

LLORED A & CIA. S. A.

A B O G A D O S

BOGOT A - COLOMBIA
 OFICINA FUNDADA EN 1941
 APARTADO AEREO 12304
 TEL: 57-1-3264270 57-1-6069700
 FAX: 57-1-3264271 57-1-6069701
 CABLES: LLORED A
 CALLE 72 No. 5-83 5º. PISO

no.com

no.com

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-054870-00005-0000

Fecha: 2008-07-16 16:26:17

Tra. 11 PATENTE IYII

Act. 444 RESPUESTA REQUE

Dep. 2020 NUECREACIONI

Eve. 379 FASE NACIONAL II

Folios: 44

Re: P1.-F. HOFFMANN-LA ROCHE AG.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA".-Clase C07H 19/06.-Expediente número 05-054.870.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 18 de Abril de 2008.

2. Con el fin de responder a las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico No. **0918** bajo los acápites de claridad de la solicitud y novedad, atentamente me permito presentar los siguientes argumentos técnicos y las siguientes modificaciones realizadas a la descripción y al capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, mediante lo cual no sólo se superan dichas objeciones, sino que además se demuestra en forma contundente la patentabilidad de la presente solicitud.

3. CLARIDAD DE LA SOLICITUD

El señor Examinador ha objetado la claridad de la presente solicitud con base en los siguientes argumentos:

DESCRIPCIÓN

- i) **"No existe claridad en la descripción al nombrar el compuesto de fórmula Ia como la "sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)ciclopentil]citosina", ya que, de acuerdo con la estructura química dada de la fórmula Ia, dicho nombre no corresponde, principalmente porque en la estructura no existe un ciclopentilo sino un furanilo"**

LLOREDA & CIA. S. A.

Atendiendo a la objeción del señor Examinador, me permito manifestar que la descripción de la presente solicitud de patente ha sido modificada para corregir el nombre del compuesto de fórmula Ia. En este sentido, se ha reemplazado el nombre "sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)ciclopentil]citosina" por el nuevo nombre **"sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina"**. Esta modificación se realizó en las páginas 1, 2, 5, 6 y 23 de la memoria descriptiva de la presente solicitud de patente, la cual se adjunta nuevamente en su totalidad como anexo.

En conexión con lo anterior, resulta de gran importancia resaltar que **dicha modificación no amplía de manera alguna el alcance técnico de la presente solicitud de patente tal como fue presentada originalmente, toda vez que se encuentra dirigida únicamente a corregir un evidente error técnico cometido durante la redacción de la solicitud en cuestión.**

ii) ***"Existe falta de claridad y sustento en la descripción cuando se plantea que:***

- ***"la base libre del compuesto de fórmula I, tiene problemas de higroscopicidad lo que crea un problema de manipulación y formulación" (folio 33), pero no existen datos que así lo demuestren.***
- ***"el hemisulfato del compuesto de fórmula I es significativamente más estable que la base libre y, además, que es una sal cristalina no higroscópica anhidra con propiedades superiores a las de las otras" (folio 36). No obstante, no se encuentra información y datos que permitan conocer por qué el hemisulfato Ia es significativamente más estable que la base libre, y cuáles son las propiedades superiores, y en qué sentido, a las de otras sales, no identificadas tampoco.***
- ***"las sales hemisulfato de fórmula Ia presentan mayor recuperación, mayor fluidez y menor higroscopicidad que la base libre" (folio 40). Sin embargo, en la tabla 1 sólo se dan resultados de higroscopicidad para la forma polimórfica C del hemisulfato de fórmula Ia; no se encuentran datos de ensayos comparativos de higroscopicidad y demás propiedades del***

LLOREDA & CIA. S. A.

hemisulfato de fórmula Ia con el compuesto base, con otras sales y entre las formas polimórficas de Ia, que permitan determinar, reconocer y sustentar claramente las ventajas técnicas inesperadas."

En respuesta a lo anterior, me permito hacer notar al señor Examinador que en la página 9 de la memoria descriptiva de la solicitud de patente en cuestión **se revelan una serie de datos experimentales relacionados con la estabilidad térmica del compuesto de fórmula I (base libre) y de todos los polimorfos de la sal hemisulfato (fórmula Ia) enseñados en la presente invención.**

De manera específica, en el segundo párrafo de dicha página 9 se hace un análisis de la curva calorimétrica de barrido diferencial obtenida para el compuesto de fórmula I (base libre), la cual corresponde a la figura 4 de la descripción. En este sentido, claramente se establece que en dicha curva aparece registrado un gran pico de descomposición exotérmica que inicia a una temperatura de aproximadamente 150 °C, y el cual presenta un pico de calor a 198 °C y una entalpía de -1053 J/g.

Asimismo, en el tercer párrafo de la página 9 de la descripción se revela que las curvas calorimétricas de barrido diferencial de las formas polimorfas A, B y C (figura 5) del compuesto de fórmula Ia permitieron establecer que la descomposición exotérmica de dichos polimorfos inicia a una temperatura de aproximadamente 185 °C, 189 °C y 210 °C, respectivamente.

Por último, en el cuarto párrafo de la página 9 de la descripción se revela que mediante calorimetría con aceleración de velocidad (bajo condiciones adiabáticas) se logró establecer que la base libre del compuesto I presenta una descomposición exotérmica muy fuerte, con una temperatura de inicio de 102 °C (corregida), un aumento de temperatura adiabática de 388 °C y una entalpía de -194 Cal/g; asimismo, también se logró establecer que la forma C de la sal de hemisulfato Ia presenta una descomposición exotérmica con una temperatura de inicio de 152 °C, un aumento de temperatura adiabática de 265 °C y una entalpía de -132 Cal/g.

Ahora bien, **es claro que los datos experimentales previamente mencionados permiten concluir que las sales polimórficas de la sal hemisulfato Ia presentan una mayor estabilidad térmica frente al compuesto de fórmula I (base libre), lo cual evidencia que dichas formas polimórficas presentan un riesgo de descomposición mucho menor durante su obtención y procesado.**

En vista de lo anterior, y teniendo en cuenta los datos revelados en la Tabla I de la presente solicitud de patente, -los cuales están relacionados con las propiedades físicas de la forma C del hemisulfato Ia-, **atentamente me permito manifestar que en la memoria descriptiva de la solicitud de patente en cuestión sí existen datos experimentales que sustentan las ventajas técnicas que presentan los novedosos compuestos de la presente invención frente a su base libre. Por lo tanto, es claro que la presente solicitud de patente cumple a cabalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 28 de la Decisión 486 de 2000.**

REIVINDICACIONES

- i) ***"Falta de claridad en capítulo reivindicatorio por el nombre del compuesto de fórmula Ia, ya que en su estructura se observa un furanilo y no un ciclopentilo"***

Atendiendo a la anterior objeción, me permito señalar que la reivindicación 1 de la presente solicitud de patente ha sido modificada para corregir el nombre del compuesto de fórmula Ia. En este sentido, se ha reemplazado el nombre químico "sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)ciclopentil]citosina", por el nuevo nombre **"sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina"**.

- ii) ***"La reivindicación 11 y 12 dependientes de la 9, no son claras porque mencionan una composición que contiene un compuesto de fórmula I y una mezcla de alcohol (isopropanol), agua, y ácido sulfúrico, elementos que al parecer no son necesarios para formar el hemisulfato de fórmula Ia, pero no para hacer parte de una composición"***

En respuesta a lo anterior, me permito manifestar que **el solicitante de la invención en cuestión ha decidido eliminar las reivindicaciones 11 y 12,** con lo cual se supera completamente la objeción realizada por el señor Examinador a este respecto.

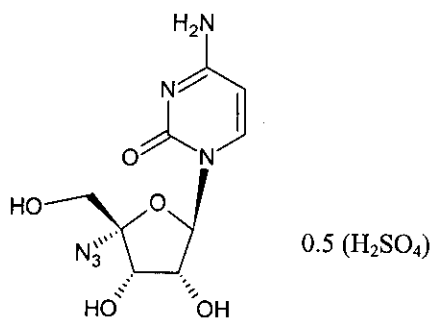
Finalmente, teniendo en cuenta los argumentos técnicos presentados y las modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la solicitud en cuestión, considero que han sido superadas satisfactoriamente las observaciones realizadas por el señor Examinador con respecto a la claridad de la presente solicitud de patente.

4. **ANÁLISIS DE PATENTABILIDAD**

El señor Examinador ha objetado la novedad de la presente solicitud de patente con base en las enseñanzas del documento CO 03-109365 (D1).

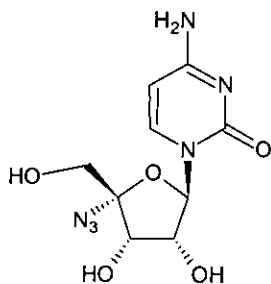
En este sentido, el señor Examinador argumenta que:

"La presente solicitud de patente busca protección en la reivindicación 1 para la sal hemisulfato de fórmula Ia y solvatos de la misma y en la reivindicación 9 para una composición farmacéutica que lo contiene.



