Forma II

de la invención.

La Figura 6 muestra una micrografía electrónica de exploración del cristal de la Forma III de la invención.

5

Descripción Detallada de la Invención

El cristal de la Forma I de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A.

10

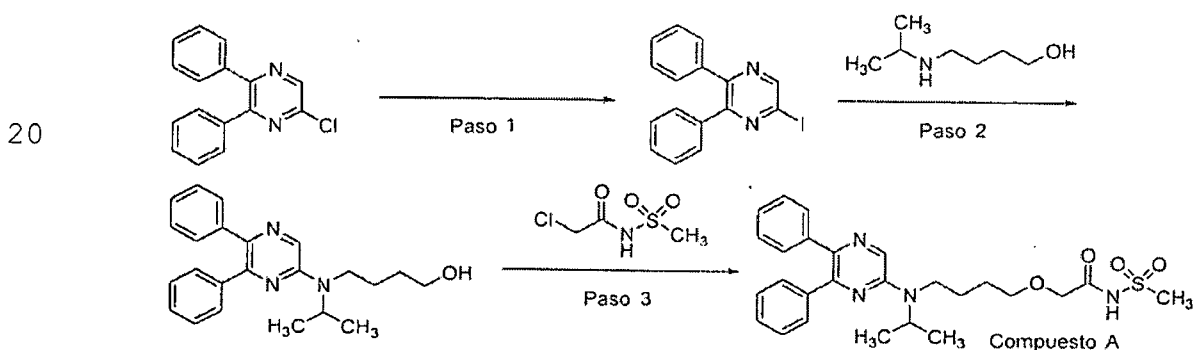
El cristal de la Forma II de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción a 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A.

El cristal de la Forma III de la invención se caracteriza en que muestra picos de difracción 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del compuesto A.

A. Producción de Compuesto A

15

El compuesto A se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito en la Referencia 1 de Patente, y también se puede producir de acuerdo al método de producción mencionado más adelante.



Paso 1:

25

Se puede producir 6-yodo-2,3-difenilpirazina a partir de 6-cloro-2,3-difenilpirazina al hacerla reaccionar con yoduro de sodio. La reacción se lleva a cabo en la presencia de un ácido en un solvente orgánico (por ejemplo, acetato de etilo, acetonitrilo, acetona, metiletilcetona, o su solvente mezclado). El ácido que se va a usar es por ejemplo, ácido acético, ácido sulfúrico, o su ácido mezclado. La cantidad de yoduro de sodio que se va a usar en general está dentro de un intervalo de relación molar de 1 a 10 con relación a 6-cloro-2,3-difenilpirazina, de manera preferente dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y del ácido que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 60°C a 90°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y el ácido que se va a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 9 horas a 15 horas.

Paso 2:

Se puede producir 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina a partir de 6-yodo-2,3-difenilpirazina al hacerla reaccionar con 4- hidroxibutil(isopropil)amina. La reacción se llevó a cabo en la presencia de una base en un solvente orgánico (por ejemplo, sulfolano, N-metilpirrolidona, N,N-dimetilimidazolidinona, sulfóxido de dimetilo o su solvente mezclado). La base que se va a usar, es, por ejemplo, carbonato ácido de sodio, carbonato ácido de potasio, carbonato de potasio, carbonato de sodio o su base mezclada. La cantidad de 4-hidroxibutil(isopropil)amina que se va a usar puede estar en general dentro de un intervalo de relación molar de 1.5 a 5.0 con relación a 6-yodo-2,3-difenilpirazina, preferentemente dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 170°C a 200°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, por en general puede estar dentro de un

intervalo de 5 horas a 9 horas.

Paso 3:

Se puede producir el compuesto A a partir de 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina al hacerla reaccionar con N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida. La reacción se lleva a cabo en la presencia de una base en un solvente (N-metilpirrolidona, 2-metil-2-propanol o su solvente mezclado). La base que se va a usar es, por ejemplo, t-butóxido de potasio, t-butóxido de sodio, o su base mezclada. La cantidad de N-(2-cloroacetil)metanosulfonamida que se va a usar puede estar en general dentro de un intervalo de relación molar de 2 a 4 con relación a 5,6-difenil-2-[4-hidroxibutil(isopropil)amino]pirazina, preferentemente dentro de un intervalo de relación mola de 2 a 3. La temperatura de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se va a usar, pero en general puede estar dentro de un intervalo de -20°C a 20°C. El tiempo de reacción varía dependiendo de las clases de los materiales y de la base que se van a usar y de la temperatura de reacción, pero en general puede estar dentro de un intervalo de 0.5 horas a 2 horas.

Los compuestos que se van a usar como los materiales de inicio en el método de producción mencionado anteriormente para el compuesto A son compuestos conocidos, o se pueden producir por métodos conocidos.

B. Producciones de cristal de Forma I de la invención, cristal de Forma II de la invención, y crista del Forma III de la invención (referidos colectivamente más adelante en la presente como "los cristales de la invención")

(I) Producción de cristal de Forma I de la invención

El cristal de Forma I de la invención se puede producir, por ejemplo, de acuerdo al método descrito más adelante.

(1) Paso de disolución

Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El

solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente alcohólico, un solvente mezclado de solvente alcohólico y solvente de cetona. El solvente alcohólico adecuado que se va a usar en el paso es, por ejemplo, metanol, etanol, 2-propanol, preferentemente etanol. El solvente adecuado de cetona que se va a usar en este paso es, por ejemplo, metiletilcetona.

