

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575-A-00004-0000

Fecha: 2012-10-12 15:55:27 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
Jose Jairo DangondMedellín
María Clara Múnera

Re: Expediente No. 07-134.575A

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS C, D, E, H, I
DE LAS SALES DE ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-
METILPIPERAZIN -1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA"

Solicitante: NOVARTIS AG

Nuestra Ref.: P2007/000192A

RESPUESTA AL OFICIO No. 09208, NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 293**DE FECHA 01 DE JUNIO DE 2012****(PRIMER EXAMEN DE FONDO)**

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal de prórroga previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. En primer lugar, con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia reivindicada, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado**, que reemplaza en su totalidad al Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicar la presente solicitud.

Así entonces, el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto contiene los siguientes cambios:

- se especificó en la Reivindicación 1 que el hidrato reclamado es el sesquihidrato (Forma C);
- se incluyeron las gráficas correspondientes a los patrones de difracción de rayos X de las Formas C, D, E, H, I en las reivindicaciones 3, 6, 9 11 y 13 respectivamente;

Valga anotar que las modificaciones efectuadas al Capítulo Reivindicatorio cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial, éstas por el contrario, corresponden a una drástica limitación de la materia reivindicada.

2. a- La Examinadora sugiere modificar el título, por cuanto éste hace referencia general a las formas polimórficas y la solicitud reclama específicamente las formas C, D, E, H, I.

b- Con el ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud, el título de la solicitud se modificó de la siguiente manera:

“FORMAS CRISTALINAS C, D, E, H, I DE LAS SALES DE ÁCIDO LÁCTICO DE 4-AMINO-5-FLUORO-3-[6-(4-METILPIPERAZIN -1-IL)-1H-BENCIMIDAZOL-2 -IL]-1H-QUINOLIN-2-ONA”.

3. a- La Examinadora argumenta que las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 y 12 no son claras ni concisas porque las formas C, D, E, H, I reivindicadas están caracterizadas por un patrón de difracción de rayos X que no muestra picos 2θ definidos y las correspondientes intensidades para cada valor 2θ , lo cual es insuficiente para caracterizar adecuadamente los cristales reclamados.

b- Al respecto, me permito señalar muy respetuosamente que dicho requerimiento carece de sustento técnico.

Es preciso resaltar que el documento elaborado por la Dra. Sofia Papathoma¹, referenciado por la Examinadora y utilizado en este caso para evaluar la patentabilidad de una forma cristalina, menciona como ejemplo de una reivindicación clara de un polimorfo, por demás concedida por la Oficina de Patentes Europea (EPO), una caracterizada mediante solamente 10 picos del patrón de rayos X en grados 2θ .

No se entiende la razón por la cual, en este caso, la Examinadora señala que necesariamente se deben caracterizar las formas cristalinas reclamadas con por lo menos 20 picos, ¿cuál es el sustento técnico científico que soporta tal exigencia. En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente la anterior pregunta.

¹ “Patenting Polymorphs at the European Patent Office” Dr. Sofia Papathoma, patent examiner in directorate 2.1.17, pure and applied chemistry. Barcelona Junio 19-21 2006.

No existe diferencia técnica razonable entre una forma polimórfica caracterizada mediante 20 picos del patrón de difracción de rayos X o aquella caracterizada mediante 10 picos, siempre y cuando aquellos picos reclamados sean los picos relevantes para identificar la forma cristalina reclamada. Adicionalmente, es obvio que entre más picos se puedan identificar, es más precisa la caracterización de una forma cristalina. Sin embargo, este no puede ser el criterio que se aplica para determinar cuántos picos son necesarios para identificar de manera suficiente la misma forma cristalina, pues las características únicas diferenciadoras de cada compuesto en los patrones de difracción de rayos X son particulares haciendo imposible generalizar que todos los compuestos necesaria e inequívocamente tendrán por lo menos 20 picos característicos.

Las formas cristalinas aquí reclamadas y divulgadas, particularmente las formas cristalinas C, D, E, H, I de las sales de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-benzimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, se encuentran caracterizadas de manera apropiada en el nuevo pliego reivindicatorio, definiendo así de manera clara e inequívoca el alcance de la invención.

4. a- La Examinadora indica que la Reivindicación 1 no es clara porque menciona que el contenido de hidrato comprende desde el mono hasta el sesquihidrato y el Capítulo Descriptivo únicamente ilustra la forma C sesquihidrato (que contiene 4/3 moléculas de agua).

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto solamente reclama la forma sesquihidrato de la Forma C en la Reivindicación 1.

5. a- La Examinadora indica que las reivindicaciones 3, 6, 9 y 13 no son claras ya que contienen referencias a figuras ilustradas en la descripción.

b- Considero superada la anterior objeción en tanto que las Reivindicaciones 3, 6, 9, 11 y 13 contienen las figuras correspondientes a los patrones de rayos X reivindicados.

6. a- La Examinadora indica que el documento WO2004043389 (D1) y el libro "Remington Farmacia" (D3)², afectan el nivel inventivo de la presente invención.

² Gennaro, A.R. "Remington Farmacia" Edición 19. Editorial Médica Panamericana. Páginas 230-235, 245, 2226-2234. 1995.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

La Examinadora argumenta que realizó la evaluación de nivel inventivo mediante la aplicación de la técnica Problema-solución establecido en la guía de la Oficina Europea de Patentes de la Dr. Sofía Papathoma e indica que D1, el documento del arte previo más cercano, divulga la sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, que sólo difiere de la presente invención en los polimorfos particulares que aquí se reivindican.