(Ia)

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, ésta oficina encuentra que el documento D1 divulga un compuesto de la siguiente fórmula:



Compuesto 1, ejemplo 1 (folio 101), que forma sales farmacéuticamente aceptables con ácido sulfúrico (folios 99-100)

En consecuencia, el compuesto de fórmula Ia ya se encuentra cubierto por el alcance de D1 y no puede considerarse nuevo, así como las composiciones farmacéuticas que lo contienen."

Ahora bien, en vista de lo anterior y con el fin de responder adecuadamente a las objeciones realizadas por el señor Examinador, inicialmente me permito presentar un resumen del objeto de la presente solicitud de patente.

4.1 **Objeto de la Invención**

El compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina es un potente agente antiviral ampliamente conocido en el estado de la

LLOREDA & CIA. S. A.

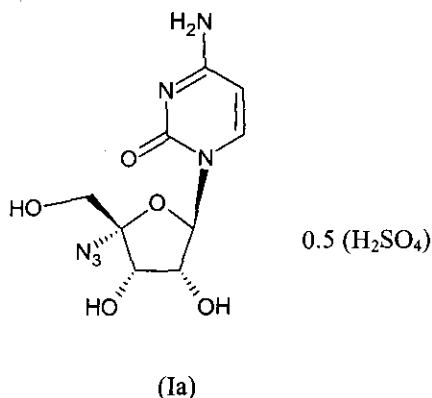
técnica. Sin embargo, su empleo se encuentra ampliamente limitado como consecuencia de su inestabilidad térmica, su higroscopicidad y su pobre cristalinidad, toda vez que dichas características generan problemas de manipulación y formulación.

Debido a lo anterior, es claro que **el problema técnico existente en el estado de la técnica radica en la necesidad de identificar un derivado del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina, que aparte de actuar como un potente agente antiviral, se caracterice por:**

- **presentar una adecuada estabilidad química durante su proceso de obtención;**
- **tener buena solubilidad en disolventes farmacéuticamente aceptables;**
- **mostrar un proceso eficiente de preparación, purificación y recuperación; y,**
- **presentar características de manipulación adecuadas, por ejemplo, en cuanto a fluidez y tamaño de partícula.**

Sin embargo, si bien en Química farmacéutica es conocido que algunos derivados de un compuesto químico en particular pueden presentar propiedades físicas diferentes a las del compuesto base, y presentar, por ejemplo, un comportamiento químico y/o farmacológico mejorado, también es conocido que **no existen técnicas eficaces de exploración que puedan simplificar el proceso de selección de tales derivados,** y por lo tanto dicha selección debe realizarse empíricamente.

Pese a lo anterior, el solicitante de la presente invención ha encontrado de manera sorprendente que la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina:



es un compuesto que presenta una mayor estabilidad química con respecto al compuesto base, lo cual facilita su obtención, manipulación y formulación.

LLOREDA & CIA. S. A.

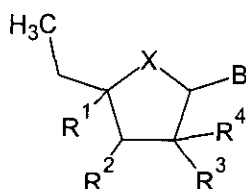
Específicamente se ha encontrado que dicha sal hemisulfato es significativamente más estable que la base libre, y además, que es una sal cristalina anhidra y no higroscópica.

De conformidad con lo anterior, es evidente que dicho novedoso compuesto responde de manera satisfactoria a las necesidades existentes en el estado de la técnica, las cuales habían sido mencionadas previamente.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso que presenta la materia revelada en el nuevo capítulo reivindicatorio de la solicitud de patente en cuestión con respecto a las enseñanzas que conforman el estado de la técnica anterior, a continuación me permito analizar la materia revelada en el documento D1, señalado por el señor Examinador en su Concepto Técnico.

4.2 Consideraciones con Respecto al Documento CO 03-109.365 (D1)

Básicamente, el documento **D1 enseña derivados nucleósidos de la purina y la pirimidina que actúan como inhibidores de la replicación del ARN del virus de la hepatitis C (VHC)**. En particular, dicho documento se refiere a compuestos que presentan la siguiente estructura química general:



donde B significa un radical 9-purinilo o un radical 1-pirimidilo.

Ahora bien, con base en lo anterior y con el ánimo de demostrar el inequívoco carácter novedoso de la materia revelada en la presente solicitud de patente frente a las enseñanzas del documento D1, **me permito hacer notar ante ese Despacho que en dicha anterioridad NO se menciona la sal hemisulfato del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina.**

De conformidad con lo anterior, **de la atenta lectura del documento D1 es claro que allí únicamente se hace alusión al compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina (denominado como 4'-C-azidocitidina), el cual claramente es un compuesto diferente a la sal hemisulfato del mismo.**

En este sentido, me permito resaltar ante ese Despacho que en el Manual Andino para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, se establece claramente que: *"Para determinar la novedad de la invención, se debe comprobar si existen anticipaciones del estado de la técnica que contengan explícitamente todas las características técnicas esenciales de la invención. El examen de novedad se efectúa comparando elemento por elemento de la invención tal como está definido por las reivindicaciones con los del estado de la técnica"*. **Sin embargo, a partir de las afirmaciones realizadas por el señor Examinador en su Concepto Técnico, es claro que durante el examen de patentabilidad llevado a cabo no se tuvieron en cuenta todas las características técnicas de la presente solicitud de patente, toda vez que como se ha mencionado previamente, no se tuvo en cuenta que el compuesto reivindicado es la sal hemisulfato del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina, la cual resulta ser un compuesto evidentemente novedoso a la luz de las enseñanzas del documento D1.**

De conformidad con lo anterior, me permito manifestar que la materia revelada en la presente solicitud de patente presenta un inequívoco carácter novedoso frente a las enseñanzas del documento D1, y por lo tanto, dicha solicitud cumple a cabalidad con los requisitos establecidos en el Artículo 16 de la Decisión 486 de 2000.

De otro lado, en este punto resulta de gran importancia resaltar ante ese Despacho que la sal hemisulfato del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina se caracteriza, por ejemplo, por presentar de manera sorprendente una mayor estabilidad térmica con respecto a la base libre, tal y como puede comprobarse mediante los datos obtenidos a partir de las curvas calorimétricas de barrido diferencial de las tres formas polimorfas de dicha sal hemisulfato y de la base libre (página 9 de la descripción).

Ahora bien, de lo anterior es claro que dicha estabilidad térmica facilita su fabricación, manipulación y formulación, ya que sus características físicas y químicas no se ven alteradas durante dichos procesos, y por supuesto, no muestra señales de descomposición.

LLORED A & CIA. S. A.

Finalmente, me permito resaltar que una persona versada en la materia técnica en cuestión no encuentra en el documento D1 ningún tipo de indicación técnica que le sugiera la obtención de la sal hemisulfato del compuesto 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]citosina, y mucho menos que le sugiera que las formas polimorfas A, B y C de dicho derivado presentan no sólo una potente actividad antiviral, sino también una mayor estabilidad térmica frente al compuesto base, características que evidentemente le confieren un inequívoco carácter inventivo frente a las enseñanzas de dicha anterioridad.

5. CONCESIÓN DE PATENTE EN OTROS PAISES

Por último, solicito respetuosamente al señor Examinador tener en cuenta que la presente solicitud ha sido concedida por la Oficina de Patentes de los Estados Unidos de América , bajo el número US 6,864,244 B2 que adjunto como anexo. Este hecho es un indicio que unido a los argumentos expuestos muestra claramente al señor Examinador que la solicitud es en efecto novedosa, e igualmente le sirve de base para reconocer su nivel inventivo y aplicación industrial.

6. CONCLUSIÓN

Tal como ha sido analizado a lo largo del presente memorial, considero que en vista de las modificaciones realizadas en la descripción y en el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, así como de los argumentos técnicos presentados para demostrar el inequívoco carácter novedoso de dicho nuevo capítulo reivindicatorio frente a las enseñanzas del documento D1, es completamente claro que se han superado la totalidad de las objeciones expuestas por el señor Examinador en contra de la patentabilidad de la presente invención, y por lo tanto, dicha solicitud es merecedora del privilegio de patente solicitado.

7. Anexo al presente memorial me permito presentar:

- (i) Recibo número 08-55,592, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, el cual acredita el pago de las modificaciones realizadas;
- (ii) Copia de la Nueva Descripción y el Nuevo Capítulo Reivindicatorio de la presente solicitud, los cuales reemplazan a los actualmente presentados, y en lo que se han realizado las modificaciones mencionadas en el presente memorial; y,
- (iii) Copia de la carátula y el capítulo reivindicatorio de la patente US 6,864,244

LLOREDA & CIA. S. A.

8. En vista de todo lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las argumentaciones presentadas y de las modificaciones realizadas y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,


ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215

NOTARIA
SEXTA
BOGOTÁ, D.C.