Especialmente, el solvente preferible que se va a usar en el paso es etanol o un solvente mezclado de etanol y metiletilcetona. En el caso de un solvente mezclado de etanol y metiletilcetona, el etanol está dentro de un intervalo de 1.5 veces (v/v) a 100 veces (v/v) con relación a la cantidad de metiletilcetona, preferentemente dentro de un intervalo de 3 veces (v/v) a 50 veces (v/v), de manera más preferente dentro de un intervalo de 6 veces (v/v) a 20 veces (v/v).

El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está preferentemente dentro de un intervalo de 2 veces (mL/g) a 30 veces (mL/g) con relación a la cantidad de compuesto A, más preferentemente dentro de un intervalo de 3 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g), además de manera más preferente dentro de un intervalo de 4 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase de solvente y del volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, de manera preferentemente está dentro de un intervalo de 60°C a 100°C, más preferentemente dentro de un intervalo de 70°C a 90°C.

En el paso, la solución se puede filtrar para remover los productos insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo preferentemente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de calentamiento. En el caso de que la precipitación de cristales se observe en el filtrado, el filtrado se disuelve preferentemente nuevamente por recalentamiento después de la filtración.

(2) Paso de enfriamiento

Este paso es un paso para precipitar el cristal de la Forma I de la invención de la solución preparada del paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo preferentemente al usar un cristizador equipado con una función de calentamiento y una función de agitación.

5

La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recolecta el cristal precipitado) que está, de manera adecuada dentro de un intervalo de -10°C a 50°C, de manera preferente dentro de un intervalo de 0°C a 20°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C. El paso se lleva a cabo preferentemente por enfriamiento dentro de un intervalo de 3 horas a 95 horas lentamente hasta que se alcance la

10

temperatura de enfriamiento. Adicionalmente, en el paso, se puede adicionar una siembra de cristal de Forma I de la invención. En este caso, se prefiere que la siembra del cristal de la Forma I de la invención se adicione cuando la solución se enfríe a una temperatura dentro de un intervalo de 60°C a 90°C. La cantidad del cristal de siembra de la Forma I de la invención está preferentemente dentro de un intervalo de 1 % a 10 % en peso con relación a la cantidad del compuesto A.

15

(3) Paso de recolección y secado de cristal

Este paso es un paso para recolectar el cristal precipitado obtenido en el paso (2) anterior usando un medio conocido tal como filtración y centrifugación, y para secar el cristal recolectado.

20

Se puede llevar a cabo un paso de secado por un método convencional tal como secado bajo presión reducida o sobre un desecante. El secado se lleva a cabo de manera preferente bajo presión reducida (por ejemplo, 10 mmHg o menos) dentro de un intervalo de 20°C a 70°C durante una hora a 48 horas.

Adicionalmente, después del paso (1) anterior, después de precipitar parcialmente los cristales al remover el solvente en tanto que se calienta y agita la solución preparada en el

25

paso (1) anterior, se puede obtener el cristal de la Forma I de la invención al llevar a cabo los pasos (2) y (3) anteriores. En el paso de remoción del solvente, la siembra del cristal de la Forma I de la invención se puede adicionar. La cantidad de la siembra del cristal de la Forma I de la invención está preferentemente dentro de un intervalo de 0.1 % a 10 %
5 en peso con relación a la cantidad compuesto A usada en el paso (1) anterior.

(II) Producción de Cristal de Forma II de la Invención

Se puede producir el cristal de la Forma II de la invención, por ejemplo, de acuerdo al método descrito más adelante.

(1) Paso de disolución

10 Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente alcohólico, solvente de acetona, un solvente de hidrocarburo saturado, solvente de éter, y agua, o un solvente mezclado de los mismos. El solvente mezclado preferible es una mezcla de solvente de éter y un solvente de hidrocarburo saturado o agua, o una mezcla de solvente de alcohol y solvente de cetona o agua.

El solvente alcohólico que se va a usar en este paso es, por ejemplo, un alcohol recto o
15 ramificado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de alcohol puede incluir metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, 1-butanol, 2-butanol, t-butanol, 1-amil-alcohol, 1-hexanol, 1-heptanol, 1-octanol. El solvente de éter que se va a usar en el paso puede incluir tetrahidrofurano, 1,4-dioxano. El solvente de hidrocarburo saturado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, aun alcano recto o ramificado
20 que tiene de 6 a 8 átomos de carbono, o un cicloalcano que tiene de 6 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de hidrocarburo saturado puede incluir heptano, octano, ciclohexano, cicloheptano, ciclooctano. El solvente de cetona que se va a usar en este paso es, por ejemplo, uno recto o ramificado que tiene de 3 a 8 átomos de carbono. De manera específica, el solvente de cetona puede incluir acetona,
25

metiletilcetona.

El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está preferentemente dentro de un intervalo de 2 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g) con relación a la cantidad compuesto A, preferentemente dentro de un intervalo de 3 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g), de manera
5 más preferente dentro de un intervalo de 5 veces (mL/g) a 10 veces (mL/g). La temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase de solvente y del volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, y está de manera preferente dentro de un intervalo de 60°C a 90°C, de manera más preferente dentro de un intervalo de 70°C a 80°C.

10 En el paso, la solución se puede filtrar para remover los productos insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo de manera preferente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de calentamiento. En el caso que se observe en el filtrado la precipitación de cristales, el precipitado se disuelve nuevamente de forma preferente por recalentamiento después de la filtración.