NOTARIA SEXTA DE BOGOTÁ
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá D.C.
Ante m. PABLO MENDEZ **04 JUL 2008**
NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO 13
BOGOTÁ
Comparecieron: Alicia Lloreda Ricaurte
Ricaurte
C.C. No. 39.690.713
+ T.P. 53.215
y fecha y lugar que le dio fe el Notario que aparece en el presente documento en su calidad de Notario (s) y que el contenido del mismo es cierto. En constancia se firma esta diligencia.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
C.C. No. 39.690.713 de Usaquén

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NOT : 300174039-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 55.550
FECHA : JULIO 11 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-054870- -00005-0000

Fecha: 2008-07-16 16:26:17 Dep. 2020 NUECREACION
Tra: 11 PATENTE IYII Eve: 379 FASENACIONAL II
Act. 444 RESPUESTA REQUE Folios: 44

***** COMERCIALIZACION *****

DEPOSITANTE	TIP. PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Val. PAGO
LITREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	040754327	1259007	11/07/2008	\$,040,000.00

***** CONCEPTOS *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICAR	107,000.00
10	MARCAS Y LEYAS COMERCIALES	107,000.00
	TOTAL :	9 107,000.00

CL CIENTO TRECE MIL PESOS

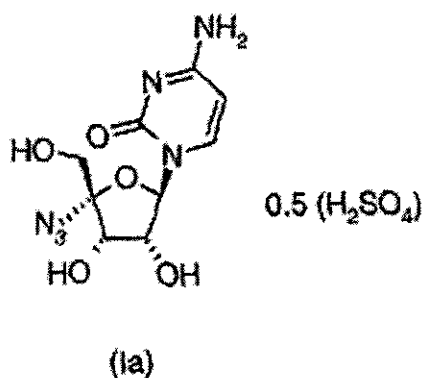
RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA

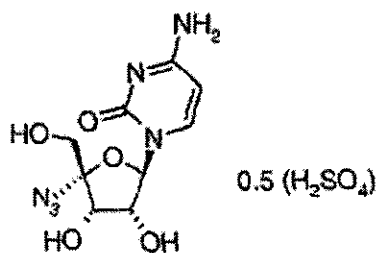
RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina (Ia) con una mayor estabilidad y mejores propiedades físicas, las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación de I y formas cristalinas polimórficas del mismo.



DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA

La presente invención se refiere a la sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2 (S), 3 (R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1- (R)-furanil] citosina Ia con una estabilidad y propiedades físicas mejoradas, las cuales facilitan la obtención, manipulación y formulación del compuesto de fórmula I y las formas cristalinas polimórficas del mismo. La invención se refiere además a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas de compuestos de fórmula Ia.



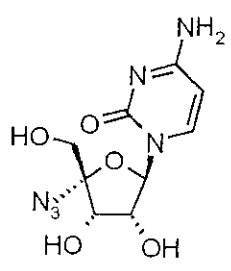
(Ia)

El compuesto 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina I es un potente agente antivírico (solicitud de patente U.S. 10/167.106 registrada el 11 de Junio de 2002; J. G. Moffatt, en *Nucleoside Analogs* ("Análogos de nucleósidos"); R.T. Walker, E. DeClercq y F. Eckstein, Eds., Plenum Publishing, New York, 1979, pl44; H. Maag y col., *J. Med. Chem.* 1992 35:1440-1451). Aunque la actividad biológica es un sine qua non o sea una condición indispensable para que un fármaco sea efectivo, el compuesto debe ser capaz de ser elaborado a gran escala y las propiedades físicas del compuesto pueden influenciar notablemente la eficacia y el coste de un ingrediente activo

... 104, p. 45, (ver 1)

3

empleo de la base libre I es limitado debido a su inestabilidad térmica, su pobre cristalinidad e higroscopicidad, lo cual crea problemas de manipulación y formulación.



(I)

5

Las sales de compuestos ácidos o básicos pueden alterar o mejorar las propiedades físicas de un compuesto original. Los agentes que forman estas sales, sin embargo, deben ser determinados empíricamente por el químico farmacéutico dado que no hay un método seguro para predecir la influencia de un tipo de sal sobre el comportamiento de un compuesto original en distintas formas de dosificación. Técnicas eficaces de exploración que potencialmente podrían simplificar el proceso de selección, son desafortunadamente inexistentes (G.W. Radebaugh y L.J. Ravin Preformulation. En *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ("Remington: Ciencia y Práctica de Farmacia"); A.R. Gennaro Ed; Mack Publishing Co. Easton, PA, 1995; pp 1456-1457).

Entre los compuestos farmacéuticamente útiles se encuentran frecuentemente diferentes formas polimórficas de sales. El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto de cristalizar en más de una especie cristalina distinta. Las propiedades físicas incluyendo la solubilidad, punto de fusión, densidad, dureza, forma cristalina y

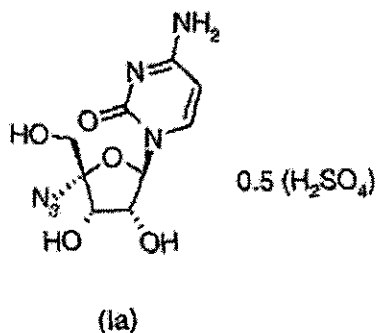
estabilidad pueden ser completamente diferentes para distintas formas polimórficas del mismo compuesto químico.

Las formas polimórficas se caracterizan mediante técnicas de difusión, p. ej., el modelo de difracción de polvo por rayos X, por métodos espectroscópicos, p. ej., rayos infrarrojos, por espectroscopia de resonancia magnética nuclear de ¹³C y mediante técnicas térmicas p. ej., por calorimetría de escaneado diferencial o análisis térmico diferencial. El compuesto de la presente invención se caracteriza mejor mediante el modelo de difracción de polvo por rayos X, determinado de acuerdo con procedimientos ya conocidos en la técnica. Para una descripción de estas técnicas ver J. Haleblain, *J. Pharm. Sci.* 1975 64:1269-1288, y J. Haleblain y W. McCrone, *J. Pharm. Sci.* 1969 58:911-929. Aunque las intensidades de los picos de los modelos de difracción de polvo por rayos X, de diferentes partidas del hemisulfato Ia pueden variar ligeramente, los picos y la situación de los picos son característicos para una forma polimórfica específica.

El problema que debe ser solventado es el de la identificación de una sal adecuada, la cual (i) tenga una adecuada estabilidad química durante el proceso de obtención, (ii) esté eficientemente preparada, purificada y recuperada, (ii) tenga una aceptable solubilidad en disolventes farmacéuticamente aceptables, (iii) sea de cómoda manipulación (p. ej., en cuanto a su fluidez y tamaño de partícula) y esté formulada de manera que si tiene lugar una descomposición o cambio de características físicas y químicas

del compuesto, éstas sean insignificantes, (iv) presente una aceptable estabilidad química de la formulación. Además, son altamente deseables las sales que contienen un tanto por ciento molar alto del ingrediente activo, dado que minimizan la cantidad de material que debe ser formulada y administrada para producir una dosis terapéuticamente efectiva. Estas exigencias a menudo conflictivas hacen que la identificación de las sales más adecuadas sea un problema desafiante e importante que debe ser solventado por el científico farmacéutico experto antes de que el desarrollo del fármaco pueda proceder de forma decisiva.

Esta invención se refiere a las formas cristalinas del hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S), 3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1-(R)-furanil] citosina (Ia), a los métodos para preparar las formas cristalinas polimórficas



de (Ia), las composiciones farmacéuticas que contienen la sal de hemisulfato (Ia) y métodos para tratar enfermedades inducidas por el virus de la hepatitis C, empleando la sal de hemisulfato (Ia).

Los numerosos objetivos y ventajas de la presente invención pueden ser comprendidos directamente por los expertos en la técnica, por referencia a las figuras que se

acompañan en el anexo, en las cuales:

La figura 1 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma A, forma polimórfica de Ia.

La figura 2 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma B, forma polimórfica de Ia.

La figura 3 muestra la difracción de polvo por rayos X de la forma C, forma polimórfica de Ia.

La figura 4 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la base libre I.

La figura 5 muestra la curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma C, forma cristalina polimórfica de Ia.

Se ha descubierto sorprendentemente, que el hemisulfato de I es significativamente más estable que la base libre y, además, que es una sal cristalina no higroscópica anhidra con propiedades superiores a las de otras sales. Han sido aisladas e identificadas tres nuevas formas polimórficas anhidras, forma A, forma B y forma C, de la sal de hemisulfato de I. Las formas A y B se transforman en la forma C en presencia de humedad.

En una versión de la presente invención se obtiene una sal de hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil] citosina (Ia), y solvatos de la misma.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimorfa (forma A) de un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 con un modelo de difusión por rayos X como muestra la figura 1.

En otra versión se da a conocer un proceso para la preparación de la forma A forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

5 En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma B) con un modelo de difusión por rayos X como se muestra en la figura 2.

En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de la forma B, forma cristalina polimórfica de Ia, por cristalización de (I) con isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se obtiene una forma cristalina polimórfica de Ia (forma C) con un modelo de difracción por rayos X como se muestra en la figura 3.

15 En otra versión se da a conocer un procedimiento para la preparación de dicha forma C, forma cristalina polimórfica de Ia por cristalización de I en isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico. En otra versión de la presente invención la solución de recristalización isopropanol/agua se ajusta a un pH desde aproximadamente 5 hasta un pH de aproximadamente 3 con ácido sulfúrico.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéutica-
25 mente efectiva del compuesto de forma A, forma polimorfa de Ia.

En otra versión de la presente invención se da a conocer

un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma B, forma polimorfa de

5 **Ia**.

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de forma C polimorfa de **Ia**.

10

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto **Ia** suministrado en una dosis entre 1 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente/día.

15

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto **Ia** en combinación con un modulador del sistema inmunológico.