(2) Paso de enfriamiento

15 Este paso es un paso para precipitar el cristal de la Forma II de la invención de la solución preparada del paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo preferentemente al usar un cristizador equipado con una función de calentamiento y una función de agitación.

20 La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recolecta el cristal precipitado) está adecuadamente dentro de un intervalo de -10°C a 50°C, de manera preferente dentro de un intervalo de 0°C a 20°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C.

Adicionalmente, en el paso, se puede adicionar una siembra de cristal de la Forma II de la invención. La cantidad de la siembra del cristal de la Forma II de la invención está

25

preferentemente dentro de un intervalo de 1 % a 10 % en peso con relación a la cantidad compuesto A.

En el caso en que el cristal de la Forma II de la invención se produzca al usar solvente alcohólico o una mezcla de solvente alcohólico y solvente de cetona como un solvente, es necesario que se adicione la siembra de cristal de la Forma II de la invención en la solución preparada en el paso (1) anterior y la solución se enfríe, o la solución preparada en el paso (1) anterior se enfríe rápidamente. La velocidad de enfriamiento está adecuadamente dentro de un intervalo de 60°C/hora a 600°C/hora.

(3) Paso de recolección y secado de cristal

Este paso es el mismo como el método descrito anteriormente en "(3) paso de recolección y secado de cristal" en la "(I) Producción de cristal de Forma I de la invención" mencionado anteriormente.

(III) Producción de Cristal de Forma III de la Invención

Se puede producir el cristal de la Forma III de la invención, por ejemplo, de acuerdo al método descrito a continuación.

(1) Paso de disolución

Este paso es un paso para disolver el compuesto A en un solvente por calentamiento. El solvente adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, solvente de éster, solvente de hidrocarburo aromático. El solvente de éster adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, dietilcarbonato, acetato de n-butilo, acetato de isoamilo, acetato de n-amilo, preferentemente acetato de n-butilo. El solvente de hidrocarburo aromático adecuado que se va a usar en este paso es, por ejemplo, etil-benceno.

El volumen total del solvente que se va a usar en el paso está adecuadamente dentro de un intervalo de 5 veces (mL/g) a 30 veces (mL/g) con relación a la cantidad de compuesto A, preferentemente dentro de un intervalo de 7 veces (mL/g) a 20 veces (mL/g), de manera más preferente dentro de un intervalo de 10 veces (mL/g) a 15 veces (mL/g). La

25

temperatura de calentamiento varía dependiendo de la clase de un solvente y el volumen del solvente usado, pero en general es menor que el punto de ebullición del solvente que se va a usar, preferentemente dentro de un intervalo de 40°C a 90°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 50°C a 80°C.

5 En el paso, la solución se puede filtrar para remover los productos insolubles, si es necesario. Para prevenir la precipitación de cristales durante la filtración, la filtración se lleva a cabo preferentemente bajo presión usando un embudo equipado con un dispositivo de calentamiento. En el caso de que se observe la precipitación de cristales en el filtrado, el filtrado se disuelve nuevamente de forma preferente por recalentamiento después de la
10 filtración.

(2) Paso de enfriamiento

Este paso es un paso para precipitar el cristal de la Forma III de la invención de la solución preparada en el paso (1) anterior por enfriamiento. El paso se lleva a cabo de manera preferente usando un cristizador equipado con una función de calentamiento y una función de agitación.

15 La velocidad de enfriamiento está adecuadamente dentro de un intervalo de 0.5°C/hora a 120°C/hora. La temperatura de enfriamiento (temperatura cuando se recolecta el cristal precipitado) está adecuadamente dentro de un intervalo de -10°C a 30°C, de manera preferente dentro de un intervalo de 0°C a 20°C, y de manera más preferente dentro de un intervalo de 0°C a 10°C.

(3) Paso de recolección y secado de cristal

20 El paso es el mismo como el método descrito anteriormente en "(3) paso de recolección y secado de cristal" en el "(I) Producción de cristal de Forma I de la invención" mencionado anteriormente.

C. Uso médico y Composición Farmacéutica de la Invención

25 El compuesto A de acuerdo a la presente invención tiene un excelente efecto agonista de

PGI2 y muestra un efecto inhibitorio de agregación de plaquetas, un efecto vasodilatador, un efecto broncodilatador, un efecto inhibitorio de depósito de lípidos, un efecto inhibitorio de activación de leucocitos, etc.

5 Por lo tanto, los cristales de la invención o la composición farmacéutica de la invención es útil como agentes preventivos o terapéuticos para ataque isquémico transciente (TIA), neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica (por ejemplo, oclusión arterial crónica, claudicación intermitente, embolia periférica, síndrome de vibración, Enfermedad de Raynaud), enfermedad de tejido conectivo (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, escleroderma, enfermedad de tejido conectivo mezclado, síndrome

10 vasculítico), reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis (por ejemplo, trombosis cerebral de fase aguda, embolia pulmonar), hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico (por ejemplo, infarto cerebral, infarto al miocardio), angina (por ejemplo, angina estable, angina inestable), glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera por presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las

15 enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos [por ejemplo, enfermedades renales (por ejemplo, nefritis tubulointersticial), enfermedades respiratorias (por ejemplo, neumonía intersticial (fibrosis pulmonar), enfermedad pulmonar obstructiva crónica), enfermedades digestivas (por ejemplo, hepatocirrosis, hepatitis viral, pancreatitis crónica y cáncer estomacal escirroso), enfermedades

20 cardiovasculares (por ejemplo, fibrosis miocárdica), enfermedades de hueso y articulares (por ejemplo, fibrosis de médula ósea y artritis reumatoide), enfermedades de piel (por ejemplo, cicatriz después de operación, cicatriz escaldada, queloide, y cicatriz hipertrófica), enfermedades obstétricas (por ejemplo, histeromioma), enfermedades urinarias (por ejemplo, hipertrofia prostático), otras enfermedades (por ejemplo,

25

enfermedad de Alzheimer, peritonitis esclerosante, diabetes tipo I y adhesión de órganos
 después de operación)], disfunción eréctil (por ejemplo, disfunción eréctil diabética,
 disfunción eréctil psicogénica, disfunción eréctil psicótica, disfunción eréctil asociada con
 falla renal crónica, disfunción eréctil después de operación intrapélvica para remover
 5 próstata, y disfunción eréctil vascular asociada con envejecimiento y arterosclerosis),
 enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, colitis ulcerativa, enfermedad de
 Crohn, tuberculosis intestinal, colitis isquémica y úlcera intestinal asociada con
 enfermedad de Behcet), gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica (por ejemplo,
 10 oclusión de arteria retinal, oclusión de vena retinal, neuropatía óptica isquémica), pérdida
 súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por
 administración de un agente antiinflamatorio no esterooidal (por ejemplo, diclofenaco,
 meloxicam, oxaprozina, nabumetona, indometacina, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno,
 celecoxib)(no hay limitación particular para el daño intestinal en tanto que sea daño que
 aparece en el duodeno, intestino delgado e intestino grueso y los ejemplos de el mismo
 incluyen daño a mucosa tal como erosión y úlcera generada en duodeno, intestino
 15 delgado e intestino grueso), y síntomas asociados con estenosis de conducto espinal
 lumbar (por ejemplo, parálisis, entorpecimiento en percepción sensorial, dolor,
 entumecimiento, disminución de la capacidad motriz, etc., asociado con estenosis de
 conducto espinal cervical, estenosis de conducto espinal torácico, estenosis de conducto
 espinal lumbar, estenosis de conducto espinal difuso o estenosis sacral), etc. Además, los
 20 cristales de la invención o la composición farmacéutica de la invención también es útil
 como un agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante
 autólogo de médula ósea, un agente acelerador para angiogénesis en la restauración de
 arteria periférica o terapia angiogénica etc. Si los cristales de la invención se administran
 como una medicina, la composición farmacéutica de la invención es los cristales de la
 invención como está o contiene los cristales de la invención en un portador no tóxico e

inerte farmacéuticamente aceptable dentro de un intervalo de 0.1 % a 99.5%, preferentemente dentro de un intervalo de 0.5% a 90%.

Los ejemplos del portador incluyen diluyentes sólido, semisólido o líquido, agente de relleno y otros agentes auxiliares para formulación farmacéutica. Estos se pueden usar
5 solos o como una mezcla de dos o más de los mismos.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en cualquiera de las formas de preparaciones orales tal como polvo, cápsulas, tabletas, tabletas revestidas con azúcar, gránulos, polvo diluido, suspensión, líquido, jarabe, elixír o trocisco, y preparaciones parenterales tal como inyección o supositorio en una unidad de dosis sólida o líquida.
10 También puede estar en una forma de una preparación de liberación sostenida. Entre estas se prefiere de manera particular a las preparaciones orales tal como tabletas.

El polvo es capaz de ser elaborado al producir los cristales de la invención en un tamaño fino apropiado.

El polvo diluido es capaz de ser elaborado de una manera que los cristales de la invención se hagan en un tamaño fino apropiado y luego se mezclen con un portador farmacéutico que se hace de forma similar en un tamaño fino tal como un carbohidrato comestible (por ejemplo, almidón y manitol). Opcionalmente a estos se pueden adicionar
15 agente saborizante, conservador, agente dispersante, agente colorante, perfume, etc.

Las cápsulas son capaces de ser elaboradas de una manera tal que el polvo o el polvo diluido que se hace en polvo como se menciona anteriormente o gránulos que se mencionarán bajo el punto para tabletas, se rellenan en una cubierta de cápsula tal como
20 una cápsula de gelatina. También es posible elaborar de una manera tal que el polvo o el polvo diluido en una forma de polvo se mezcle con un lubricante o un agente fluidizante tal como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol sólido seguido al someterlo a una operación de relleno. Cuando se adiciona un agente desintegrador o agente solubilizador tal como carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa

25

cálcica, hidroxipropilcelulosa bajamente sustituida, croscarmelosa sódica, carboximetil-
almidón sódico, carbonato de calcio o carbonato de sodio, se puede mejorar la eficiencia
del producto farmacéutico cuando se ingieren las cápsulas. También es posible que el
polvo fino de los cristales de la invención se suspende/disperse en aceite vegetal,
5 polietilenglicol, glicerol o agente tensioactivo y se envuelva con una cubierta de gelatina
para dar una preparación de cápsula blanda.

Las tabletas son capaces de ser elaboradas de una manera tal que se prepare una
mezcla en polvo por la adición de un agente de relleno a los cristales de la invención que
se han hecho polvo y se hacen en gránulos o trozos y entonces se adiciona a esto un
10 agente desintegrante o un lubricante seguido al hacerlos en tabletas.