20

En otra versión de la presente invención se da a conocer un método para el tratamiento de una enfermedad inducida por el virus de la hepatitis C mediante la administración a un paciente en necesidad del mismo, de una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto **Ia** en combinación con un interferón o un interferón químicamente derivatizado.

25

En otra versión se obtiene una composición farmacéutica que comprende la sal hemisulfato de I mezclada por lo menos con un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El nucleósido I es una azida orgánica que es potencialmente térmicamente inestable. La curva calorimétrica del escaneado diferencial (DSC) de I indica que no hay ninguna fusión endotérmica. En la misma aparece registrado un gran pico de descomposición exotérmica, con una temperatura de comienzo aproximadamente a 150°C, un pico de calor a 198°C, y una entalpía registrada de -1053 J/g.

Todas las formas polimórficas de la sal de hemisulfato Ia presentan una mejor estabilidad térmica que el compuesto original I y que otras varias sales. La curva calorimétrica del escaneado diferencial de la forma A de Ia presenta una descomposición exotérmica con un comienzo aproximadamente a 185°C. La forma B de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 189°C. La forma C de Ia presenta un comienzo de descomposición exotérmica a aproximadamente 210°C.

La determinación calorimétrica de la proporción de aceleración (ARC) (en condiciones de calorimetría adiabática) de la base libre I indica una gran descomposición exotérmica con una temperatura de comienzo corregida de 102°C, una elevación de temperatura adiabática de 388°C y una entalpía de -194 Cal/g. La forma C de la sal de hemisulfato Ia en cambio, presenta una temperatura del comienzo de la descomposición exotérmica corregida, de 152°C, una elevación de temperatura adiabática de 265°C y una entalpía de

-132 Cal/g, que disminuye substancialmente los riesgos de descomposición durante la obtención y procesado.

Las sales de hemisulfato presentan también propiedades físicas mejoradas y mejores características de manipulación como se desprende de la TABLA 1. No se ha observado ningún cambio en la pureza química o forma polimórfica en ensayos de estabilidad acelerada a alta temperatura o alta temperatura y alta humedad relativa. La sal de hemisulfato es un material cristalino con una alta densidad aparente, que se manipula más fácilmente que la base libre, como se evidencia por unas mayores recuperaciones y mejor fluidez. La sal de hemisulfato se ha descubierto también que es menos higroscópica que la base libre. No se ha observado ningún aumento de peso al almacenar el Ia en un ambiente con una alta humedad relativa. Debido a su naturaleza no higroscópica el hemisulfato anhidro cristalino I conserva una mejor apariencia física y mejores propiedades de manipulación durante un periodo de tiempo más largo. La mejora de la apariencia física de una forma de dosificación de un fármaco potencia tanto la aceptación del médico como la del paciente y aumenta la probabilidad del éxito del tratamiento.

TABLA 1					
Propiedades físicas de la forma C del hemisulfato Ia					
CONDICIONES	DURACION	ASPECTO	AUMENTO DE PESO	POLIMORFIA	ENSAYO
93% h.r.	4 semanas	polvo blanco	0 %	Forma C	99,9
60°C	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9

	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
40°C/75% h.r	1 semana	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
	2 semanas	polvo blanco	N/E	N/E	99,9
	4 semanas	polvo blanco	N/E	Forma C	99,9
h.r. = humedad relativa ; N/E = no ensayado					

El hemisulfato provoca un pequeño peso molecular adicional del ingrediente activo y la sal tiene por lo tanto un alto porcentaje del compuesto original minimizando la cantidad de ingrediente activo que debe suministrarse al paciente. Dado que los nucleósidos presentan con frecuencia una baja biodisponibilidad, esto proporciona una ventaja adicional para los compuestos de la presente invención.

La expresión "un" o "una" elemento o entidad se utiliza en la presente para referirse a uno o más elementos o entidades en cuestión; por ejemplo, la expresión "un compuesto" se refiere a uno o más compuestos o por lo menos a un compuesto. Así, los términos "un" (o "una") "uno o más", y "por lo menos uno", pueden emplearse en la presente de forma intercambiable.

El término "hemisulfato" como se utiliza en la presente significa una sal en donde existen dos equivalentes molares de la base libre por cada equivalente molar de ácido sulfúrico.

El término "solvato" como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo

que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de un disolvente unido por fuerzas intermoleculares no covalentes.

El término "hidrato" como se emplea en la presente
5 significa un compuesto de la invención o una sal del mismo que incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes. Los hidratos están formados por la combinación de una o más moléculas de agua con una de las sustancias en las
10 cuales el agua conserva su estado molecular como H_2O , siendo dicha combinación capaz de formar uno o más hidratos.

El término "clatrato" como se emplea en la presente significa un compuesto de la invención o una sal del mismo en forma de una red cristalina que contiene unos espacios (p.
15 ej., canales) que tienen una molécula huésped (p. ej. un disolvente o agua) encerrada dentro de los mismos.

El término "polimorfos" o "formas cristalinas" como se emplea en la presente significa estructuras cristalinas en las cuales un compuesto puede cristalizar en distintos
20 ordenamientos de aglomerado cristalino, los cuales tienen todos la misma composición elemental. Diferentes formas cristalinas tienen normalmente diferentes modelos de difracción de rayos X, espectros de infrarrojos, puntos de fusión, densidad, dureza, forma cristalina, propiedades
25 ópticas y eléctricas, estabilidad y solubilidad. El disolvente para la recristalización, la velocidad de cristalización, la temperatura de almacenamiento, y otros factores pueden ocasionar que domine una forma cristalina.

El término "inmunomodulador" como se emplea en la presente, significa un agente terapéutico que ayuda o es capaz de modificar o regular funciones inmunológicas. Un agente que ocasiona un ajuste inmunológico, regulación o
5 potenciación

El término "interferón" como se emplea en la presente significa una familia de proteínas capaz de interferir con la infección vírica de las células, así como de inhibir la proliferación de las células normales y transformadas,
10 regulando las diferenciación celular y la modulación del sistema inmunológico. Los cuatro tipos antigénicos principales del interferón (α , β , γ y ω) están definidos por la fuente celular de su producción. Los interferones del tipo I (interferón α , β y ω) compiten entre sí para la unión celular
15 al receptor del interferón tipo I y así compartir por lo menos algunos componentes de este receptor de la superficie celular, de varias sub-unidades, mientras que el receptor para el interferón tipo II (interferón γ) es una entidad inconfundible. Tanto los interferones que se encuentran en
20 forma natural como los interferones recombinantes pueden ser administrados en una terapia de combinación junto con compuestos de la invención. Una secuencia consensuada para el interferón ha sido descrita en la patente U.S. n° 4.897.471 (Y. Stabinsky).

25 El término "interferón químicamente derivatizado" como se emplea en la presente, se refiere a una molécula de interferón unida covalentemente a un polímero que altera las propiedades físicas y/o farmacéuticas del interferón. Una

relación no limitada de estos polímeros incluye los homopolímeros de óxido de polialquileno tales como el polietilenglicol (PEG) o polipropilenglicol (PPG), polioles polioxietilenados, copolímeros de los mismos y copolímeros de bloque de los mismos, con la condición de que se mantenga la solubilidad en agua de los copolímeros de bloque. Un experto en la técnica estará enterado de los numerosos métodos para la unión del polímero y el interferón (por ejemplo, ver A. Kozlowski y J.M. Harris *J. Control. Release* 2001 72 (1-3); 217-24; C.W. Gilbert y M. Park-Cho, patente U.S. n° 5.951.974). Una relación no limitada de IFN α químicamente derivatizados contemplada en la presente patente incluye el PEG-interferón- α -2a (PEGASYS®) y el PEG-interferón- α -2b (PEGINTRON™).

Pueden prepararse formulaciones de compuestos de fórmula I mediante procedimientos ya conocidos en la técnica de la formulación. Los siguientes ejemplos (más adelante) se facilitan para permitir a los expertos en la técnica el comprender con mayor claridad y practicar con la presente invención. Estos ejemplos no deberían ser considerados como limitantes del ámbito de la invención, sino meramente ilustrativos y representativos del mismo.

Las sales de hemisulfato de la presente invención pueden administrarse en una variedad de formas de dosificación oral y parenteral. Las formas de dosificación oral pueden ser comprimidos, comprimidos lacados, grageas, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones, emulsiones, jarabes o suspensiones. La administración parenteral incluye la

administración intravenosa, intramuscular, intracutánea, subcutánea, intraduodenal o intraperitoneal. Adicionalmente, las sales de la presente invención pueden ser administradas por vía transdérmica (la cual incluye un agente para
5 potenciar la penetración), bucal, nasal y mediante supositorios. También pueden administrarse las sales por inhalación.

Para la preparación de composiciones farmacéuticas de los compuestos de la presente invención, los soportes
10 farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o bien líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen los polvos, comprimidos, píldoras, cápsulas de gelatina duras y blandas, pastillas, grageas, supositorios y gránulos dispersables. Un soporte sólido puede ser una o más
15 sustancias que pueden actuar también como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes para suspensión, aglomerantes, conservantes, agentes desintegrantes de comprimidos, o un material encapsulante.

En los polvos, el soporte es un sólido finamente
20 dividido, el cual es una mezcla con el componente activo finamente dividido. En los comprimidos, el componente activo se mezcla con el soporte, el cual tiene las necesarias propiedades aglomerantes, en proporciones adecuadas y se comprime en la forma y tamaño adecuados.