La mezcla en polvo es capaz de ser elaborada al mezclar los cristales apropiadamente en
polvo de la invención con un diluyente o una base. Si es necesario, es posible adicionar
un aglutinante (tal como carboximetilcelulosa sódica, metil-celulosa, hidroxipropilmetil-
celulosa, gelatina, polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico), un agente retardante de
disolución (tal como parafina), un agente reabsorbente (tal como una sal cuaternaria), un
adsorbente (tal como bentonita o caolín), etc., a esto.

15 La mezcla en polvo es capaz de ser hecha en gránulos de una manera tal que
primeramente se haga húmeda al usar un aglutinante, por ejemplo, jarabe, pasta de
almidón, goma de acacia, solución de celulosa o solución de polímero, mezclada con
agitación y secada seguido por molienda. En lugar de hacer el polvo en gránulo como tal,
también es posible que el polvo se aplique a una máquina de formación de tabletas y el
20 trozo resultante en una forma incompleta se muele para dar gránulos. Cuando se adiciona
un lubricante tal como ácido esteárico, estearato, talco o aceite mineral a los gránulos
preparados como tales, se puede impedir la adhesión en los gránulos entre sí.

Las tabletas también son capaces de ser elaboradas de una manera tal que los cristales
de la invención se mezclen con un portador inerte fluido y luego se hagan directamente en

25

tabletas sin llevar a cabo los pasos anteriores para producirlos en gránulos o trozos.

Las tabletas preparadas como tales se pueden someter a revestimiento con película o revestimiento con azúcar. También es posible aplicar un revestimiento protector transparente o semitransparente hecho de una película de goma laca estrechamente
5 cerrada, un revestimiento hecho de azúcar o material polimérico o un revestimiento pulido hecho de cera.

En otras preparaciones orales tal como líquido, jarabe, trocisco o elixir, también es posible hacerlas en una forma de dosis unitaria en donde una cantidad predeterminada de la misma contiene una cantidad predeterminada de cristales de la presente invención.
10

El jarabe es capaz de ser producido al disolver los cristales de la invención en una solución acuosa apropiada de un sabor. El elixir es capaz de ser producido al usar un portador alcohólico no tóxico.

La suspensión es capaz de ser producida al dispersar los cristales de la invención en un portador no tóxico. Si es necesario, es posible adicionar un agente solubilizador o un emulsionador (tal como alcohol isoestearílico etoxilado y éster de polioxietil-sorbitol), un conservador o un agente que da sabor (tal como aceite de menta o sacarina, a la misma.
15

Si es necesario, la formulación de dosis unitaria para administración oral se puede producir en microcápsulas. La formulación también es capaz de ser revestida o incrustada en polímero o cera para obtener una acción prolongada o liberación sostenida del ingrediente activo.

La preparación parenteral puede estar en una forma líquida de dosis unitaria para
20 inyección subcutánea, intramuscular, o intravenosa tal como en una forma de solución o suspensión. La preparación parenteral es capaz de ser producida de una manera tal que se suspenda o disuelva una cantidad predeterminada de los cristales de la invención en un portador líquido no tóxico que cumple con el propósito de inyección tal como un medio aceitoso acuoso y luego se esteriliza la suspensión o solución. A esto se puede adicionar
25

sal no tóxica o una solución de la misma para ser isotónica la solución de inyección. También es posible adicionar un estabilizador, un conservador, un emulsionador y similares.

5 El supositorio es capaz de ser producido al disolver o suspender los cristales de la invención en un líquido de bajo punto de fusión y soluble o insoluble en agua tal como polietilenglicol, grasa de cacao, grasa/aceite semi-sintético (tal como Witepsol (marca comercial registrada)), éster superior (tal como éster de palmitato de miristilo) o una mezcla de estos.

10 Aunque la dosis puede variar dependiendo del estado de un paciente tal como el peso corporal o edad, la ruta de administración o grado del síntoma, en general es adecuado un intervalo de 0.001 mg a 100 mg por día como una cantidad de los cristales de la invención para un adulto y es más preferible un intervalo de 0.001 mg a 10 mg. En algunos casos, puede ser suficiente una dosis menor que lo anterior, o por otra parte, puede ser necesaria una dosis mayor a lo anterior. También es posible administrar de una a varias veces por día o administrar con un intervalo de uno a varios días.

Ejemplos

15 La presente invención se describe en más detalle con referencia a los ejemplos y ejemplos de prueba dados posteriormente; sin embargo, la presente invención no se debe limitar a cualquiera de estos ejemplos.

Para la difracción en polvo de rayos X, se usó Rigaku Corporation's RINT-Ultima III (objetivo: Cu, voltaje: 40 kV, corriente: 40 mA, velocidad de exploración: 4 grados/min).

20 Ejemplo 1: Producción de Cristal de Forma I de la Invención

Al compuesto A (40 g) se adicionó etanol (440 ml) y la mezcla se agitó y calentó en un baño de aceite de 100°C a 110°C. Después de que se disolvió el compuesto A, se removió etanol (280 ml). El concentrado obtenido se agitó y calentó bajo reflujo en un baño de agua de 80°C durante 1 hora. La solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20

25

horas en tanto que se agita, y el cristal precipitado se recolecto a través de filtración. El cristal obtenido se lavó con una pequeña cantidad de etanol (48 ml), y se secó bajo presión reducida a 60°C para dar cristal de Forma I de la invención (38.93 g, 97.3 %). En la Figura 1 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de Forma I de la invención. P.f: 140.4°C (la Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación de Punto de Fusión)

Ejemplo 2: Producción de Cristal de Forma I de la Invención.

Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y luego la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a la solución se adicionó una pequeña cantidad de cristal de Forma I de la invención. Después del enfriamiento, el cristal precipitado se recolectó a través de filtración el jarabe con etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma I de la invención (18.72 g, 93.6 %).

Ejemplo 3: Producción de Cristal de Forma II de la Invención

Se adicionaron etanol (550 g) y metil-til-cetona (55 g) al compuesto A (100 g), calentado a 77°C, y se filtró bajo presión reducida en tanto que se mantiene calentado. Con agitación, el filtrado resultante se enfrió de 70°C a 0°C, tomando 30 minutos, y después de que alcanzó 0°C, esto se agitó a 0°C durante 2.5 horas. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol (200 ml), y se secó bajo presión reducida. Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al cristal obtenido (20 g), se calentó a 70°C, luego se mantuvo a 70°C durante 1 hora, y se enfrió gradualmente a 10°C, tomando 20 horas; y después de alcanzar 10°C, esto se agitó a 10°C durante 1 hora. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol (40 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma II de la invención (18.73 g, 93.7 96). En la Figura 2 se muestra un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de la Forma II de la invención. P.f. 135.2°C (la Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación

de Punto de Fusión).

Ejemplo 4: Producción de Cristal de Forma II de la Invención

5 Se adicionaron etanol (99 g) y metil-etil-cetona (11 g) al compuesto A (20 g), y se calentó a 77°C para disolver el compuesto A, y luego la solución se enfrió gradualmente a 10°C en 20 horas. Durante el enfriamiento, a la solución se adicionó una pequeña cantidad del cristal de la Forma II de la invención. Después del enfriamiento, el cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con etanol, y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma II de la invención (19.70 g, 98.5 %).

Ejemplo 5: Producción del Cristal de la Forma III de la Invención

10 Se adicionó acetato de N-Butilo (500 ml) al compuesto A (36.7 g), y se calentó a 75°C para disolver el compuesto A, y luego se enfrió a 5°C. Entonces, se llevó a cabo un proceso de calentamiento a 60°C y enfriamiento a 5°C, y se repitió el proceso. El cristal precipitado se recolectó a través de filtración, se lavó con una pequeña cantidad de acetato de isopropilo (50 ml), y se secó bajo presión reducida para dar el cristal de la Forma III de la invención (29.0 g, 79.0 %). Un espectro de difracción en polvo de rayos X del cristal de la Forma III de la invención se muestra en la Figura Fig. 3. P.f. 138.0°C (la
15 Farmacopea Japonesa, método 1 de Determinación de Punto de Fusión).

Los cristales de la invención usados en los siguientes Ejemplos 1 a 3 de prueba se prepararon por el siguiente método.

El cristal de la Forma I de la invención, el cristal de la Forma II de la invención, y el cristal de la Forma III de la invención se prepararon en los mismos métodos como en el Ejemplo
20 2, Ejemplo 4, y Ejemplo 5, respectivamente.

Ejemplo 1 de Prueba: Medición de Tamaño de Partícula

(1) Medición de Distribución de Tamaño de Partícula de los Cristales de la Invención

Después de que se adicionó un dispersante (10 mL) a los cristales de la invención (20 mg) seguido por agitación, los cristales de la invención se dispersaron con onda
25

ultrasónica. Las distribuciones de tamaño de partícula de los cristales de la invención se midieron al usar HORIBA LA-910. En la Tabla 1 se muestra el resultado.

El dispersante usado es una solución saturada, filtrada del compuesto A en solución acuosa de polisorbato 80 de 0.1 % v/v.

5

Tabla 1

	Forma de Cristal	D10	D50	D90
1	Cristal de Forma-I de la invención	5.6	12.8	25.8
2	Cristal de Forma-II de la invención	5.2	11.3	22.0
3	Cristal de Forma-III de la invención	4.3	8.0	14.4

10

D10: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 10 % de relación volumétrica [µm]

D50: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 50 % de relación volumétrica [µm]

15

D90: Diámetro acumulativo de partícula de menor tamaño a 90 % de relación volumétrica [µm]

(2) Observación de los Cristales de la invención con Microscopio de Exploración Electrónica

Los cristales se observaron a través de un microscopio de exploración electrónica (HITACHI HIGH TECHNOLOGIES TM-1000 Miniscope).

20

La Figura 4 muestra la micrografía de exploración electrónica del cristal de la Forma I de la invención. La Figura 5 muestra aquella del cristal de la Forma II y la Figura 6 muestra aquella del cristal de la forma III.

De los resultados de (1) y (2) mencionados anteriormente, se concluyó que el tamaño de

25

partícula del cristal de la Forma I de la invención es mayor que aquellos de los cristales de la Forma II y de la forma III.

Ejemplo 2 de Prueba: Medición de Solvente Residual Contenido en los Cristales de la Invención

Se midió la concentración de solvente residual contenido en los cristales de la invención al usar las siguientes condiciones de medición. El resultado se muestra en la Tabla 2.

Condiciones de Medición

- Aparato de GC:
- Detector: Detector de Ionización de Flama
- Columna: Columna Capilar
- Temperatura de Columna: 150°C - 230°C
- Temperatura de Inyección: 200°C
- Temperatura Detector: 300°C
- Gas Portador: Helio

Tabla 2

	Forma de Cristal	Solvente	Contenido (ppm)
1	Cristal de Forma-I de la invención	Etanol	371
		Metil-etil-cetona	82
2	Cristal de Forma-II de la invención	Etanol	2169
		Metil-etil-cetona	246
3	Cristal de Forma-III de la invención	Acetato de Isopropilo	93
		acetato de n-Butilo	2781

Aunque cada forma de cristal no contiene una cantidad considerable de solventes

residuales, la cantidad de los solventes residuales en el cristal de la Forma I de la invención fue menor que aquella de la Forma II y de la forma III.

Ejemplo 3 de Prueba: Efecto Removedor de Impurezas en la -Recristalización.

5 Se midió la efectividad de remoción de impurezas en el transcurso de la recristalización de cada forma de cristal al usar las siguientes condiciones de medición cromatografía líquida de fase inversa).

Condiciones de medición

10 Aparato de HPLC
Detector: Detector de Absorción Ultravioleta
Columnna: Columna ODS
Temperatura de Columna: 40°C
Fase Mobile: Mezcla de Agua, Acetonitrilo y ácido Metanosulfónico
La pureza (%) de cada cristal de compuesto A se calculó por la siguiente ecuación.

Pureza (%-) = (área pico de compuesto A) / (área total) x 100

15 La relación de remoción de impurezas (%) para cada cristal se calculó por la siguiente ecuación.

Relación de remoción de impurezas (%) = {[(Pureza de cada cristal de compuesto A) - (Pureza de compuesto A crudo)] / [100 - (Pureza de compuesto A crudo)]} x 100

20 El resultado se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

	Forma de cristal	Pureza de compuesto A (%)	Relación de remoción de impureza (%)
5	Material crudo	98.04	
1	Cristal de Forma-I de la invención	99.51	75
2	Cristal de Forma-II de la invención	99.33	66
10	3 Cristal de Forma-III de la invención	98.97	47

Del resultado mostrado en la Tabla 3, la efectividad de remoción y purezas para el cristal de la Forma I de la invención fue la más alta en comparación a aquellas para los cristales de la Forma II y III.

Ejemplo 4 de Prueba: Investigación de Solvente para Cristalización de Compuesto A

Se ejecutaron investigaciones de cristalización del compuesto A de acuerdo a los métodos de los siguientes (1) y (2).

(1) Se adicionó solvente de cristalización (ver Tablas 4 y 5) al compuesto A, y la mezcla se agitó a 50°C durante 60 minutos. La mezcla resultante se filtró. Después de la filtración, el licor madre aislado se agitó a 60°C durante 30 minutos, y se enfrió a 5°C durante 11 horas. Después de agitar a 5°C durante 72 horas, el sólido precipitado se recolectó por filtración. El sólido se secó a 20°C bajo presión reducida, por lo que se obtuvo un sólido.

Se midieron los espectros de difracción en polvo de rayos X de los cristales obtenidos y se determinó la forma de cada cristal.

Los resultados se muestran en la Tabla 4 (investigación por solventes individuales) y en la

Tabla 5 (investigación por solventes mezclados).

En la investigación por solventes mezclados (Tabla 5), cada solvente se mezcló y usó en una cantidad igual.

5

Tabla 4

10

15

20

25

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
1	Éter metílico de ter-butilo	NA
2	Acetona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
3	Cloroformo	NA
4	Metanol	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
5	Tetrahidrofurano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
6	Éter isopropílico	NA
7	2-Metiltetrahidrofurano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
8	Etanol	NA
9	Ciclohexano	NA
10	Acetonitrilo	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
11	1,2-Dicloroetano	NA
12	Fluorobenceno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
13	1,2-Dimetoxietano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención

5

10

15

20

25

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
14	Metilciclohexano	NA
15	Nitrometano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
16	1,4-Dioxano	NA
17	3,3-Dimetil-2-butanona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
18	Isobutanol	NA
19	Tolueno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
20	Carbonato de dietilo	Cristal de Forma-III de la invención
21	Acetato de n-Butilo	Cristal de Forma-III de la invención
22	Clorobenceno	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
23	Etilbenceno	NA
24	p-Xileno	NA
25	Acetato de isoamilo	Cristal de Forma-III de la invención
26	Acetato de n-milo	Cristal de Forma-III de la invención
27	Metil-fenil-éter	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
28	Ciclohexanona	NA
29	bis(2-Metoxi-etil)éter	Cristal de Forma-III de la invención
30	1,3, 5-Trimetilbenceno	Amorfo
31	4 -Hidroxi-4-metil-2-pentanona	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
32	2, 6-Dimetil-4-heptanona	Cristal de Forma-III de la invención

NA: No se precipitó sólido

5

Tabla 5

10

15

20

25

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
1	Cloroformo Acetonitrilo	NA
2	Tetrahidrofurano Ciclohexano	Cristal de Forma-II de la invención
3	Formiato de etilo Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
4	Metanol Agua	NA
5	Acetonitrilo Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
6	1,2-dimetoxietano Agua	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
7	Etanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
8	Ciclohexano 1,4-Dioxano	Cristal de Forma-II de la invención
9	2-Propanol agua	Cristal de Forma-II de la invención

5

10

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
10	Ciclohexanona Tetrahidrofurano	NA
11	1—Propanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
12	1,4-Dioxano agua	Cristal de Forma-II de la invención
13	2-Butanol Agua	Cristal de Forma-II de la invención
14	Ciclohexanona Ciclohexano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
15	1-Butanol agua	Cristal de Forma-II de la invención
16	Ciclohexanona 1,4-Dioxano	Cristal de Forma-II de la invención + Cristal de Forma-III de la invención

15

NA: No se precipitó sólido

20

(2) Se ejecutaron investigaciones adicionales usando el siguiente método para aquellas condiciones bajo las cuales no se precipitaron cristales (ver Tablas 4 y 5) y condiciones similares a estas. Los solventes usados en los ejemplos adicionales se seleccionaron en consideración de la toxicidad, solubilidad del compuesto A y disponibilidad para uso industrial.