25 Excipientes adecuados para comprimidos, comprimidos lacados, grageas y cápsulas de gelatina duras son, por ejemplo, la lactosa, almidón de maíz y derivados del mismo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, azúcar,

lactosa, pectina, dextrina, almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, talco y ácidos grasos o sus sales, p. ej., ácido esteárico. Si se desea, los comprimidos o cápsulas pueden ser entéricamente recubiertos o pueden ser formulaciones de liberación sostenida. Excipientes adecuados para cápsulas de gelatina blandas son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, polioles semisólidos y líquidos.

Las preparaciones de forma líquida incluyen las soluciones, suspensiones, enemas de retención y emulsiones, por ejemplo soluciones en agua o agua/propilen-glicol. Para inyección parenteral, las preparaciones líquidas pueden formularse en solución en agua o solución agua/poli-etilenglicol.

Soluciones acuosas adecuadas para uso oral pueden prepararse disolviendo el componente activo en agua y añadiendo los colorantes adecuados, aromas, agentes estabilizantes y espesantes si se desea. Suspensiones acuosas adecuadas para uso oral pueden elaborarse dispersando el componente activo finamente dividido en agua con un material viscoso, tal como gomas naturales o sintéticas, resinas, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y otros agentes para suspensiones bien conocidos. Excipientes adecuados para soluciones y jarabes para uso entérico son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido y glucosa. Excipientes adecuados para soluciones para inyección son, por ejemplo, agua, solución salina, alcoholes, polioles, p. ej., polialquilenglicoles, glicerina o aceites vegetales.

Las composiciones pueden contener también, además del

componente activo, colorantes, saborizantes, estabilizantes, tampones, edulcorantes artificiales y naturales, dispersantes, espesantes, agentes solubilizantes, conservantes, agentes humectantes, emulsionantes, sales para el ajuste de la presión osmótica, agentes enmascarantes, antioxidantes, y similares.

Debido a que los compuestos de la presente invención son solubles en agua, pueden administrarse por vía intravenosa en solución salina fisiológica (p. ej., tamponada a un pH aproximadamente de 7,2 a 7,5). Pueden emplearse tampones convencionales tales como los fosfatos, bicarbonatos o citratos, en las presentes composiciones.

También están incluídas las preparaciones de forma sólida preparadas para ser convertidas, poco antes de ser usadas, en preparaciones de forma líquida para la administración oral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Para la preparación de supositorios los excipientes adecuados incluyen los aceites naturales y endurecidos, ceras, glicéridos de ácidos grasos, polioles semilíquidos o líquidos. La mezcla homogéneamente molida se vierte a continuación en moldes de tamaño adecuado y se deja enfriar, con lo cual se solidifica.

Soportes y excipientes farmacéuticamente adecuados y sus formulaciones están descritos en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* ("Remington: Ciencia y Práctica de la Farmacia") 1995, editado por E.W. Martín, Mack Publishing Company, 19ª edición, Easton, Pensilvania. Formulaciones

farmacéuticas representativas que contienen un compuesto de la presente invención están descritos en los ejemplos 7-9.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y se ajustará por supuesto en cada caso particular, a los
5 requisitos individuales del paciente y a la gravedad de la condición que hay que tratar. Una preparación típica contendrá desde aproximadamente un 5% a aproximadamente un 95% de compuesto activo (p/p). Para la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria entre
10 aproximadamente 0,01 y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día en una monoterapia y/o una terapia combinada. Una dosificación diaria preferida está entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 300 mg/kg de peso corporal, con más preferencia entre 1 y aproximadamente 100
15 mg/kg de peso corporal y con la mayor preferencia entre 1,0 y aproximadamente 50 mg/kg de peso corporal por día. La determinación de la dosificación adecuada para una situación particular hay que encomendarla a un experto en la técnica. Generalmente el tratamiento se inicia con dosificaciones más
20 pequeñas, inferiores a la dosis óptima del compuesto. A continuación, la dosificación se aumenta en pequeños incrementos hasta que se logra el efecto óptimo en la circunstancia. La dosificación diaria puede administrarse en una dosis única o en dosificaciones divididas, típicamente
25 entre 1 y 5 dosificaciones por día.

Las preparaciones farmacéuticas se encuentran de preferencia en formas de dosificación únicas. En esta forma, la preparación está subdividida en dosis unitarias que

contienen cantidades apropiadas del componente activo. La forma unitaria de dosificación puede ser una preparación envasada conteniendo dicho envase cantidades discretas de preparación, tales como comprimidos, cápsulas y polvos envasados en viales o ampollas. Asimismo, la forma de dosificación unitaria puede ser ella misma una cápsula, comprimido, pastilla u oblea o puede ser el número apropiado de cualquiera de estas formas, envasado.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente con la administración de una o más sustancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia o un agente antiinflamatorio y/o un agente antivírico. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados de nucleósidos. La administración concurrente, como se emplea en la presente, incluye la administración de los agentes al mismo tiempo o en momentos diferentes. La composición farmacéutica puede contener opcionalmente otros agentes terapéuticamente activos ya conocidos en la técnica.

Las referencias aquí dadas al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y el tratamiento de animales incluye el

tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Asimismo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o una
5 condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

Los derivados nucleósidos o los medicamentos de los mismos pueden emplearse en monoterapia o terapia de combinación, es decir, el tratamiento puede ser conjuntamente
10 con la administración de una o más sustancia(s) terapéuticamente activa(s) adicional(es), por ejemplo, un modulador del sistema inmunológico tal como un interferón, interleucina, factor de necrosis tumoral o factor estimulante de una colonia, otro agente antivírico o un agente anti-
15 inflamatorio. Cuando el tratamiento es una terapia de combinación, esta administración puede ser concurrente o secuencial con respecto a la de los derivados nucleósidos 4'-substituídos. La administración concurrente como se cita en la presente incluye la administración de los agentes al mismo
20 tiempo o en momentos diferentes.

Debe comprenderse que las referencias hechas aquí al tratamiento se extienden a la profilaxis de enfermedades inducidas por la hepatitis C, así como también al tratamiento de las condiciones existentes, y que el tratamiento de
25 animales incluye el tratamiento de humanos así como también otros mamíferos. Además el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C (HCV), como se emplea en la presente, incluye también el tratamiento o profilaxis de una

enfermedad o una condición asociada con, o inducida por infección con el virus de la hepatitis C (HCV), o los síntomas clínicos de la misma.

La preparación de compuestos de fórmula I está descrita en U.S. serie n° 10/167.106, la cual se incorpora en su totalidad a la presente, como referencia.

EJEMPLO 1

Forma polimorfa A

La base libre (2,0 g) se disolvió en 50 ml de etanol caliente (aproximadamente 60°C) y se añadió a la misma una solución de 0,18 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 2 ml de etanol. La suspensión resultante se envejeció a aproximadamente 70°C durante 3 horas y a continuación se dejó enfriar a temperatura ambiente. El precipitado se filtró (filtración muy lenta), se lavó con etanol y se secó al vacío a aproximadamente 70°C obteniéndose 2,1 g de la forma A polimorfa de Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 185°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión de rayos X que se muestra en la figura 1.

EJEMPLO 2

Forma polimorfa B

La base libre (0,5 g) se disolvió en 10 ml de una solución caliente (aproximadamente 40°C) de isopropanol-agua (9:1) y se añadió 1 ml de una solución de 0,875 g de ácido sulfúrico concentrado disuelto en 10 ml de la mezcla isopropanol-agua (9:1). La suspensión espesa resultante se diluyó con 10 ml de isopropanol-agua (9:1) y 1 ml de agua. La

suspensión resultante se envejeció a temperatura ambiente durante aproximadamente 2 horas y el producto precipitado se filtró, se lavó con isopropanol y hexanos y se secó hasta peso constante con aplicación de un suave vacío obteniéndose 5 0,56 g de la forma polimorfa B de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 189°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X, mostrado en la figura 2.

EJEMPLO 3

10 **Forma polimorfa C**

La base libre (3,0 g) se disolvió en una solución de isopropanol (20 ml) y agua (10 ml) y la solución se calentó aproximadamente a 60°C. Se añadió lentamente una solución de ácido sulfúrico diluido (aproximadamente 10%) para ajustar el 15 pH a aproximadamente 3. La solución resultante se envejeció a aproximadamente 65-70°C durante aproximadamente 2 horas mientras precipitaban unos cristales densos. La suspensión se enfrió a temperatura ambiente, se filtró, se lavó con isopropanol y se secó al vacío a aproximadamente 70°C obteniéndose 20 2,8 g de la forma polimorfa C de fórmula Ia. La calorimetría de escaneado diferencial indicó el comienzo de una exotermicidad a 210°C. La forma polimórfica produjo un modelo de difusión por rayos X que se muestra en la figura 3.

Calculado para $C_{16}H_{26}N_{12}O_{14}S$: C, 32,44; H, 3,93; N, 25,22; 25 S, 4,81; Encontrado C, 32,37; H, 3,90; N, 25,08; S, 4,80.

EJEMPLO 4

Los modelos de difracción de polvo por rayos X de muestras de cristales polimórficos se midieron en un

difractómetro de rayos X en polvo, Scintag XI, equipado con una fuente de irradiación K α 1 de cobre sellado. Las muestras fueron escaneadas de 2° A 40° a una velocidad de 3° por minuto con anchos de rendija del haz incidente de 4 y 2 micras y anchos de rendija del haz incidente de 4 y 2 micras y anchos de rendija del haz difractado de 0,5 y 0,2 micras.

EJEMPLO 5

Este ejemplo describe el método de determinación de las propiedades térmicas de la forma C de Ia y 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil]-citosina (I) empleando la calorimetría de escaneo diferencial (DSC). Los instrumentos empleados fueron Perkin-Elmer DSC-2 con una velocidad de calentamiento de 10° por minuto y una sensibilidad de 5 mcal por segundo; o un TA DSC 2910 con escaneado de 5°C/minuto.

EJEMPLO 6

La higroscopicidad de la forma C de Ia al 93% de humedad relativa está indicada en la tabla 1. Una pequeña cantidad de cristal de la forma polimórfica C (aproximadamente 10 mg) se pesó en un frasco de pesar y se colocó en una cámara de humedad relativa controlada durante 4 semanas y el porcentaje de agua absorbida se calculó a partir del aumento de peso. La muestra fue analizada también mediante HPLC frente a un estándar externo en un aparato Waters 2690 HPLC a 276 nm con una columna Zorbax SB-Phenyl. La fase móvil es un gradiente que varía 1ml/minuto y consiste en acetonitrilo/agua con 10 mM de ácido heptansulfónico, 0,1% de ácido fosfórico en ambos. El gradiente varía de un 10% de ACN a 100% en 30

minutos. Los datos fueron procesados empleando un programa Waters Millenium versión 3.2. Se determinó también la estabilidad térmica a 60°C y 40°C/75% de humedad relativa. La pureza de la muestra se determinó mediante análisis de alícuotas pesados mediante HPLC frente a un estándar externo. Los experimentos sugieren que la forma polimorfa C no es higroscópica y es térmicamente estable a 40 y 60°C durante la duración del análisis.

EJEMPLO 7

10

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Lactosa	79,5%
Estearato de magnesio	0,5%

Los ingredientes se mezclan y se introducen en cápsulas que contienen aproximadamente 100 mg cada una; una cápsula corresponde aproximadamente a una dosis diaria total.

EJEMPLO 8

15

Composición para administración oral

Ingrediente	% peso/peso
Ingrediente activo	20,0%
Estearato de magnesio	0,5%
Croscarmelosa sódica	2,0%
Lactosa	76,5%
PVP (polivinilpirrrolidona)	1,0%

Los ingredientes se combinan y se granulan empleando un disolvente como el metanol. La formulación se seca a

continuación y se conforma en comprimidos (conteniendo aproximadamente 20 mg de compuesto activo) con una máquina apropiada para comprimidos.

EJEMPLO 9

5

Composición para administración oral

Ingrediente	Cantidad
Compuesto activo	1,0 g
Acido fumárico	0,5 g
Cloruro de sodio	2,0 g
Metil paraben	0,15 g
Propil paraben	0,05 g
Azúcar granulado	25,5 g
Sorbitol (solución 70%)	12,85%
Veeguma K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Saborizante	0,035 ml
Colorantes	0,5 mg
Agua destilada	c.s. para 100 ml

Los ingredientes se mezclan para formar una suspensión para administración oral.

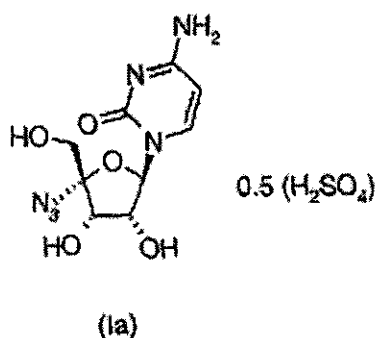
Las características especificadas en la descripción anterior, o las reivindicaciones que siguen, o los dibujos
10 adjuntos, expresados en sus formas específicas o en términos de un medio para efectuar la función descrita, o un método o proceso para conseguir un resultado apropiado descrito, pueden ser utilizados por separado o en cualquier combinación de dichas características, para la realización de la
15 invención en las diversas formas de la misma.

La invención anterior ha sido descrita con cierto detalle a título de ilustración y ejemplo, con el propósito de facilitar la claridad y comprensión de la misma. Será obvio para un experto en la técnica que pueden efectuarse cambios y modificaciones dentro del ámbito de las reivindicaciones del apéndice. Por lo tanto se comprende que la descripción anterior tenga carácter ilustrativo y no restrictivo. El ámbito de la invención debe por lo tanto determinarse no con referencia a la descripción mencionada sino que debe determinarse con referencia a las siguientes reivindicaciones del apéndice, junto con la cobertura total de los equivalentes a los cuales dichas reivindicaciones tienen derecho.

Todas las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en esta solicitud se incorporan mediante la presente como referencia en su totalidad para todos los propósitos con la misma extensión, como si en cada patente individual, solicitud o publicación de patente se indicara individualmente de esta forma.

REIVINDICACIONES

1. La sal hemisulfato de 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihidroxi-4-(hidroximetil)-1(R)-furanil] citosina (Ia) y solvatos de la misma.



2. Una forma cristalina polimórfica (forma A) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
17.556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.4
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83
5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

3. Una forma cristalina polimórfica (forma B) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

4. Una forma cristalina polimórfica (forma C) de dicho hemisulfato de acuerdo con la reivindicación 1, con una
 5 huella de difracción de polvo por rayos X, que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

5. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa A de Ia que tiene unas distancias D esencialmente
 10 como siguen:

Distancia D	I/I ₀ x 100	Distancia D	I/I ₀ x 100
17.5556	26.35	4.3828	35.14
10.2507	18.39	4.1366	78.45
8.5821	15.58	4.1093	83.40
7.2181	8.75	3.7211	18.57
6.2309	62.70	3.6167	56.83

5.8186	100	2.9787	32.98
5.5808	30.52		

el cual comprende la cristalización del compuesto (I) a partir de una solución envejecida de ácido sulfúrico en etanol.

6. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa B de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I _o x 100	Distancia D	I/I _o x 100
22.8037	21.10	4.3696	100
18.9103	13.09	4.1814	81.04
16.7391	36.12	3.3481	36.97
13.1075	18.80	3.2741	33.51
5.7242	74.54	2.6227	19.75

el cual comprende la cristalización de (I) a partir de isopropanol/agua (85:15) y ácido sulfúrico.

7. Un procedimiento para la preparación de una forma polimorfa C de Ia que tiene unas distancias D esencialmente como siguen:

Distancia D	I/I _o x 100	Distancia D	I/I _o x 100
7.7865	9.39	4.7788	100
6.1199	5.71	3.9577	46.41
6.0219	3.97	3.8939	71.89
5.6949	9.68	3.7099	90.29
5.4499	1.90	3.0178	26.81
5.1928	13.72	2.7752	12.02
4.9757	1.90		

el cual comprende la cristalización de I a partir de isopropanol/agua (60:40) en presencia de ácido sulfúrico.

8. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el isopropanol/agua está ajustado a un pH que va desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 3, con ácido sulfúrico.

9. Una composición farmacéutica que comprende la sal hemisulfato Ia en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha sal de hemisulfato es la forma polimorfa C.



US006864244B2

(12) **United States Patent**
Connolly et al.

(10) **Patent No.:** **US 6,864,244 B2**

(45) **Date of Patent:** **Mar. 8, 2005**

(54) **ANHYDROUS CRYSTALLINE**
1-[4(S)-AZIDO-2(S),
3(R)-DIHYDROXY-4-(HYDROXYMETHYL)-1
(R)-CYCLOPENTYL]CYTOSINE
HEMISULFATE AS USEFUL AS AN
ANTIVIRAL AGENT

(75) **Inventors:** **Terrence Joseph Connolly**, Redwood
City, CA (US); **Joseph Armstrong**
Martin, Menlo Park, CA (US);
Anthony Prince, Los Altos, CA (US);
Keshab Sarma, Sunnyvale, CA (US)

(73) **Assignee:** **Roche Palo Alto LLC**, Palo Alto, CA
(US)

(*) **Notice:** Subject to any disclaimer, the term of this
patent is extended or adjusted under 35
U.S.C. 154(b) by 0 days.

(21) **Appl. No.:** **10/731,582**

(22) **Filed:** **Dec. 9, 2003**

(65) **Prior Publication Data**

US 2004/0162265 A1 Aug. 19, 2004

Related U.S. Application Data

(60) Provisional application No. 60/431,885, filed on Dec. 9,
2002.

(51) **Int. Cl.⁷** **A61K 31/7068**; **A61K 31/7052**;
A61K 31/70; **C07H 19/067**

(52) **U.S. Cl.** **514/49**; **514/934**; **514/894**;
536/28.51; **536/28.5**; **536/55.3**

(58) **Field of Search** **514/49**, **934**, **894**;
536/28.51, **28.5**, **55.3**

(56) **References Cited**

U.S. PATENT DOCUMENTS

5,449,664 A * 9/1995 Verheyden et al. 514/45

FOREIGN PATENT DOCUMENTS

WO WO 02/18404 A2 * 3/2002

WO WO 02/100415 A2 * 12/2002

OTHER PUBLICATIONS

Moffatt, J.G., "Chemical Transformations of the Sugar Moi-
ety of Nucleosides", Nucleoside Analogues, (R. T. Walker,
E. De Clercq, & F. Eckstein, eds.), (1979), pp. 71-164,
Plenum Press, New York. (see p. 144).