25

El compuesto A se adicionó una cantidad al solvente menor a aquella de la prueba en el (1) mencionado anteriormente, y la mezcla se calentó a 75°C con agitación. Después de disolver el compuesto A, la mezcla se agitó a 65°C durante 5 a 8 horas. La mezcla se enfrió a 20°C durante 9 horas. El cristal precipitado se recolectó por filtración y se secó a

70°C bajo presión reducida, por lo que se obtuvo un cristal. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

En la investigación por solventes mezclados, cada solvente se mezcló y usó en una cantidad igual.

5

Tabla 6

10

15

	Solvente de cristalización	Forma de cristal
1	Éter metílico de ter-butilo	NA
2	Éter isopropílico	NA
3	Ciclohexano	NA
4	Etanol	Cristal de Forma-I de la invención
5	2-Propanol	Cristal de Forma-I de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
6	Etilbenceno	Cristal de Forma-III de la invención
7	Metanol agua	Cristal de Forma-I de la invención + Cristal de Forma-III de la invención
8	Ciclohexanona Tetrahidrofurano	NA

NA: No se precipitó sólidos.

20

De los resultados de los (1) y (2) mencionados anteriormente, se concluyó que el cristal de la Forma II de la invención y el cristal de la Forma III de la invención se pueden obtener de varios solventes.

Por otra parte, los cristales que contienen el cristal de la Forma I de la invención se pueden obtener sólo de solventes alcohólicos, y el cristal de la Forma I altamente puro de la invención se puede obtener de etanol.

25

CAPITULO REIVINDICATORIO SOLICITUD DIVISIONAL

1. Un cristal de Forma II de 2-[4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-(metilsulfonil)acetamida, caracterizado porque muestra picos de difracción en su espectro de difracción en polvo de rayos X al menos a los siguientes ángulos de difracción 2θ: 4.5, 8.2, 9.0, 12.9, 13.5, 15.0, 16.6, 16.9, 17.6, 17.9, 19.0, 19.7, 20.7, 21.6, 22.1, 22.6, 24.9, 25.5, 25.9, 29.6, en donde el diagrama de difracción en polvo de rayos X se obtiene al usar radiación de Cu Kα.
2. Una composición farmacéutica, caracterizada porque comprende el cristal de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.
3. Un agente agonista del receptor de PGI₂, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.
4. Un agente preventivo terapéutico para ataque isquémico transciente, neuropatía diabética, gangrena diabética, perturbación circulatoria periférica, enfermedad de tejido conectivo, reoclusión/restenosis después de angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA), arteriosclerosis, trombosis, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastorno isquémico, angina, glomerulonefritis, nefropatía diabética, falla renal crónica, alergia, asma bronquial, ulcera, ulcera de presión (llaga), restenosis después de intervención coronaria tal como aterectomía e implantación de endoprótesis, trombocitopenia por diálisis, las enfermedades en las cuales está comprendida la fibrosis de órganos o tejidos disfunción eréctil, enfermedad inflamatoria de intestino, gastritis, úlcera gástrica, oftalmopatía isquémica, pérdida súbita de audición, necrosis avascular de hueso, daño intestinal provocado por administración de un agente antiinflamatorio no

esteroidal y los síntomas asociados con estenosis de conducto espinal lumbar, caracterizado porque comprende el cristal de la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

5 5. Agente acelerador para terapia angiogénica en terapia génica o trasplante autólogo de médula ósea, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

10 6. Agente acelerador para angiogénesis en restauración de arteria periférica o terapia angiogénica, caracterizado porque comprende el cristal de conformidad con la reivindicación 1 como un ingrediente activo.

15

20

25

RESUMEN DE LA INVENCION

Problema.- Un objeto principal de la presente invención es proporcionar un nuevo cristal de 2-{4-[N-(5,6-difenilpirazin-2-il)-N-isopropilamino]butiloxil-N-
5 (metilsulfonil)acetamida (referida más adelante en la presente como "compuesto A").

Medios para resolución.- Un cristal de Forma I del compuesto A, que muestra picos de difracción a 9.4 grados, 9.8 grados, 17.2 grados y 19.4 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del mismo.

10 Un cristal de Forma II del compuesto A, que muestra picos de difracción 9.0 grados, 12.9 grados, 20.7 grados y 22.6 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del mismo.

Un cristal de Forma III del compuesto A, que muestra picos de difracción a 9.3 grados, 9.7 grados, 16.8 grados, 20.6 grados y 23.5 grados en el espectro de difracción en polvo de rayos X del mismo.

15

20

25

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 14 - 0051061

Bogotá D.C., Mayo 14 de 2014 - 14:52:26

RECIBIDO DE : CASTELLANOS Y Y CO

NI 800.174.641

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	634398100	14/05/2014	1.136.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	464.000.00	464.000.00
				\$464.000.00

SON: **CUATROCIENTOS SESENTA Y CUATRO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-178426- -00008-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL_ Folios: 38

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO5



No. 14-103656- -00000-0000

Fecha: 2014-05-14 15:14:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 38

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 14 de 2014 - 14:52:26

38