Maag, Hans, et al., "Synthesis and Anti-HIV Activity of
4'-Azido- and 4'-Methoxynucleosides," *J. Med. Chem.*,
1992, pp. 1440-1451, 35(8), (Table I).

* cited by examiner

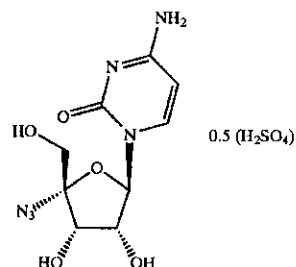
Primary Examiner—James O. Wilson

Assistant Examiner—Michael C. Henry

(74) *Attorney, Agent, or Firm*—Brian L. Buckwalter

(57) **ABSTRACT**

The present invention relates to the hemisulfate salt of
1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1
(R)-cyclopentyl]cytosine (Ia) with improved stability and
physical properties which facilitate manufacturing, handling
and formulating I and polymorphic crystalline forms
thereof.



20 Claims, 5 Drawing Sheets

The ingredients are mixed to form a suspension for oral administration.

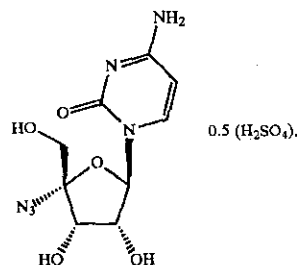
The features disclosed in the foregoing description, or the following claims, or the accompanying drawings, expressed in their specific forms or in terms of a means for performing the disclosed function, or a method or process for attaining the disclosed result, as appropriate, may, separately, or in any combination of such features, be utilized for realizing the invention in diverse forms thereof.

The foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example, for purposes of clarity and understanding. It will be obvious to one of skill in the art that changes and modifications may be practiced within the scope of the appended claims. Therefore, it is to be understood that the above description is intended to be illustrative and not restrictive. The scope of the invention should, therefore, be determined not with reference to the above description, but should instead be determined with reference to the following appended claims, along with the full scope of equivalents to which such claims are entitled.

All patents, patent applications and publications cited in this application are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each individual patent, patent application or publication were so individually denoted.

We claim:

1. The hemisulfate salt of 1-[4(S)-azido-2(S),3(R)-dihydroxy-4-(hydroxymethyl)-1(R)-cyclopentyl]cytosine (Ia) and solvates thereof



2. A polymorphic crystalline form (Form A) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

D-space	I/I ₀ × 100
17.5556	26.35
10.2507	18.39
8.5821	15.58
7.2181	8.75
6.2309	62.70
5.8186	100
5.5808	30.52
4.3828	35.14
4.1366	78.45
4.1093	83.40
3.7211	18.57
3.6167	56.83
2.9787	32.98

3. A polymorphic crystalline form (Form B) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

D-space	I/I ₀ × 100
22.8037	21.10
18.9103	13.09
16.7391	36.12
13.1075	18.80
5.7242	74.54
4.3696	100
4.1814	81.04
3.3481	36.97
3.2741	33.51
2.6227	19.75

4. A polymorphic crystalline form (Form C) of said hemisulfate according to claim 1 with an x-ray powder diffraction trace having D-spacing essentially as shown:

D-space	I/I ₀ × 100
7.7865	9.39
6.1199	5.71
6.0219	3.97
5.6949	9.68
5.4499	1.90
5.1928	13.72
4.9757	1.90
4.7788	100
3.9577	46.41
3.8939	71.89
3.7099	90.29
3.0178	26.81
2.7752	12.02

5. A process for preparing a Form A polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

D-space	I/I ₀ × 100
17.5556	26.35
10.2507	18.39
8.5821	15.58
7.2181	8.75
6.2309	62.70
5.8186	100
5.5808	30.52
4.3828	35.14
4.1366	78.45
4.1093	83.40
3.7211	18.57
3.6167	56.83
2.9787	32.98

comprising crystallizing the compound (I) from an aged solution ethanol sulfuric acid.

6. A process for preparing a Form B polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

D-space	I/I ₀ × 100
22.8037	21.10
18.9103	13.09
16.7391	36.12
13.1075	18.80
5.7242	74.54
4.3696	100
4.1814	81.04
3.3481	36.97

13

-continued

D-space	$I/I_0 \times 100$
3.2741	33.51
2.6227	19.75

comprising crystallizing (I) from isopropanol/water (85:15) and sulfuric acid.

7. A process for preparing a Form C polymorph of Ia with D-spaces essentially as shown

D-space	$I/I_0 \times 100$
7.7865	9.39
6.1199	5.71
6.0219	3.97
5.6949	9.68
5.4499	1.90
5.1928	13.72
4.9757	1.90
4.7788	100
3.9577	46.41
3.8939	71.89
3.7099	90.29
3.0178	26.81
2.7752	12.02

comprising crystallizing I from isopropanol/water (60:40) in the presence of sulfuric acid.

8. A process according to claim 7 wherein the isopropanol/water is adjusted to from a pH of about 5 to a pH of about 3 with sulfuric acid.

9. A method of treating a disease mediated by the Hepatitis C Virus comprising administering to a patient in need thereof, a therapeutically effective amount of a compound according to claim 1.

10. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form A polymorph of Ia.

14

11. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form B polymorph of Ia.

12. A method according to claim 9 wherein said compound is the Form C polymorph of Ia.

13. The method according to claim 9, wherein the hemisulfate salt of compound I is delivered in a dose of between 1 and 100 mg/kg/body weight of the patient/day.

14. The method of claim 9, further comprising administering an immune system modulator.

15. The method of claim 9, wherein the immune system modulator is interferon or a chemically derivatized interferon.

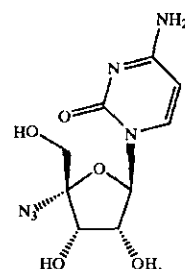
16. A method according to claim 9 wherein the patient is a human.

17. A pharmaceutical composition comprising the hemisulfate salt Ia in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier or excipient.

18. A pharmaceutical composition according to claim 17 said hemisulfate salt is the Form C polymorph.

19. A composition according to claim 17 comprising a compound of formula I and a mixture of an alcohol, water and sulfuric acid

(I)



20. A composition according to claim 19 wherein the alcohol is iso-propanol.

* * * * *

254

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C.

Abogado
ALICIA LLOREDA RICAURTE

ASUNTO	Radicación	05-054870
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	1876
	Folios	006

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒
No. Sol. Internacional	<u>PCT/EP03/013899</u>		
Fecha de Presentación Internal.	<u>08-12-2003</u>		

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

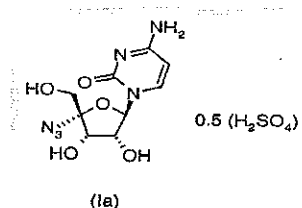
<u>Descripción:</u>	Folios <u>31-56 y 61-65</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>221-246</u> como se radicó el 17-07-2008
<u>Reivindicaciones:</u>	Folios <u>57-60</u> como se radicó inicialmente
	Folios <u>247-250</u> como se radicó el 17-07-2008
<u>Prioridad:</u>	folio <u>1</u> 09-12-2002, US, 60/431885

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: DERIVADO HEMISULFATO ANHIDRO CRISTALINO DE AZIDO CITOSINA (folio 1).

El objeto de la presente solicitud de patente de invención consiste en:

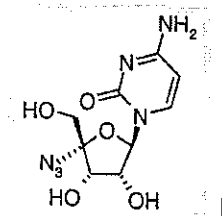
Reivindicaciones 1–4: La sal hemisulfato de formula (Ia) y solvatos de la misma, y formas polimórficas A, B y C de Ia.



Reivindicación 5-8: procedimientos para la preparación de la forma polimórfica A, B y C de **Ia**.

Reivindicación 9-10: una composición farmacéutica que comprende la sal de hemisulfato de fórmula **Ia**, en mezcla con, por lo menos, un soporte o excipiente farmacéuticamente aceptable.

El problema técnico planteado en esta solicitud esta relacionado con la necesidad de obtener una sal del compuesto de formula I, que posea ventajas de estabilidad (higroscopicidad, inestabilidad térmica) sobre la base libre de dicho compuesto y otras sales (folios 223, 226 pág. 3, 6).



Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona la sal hemisulfato de formula **Ia**, solvatos de la misma y formas polimórficas A, B y C de **Ia**; procedimientos de preparación de las formas polimórficas A, B y C; y una composición farmacéutica que contiene la sal de hemisulfato **Ia**.

La presente invención se cataloga en A61K 31/7068, A61P31/12, C07H19/06, de acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (IPC).

3. De la solicitud de Patente

3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)

De la descripción se encontraron las siguientes observaciones:

Existe falta de claridad y sustento en la descripción cuando se plantea que:

- "la base libre del compuesto de formula I, tiene problemas de higroscopicidad lo que crea un problema de manipulación y formulación" (folio 33), pero no existen datos que así lo demuestren.
- "el hemisulfato del compuesto de formula I es significativamente más estable que la base libre y, además, que es una sal cristalina no higroscópica anhidra con propiedades superiores a las de las otras" (folio 36). No obstante, no se encuentra información y datos que permita conocer por qué el hemisulfato **Ia** es significativamente más estable que la base libre, y cuáles son las propiedades superiores, y en qué sentido, a las de otras sales, no identificadas tampoco.
- "las sales de hemisulfato de formula **Ia** presentan mayor recuperación, mayor fluidez y menor higroscopicidad que la base libre" (folio 40). Sin embargo, en la tabla 1 sólo se dan resultados de higroscopicidad para la forma polimórfica C del

hemisulfato de fórmula **1a**; no se encuentran datos de ensayos comparativos de higroscopicidad y demás propiedades del hemisulfato de fórmula **1a** con el compuesto base, con otras sales y entre las formas polimórficas de **1a**, que permitan determinar, reconocer y sustentar claramente las ventajas técnicas inesperadas.

De acuerdo con las anteriores observaciones se concluye que en la descripción existe falta de claridad, concisión y sustento de la información de acuerdo con los requisitos del artículo 28 Decisión 486.

4. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es 06-12-2001, se buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	CO 03-109365	Nucleosidos 4'-sustituidos.	07-06-2002 (presentación internacional)
D2	Bibliografía 1	Nucleoside analogues, Chemistry, biology and medical applications	1979

Anterioridad **D1** en folios 96-107 y **D2** en folios 115-209.

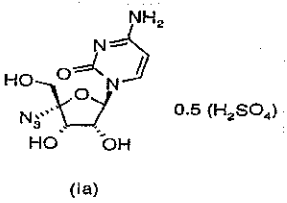
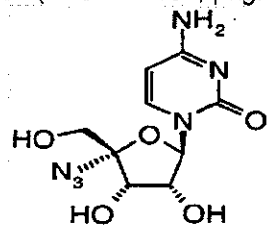
Bibliografía 1. "Nucleoside analogues, Chemistry, biology and medical applications", R. T. WALKER ET. AL. (EDS), J. G. MOFFATT, 1979, Plenum press, New York, Page(s): 71-164.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

5.1 Novedad (artículo 16 D486)

La presente solicitud de patente busca protección en las reivindicación 1 para la sal hemisulfato de fórmula **1a** y solvatos de la misma y en la reivindicación 9 para una composición farmacéutica que lo contiene.

Al comparar elemento por elemento el objeto de la presente solicitud con el estado de la técnica, esta oficina encuentra que:

SOLICITUD	D1
Compuesto de fórmula 1a  (1a)	Compuesto 1, ejemplo 1 (folio 101, pág. 22), que forma sales farmacéuticamente aceptables con ácido sulfúrico (folios 99-100, pág. 12-13). 

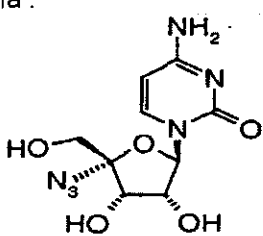
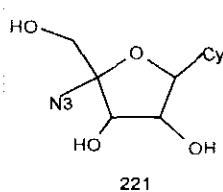
El documento D1 divulga el compuesto base libre del ejemplo 1 (folio 101, pág. 22) enseñado en el cuadro comparativo, señalado que éste forma sales farmacéuticamente aceptables con ácido sulfúrico (folios 99-100, pág. 12-13).

20

En consecuencia, el compuesto de fórmula **la** ya se encuentra cubierto por el alcance de D1 y no puede considerarse nuevo, así como las composiciones farmacéuticas que lo contienen.

5.2 Nivel Inventivo (Art18 D486)

En las reivindicaciones 2-4 se solicitan las formas polimórficas A, B y C del compuesto de fórmula **la**, caracterizadas por las huellas de difracción de polvo de rayos X señaladas en tales reivindicaciones. Y en la reivindicación 10 para una composición que contiene la forma polimórfica C del compuesto de fórmula **la**.

SOLICITUD	D1
Formas cristalinas polimórficas A, B y C del compuesto la : 	compuesto 221: 4'-azidocytidine  Cy: cytosine

El documento del estado de la técnica más próximo es D1 que divulga el compuesto 4'-azidocytidine (folio 189, pág. 144, compuesto 221).

La solicitud se diferencia de D1 en que señala la forma hemisulfato y sus formas polimórficas A, B y C del compuesto base libre divulgado por D1.

El Efecto Técnico que logra la diferencia es alterar las propiedades físicas (como solubilidad, punto de fusión, etc.) de un compuesto base mediante la formación de una sal del mismo.

El Problema Técnico Objetivo de esta solicitud es obtener una sal del compuesto base libre I (compuesto 221 de D1), que posea ventajas de estabilidad sobre la base libre de dicho compuesto y sobre otras sales del mismo (folios 223, 226 pág. 3, 6).

Dado que, para un experto en la materia es obvia la obtención de diversas sales de un compuesto base libre y no se considera inesperado el simple hallazgo y existencia de diversas formas cristalinas de un compuesto, dicha sal hemisulfato y sus formas polimórficas A, B y C se consideran una alternativa al compuesto base libre o a otras sales del mismo.

Aunque en la descripción se menciona que:

- "la sal hemisulfato de fórmula **la** es significativamente más estable que la base libre y es una sal no higroscópica con propiedades superiores a otras sales" (folio 226, pág. 6),
- "la sal hemisulfato de fórmula **la** es menos higroscópica que la base libre" (folio 40, pág. 10),
- "la sal de hemisulfato de fórmula **la** presenta mejor estabilidad térmica que la base libre y que otras varias sales" (folio 229, pág. 9).

No se encuentra información comparativa adecuada que respalde las anteriores afirmaciones, dado que:

- en la tabla 1 (folio 230, pág. 10) sólo se aporta el aumento de peso en condiciones de humedad y temperatura dada, para la forma polimórfica C de la sal hemisulfato **la**,
- simplemente se señala que "la temperatura corregida de inicio de descomposición exotérmica para el compuesto base libre es 102°C y para la forma polimórfica C de la sal de hemisulfato **la** es 152°C (folio 229, pág. 9),
- no se encuentra información relacionada con que se presenten problemas de estabilidad (higroscopicidad, descomposición térmica, etc.) y de manejo a gran escala en procesos farmacéuticos específicos (ej. en la elaboración de las diversas formas farmacéuticas) con el compuesto base u otras sales del mismo,
- no se encuentra información comparativa que permita reconocer que tales problemas se logran resolver con la sal hemisulfato de formula **la** y las formas polimórficas reivindicadas.

Es decir, se considera que el problema inicialmente planteado no se resolvió y que, en ausencia de datos comparativos que permitan reconocer una mejora técnica o ventaja inesperada en relación con el arte previo, la sal hemisulfato de formula **la** y sus formas cristalinas son una alternativa al compuesto base libre u otras sales del mismo, por lo que la solicitud no tiene nivel inventivo.

6. Respuesta al solicitante

El solicitante presenta un nuevo capítulo reivindicatorio (folios 247-250) en el que ha corregido el nombre del compuesto de forma acorde con la estructura química dada, y ha eliminado las reivindicaciones 11 y 12 objetadas por claridad. Capítulo que es aceptado por esta Oficina.

- En cuanto a las objeciones por falta de claridad y sustento en la descripción por afirmaciones que plantean que la sal de hemisulfato de formula **la** y sus formas polimórficas reivindicadas tienen propiedades superiores de higroscopicidad y estabilidad térmica que el compuesto base libre y otras sales, el solicitante responde que:

"En la descripción se mencionan datos de temperatura de inicio de descomposición exotérmica para la base libre del compuesto y para las formas polimórficas de la sal de hemisulfato **la** y que en la tabla I se aportan propiedades físicas (higroscopicidad) de la forma polimórfica C del hemisulfato **la**; datos que sustentan las ventajas técnicas de la invención frente a su base libre" (folios 212-213, pág. 3-4 de respuesta).

Al respecto esta Oficina aclara que estos datos no permiten reconocer ventajas comparativas en higroscopicidad y estabilidad térmica de la sal de hemisulfato **la** y sus formas polimórficas A, B y C sobre el compuesto base y otras sales, porque no se encuentra información comparativa adecuada que respalde un efecto técnico inesperado tal como se señaló en el aparte de nivel inventivo.

- Adicionalmente el solicitante solicita tener en cuenta que esta solicitud fue concedida en Estados Unidos (US6864244) y señala que este es un indicio adicional de que la solicitud es novedosa y tiene nivel inventivo (folio 218, pág. 9 de respuesta).

En relación a lo anterior esta Oficina aclara que la decisión de cada Oficina es independiente y no es vinculante a la decisión de patentabilidad de cada Oficina particular.

7. Conclusión

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

N°	Documento N°	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	CO 03-109365	1,9	Novedad
D2	Bibliografía 1	2-8 y 10	Nivel inventivo

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la resolución reglamentaria No. 00210 del 15 de enero de 2001, advirtiéndole que contra él no procede recurso alguno en la vía gubernativa.



DORIS ELENA POLO CORDOBA

Jefe de la División de Nuevas Creaciones (E)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha

12 de mayo de 2003

CONCEPTO TECNICO No.250	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202079
-----------------------------------	--