Asimismo, la Examinadora argumenta que el efecto que proporciona esta diferencia es que la forma cristalina de la reivindicación 1 presenta mejores propiedades de higroscopicidad, pero que dicho efecto no está sustentado con datos que así lo demuestren y por ende el problema no es resuelto por la presente invención.

Adicionalmente, la Examinadora señala que D3 menciona el fenómeno del polimorfismo en principios activos de interés farmacéutico, que diferentes polimorfos de una misma sustancia tienen propiedades diferentes, como la solubilidad, estabilidad, etc., y que es tarea rutinaria del preformulador encontrar e identificar las diferentes formas polimórficas de un principio activo, y que dado el hecho que D1 menciona que el compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona es adecuado en la preparación de medicamentos orales, para una persona versada en la materia sería obvio que una molécula que ya es conocida pueda presentar otra forma cristalina con propiedades de higroscopicidad diferentes.

De otra parte, la Examinadora señala que la identificación de otra forma cristalina caracterizada por DRX no presenta un avance técnico real ni un salto cualitativo a la regla técnica, porque el efecto técnico asociado fue previsto por los documentos citados. En consecuencia, la persona normalmente versada en el oficio, tomaría lo divulgado en D1 y utilizaría los métodos revelados en D3 para determinar la existencia de la Forma C reivindicada, por lo cual el objeto de la Reivindicación 1 se considera obvia y sin nivel inventivo.

b- i) En primer lugar, respecto al arte previo citado, es importante resaltar que D1 en no divulga o siquiera sugiere formas cristalinas de la sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona.

Así, a la luz de las enseñanzas de D1, es claro que las formas polimórficas de la presente invención no podrían haber sido derivadas de manera evidente, porque sencillamente no existen sugerencias ni enseñanzas claras, que guiaran a la persona medianamente versada en la materia a

intentar desarrollar específicamente formas cristalinas de la sal de ácido láctico del compuesto 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona, y menos aún que indicaran que las formas polimórficas de la presente invención pudieran siquiera existir.

Es decir, aunque D1 hace referencia al mismo compuesto de interés en la presente solicitud, este documento no contiene referencias específicas o enseñanzas relacionadas con las formas polimórficas aquí reclamadas. Es imposible a para una persona medianamente versada en la materia, con base en las enseñanzas de D1, pronosticar que una nueva forma cristalina pudiera existir, y mucho menos, llegar a predecir eventualmente las propiedades que tendría un polimorfo particular inexistente. En este sentido, como toda persona medianamente versada en la materia lo sabe, las formas polimórficas afectan drásticamente las propiedades fisicoquímicas de los compuestos, lo que a su vez puede influir profundamente en la biodisponibilidad, manufactura, purificación, la estabilidad y otras características de rendimiento del compuesto.³ En particular, y en relación con la presente invención, las formas cristalinas de sistemas multicomponentes como sales, hidratos, solvatos, etc, siempre son impredecibles, por ejemplo la sal de ácido láctico del compuesto de fórmula I puede ser un anhidro cristalino, un hidrato cristalino, o pueden existir en formas anhidras y además incluyen mono-lactatos, di-lactatos, tri-lactatos etc.

Debe tenerse en cuenta que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de compuestos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.⁴

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuáles compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales.

Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar

³ Morrisette, S.L., et al. "High-Throughput Crystallization: Polymorphs, Salts, Co-Crystals and Solvates of Pharmaceutical Solids," Advanced Drug Delivery Reviews, 56:275-300 (at 276) (2004).

⁴ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de las formas cristalinas reivindicadas, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo. Además, el método de preparación general del documento citado difiere significativamente de los métodos descritos en la presente solicitud para los hidratos reivindicados.

De lo anterior se puede concluir que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos, lo cual contradice completamente las declaraciones del Despacho cuando menciona que es meramente “un trabajo rutinario”.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Despacho no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable.

ii) De otra parte, D3 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela técnicas generales de cristalización, no divulga o sugiere que las sal de ácido láctico de 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona pudiera presentar formas cristalinas anhidras, tal como se reclaman en el Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto (caracterizadas por sus patrones de difracción por rayos X en polvo). De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D3 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención.

En conexión con lo anterior, resultaría importante para la Examinadora preguntarse ¿a partir de qué documento del arte previo se determinó la existencia, o probabilidad de existencia, de formas cristalinas de la sal de ácido láctico del 4-amino-5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-1-il)-1H-bencimidazol-2-il]-1H-quinolin-2-ona en su forma libre? Asimismo, resulta importante preguntarse si en el criterio de la Examinadora, la formación de polimorfos es predecible. Es

decir, para la Examinadora, ¿D3 enseña o sugiere cómo preparar particularmente los polimorfos aquí reivindicados? Es más, cabe preguntarse entonces si ¿es posible, de acuerdo con D3, obtener polimorfos de todos los compuestos conocidos? En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

De nuevo, a lo sumo, la persona medianamente versada en la materia podría intentar aplicar muchas de las condiciones y solventes que se mencionan en la literatura a alguna de las tantas sales posibles de un compuesto, pero no tendría nunca la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

La única conclusión posible a partir del estado de la técnica es que las formas cristalinas de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo y calorimetría diferencial, no se encontraban divulgadas o siquiera enseñada en el arte previo citado, ni tampoco la posibilidad de producirlas. Es más, no existe sugerencia alguna sobre que dichas formas cristalinas novedosas presentaran características ventajosas. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

La Examinadora parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.⁵

Por último, me permito insistir en que el desconocimiento de la estructura cristalina polimórfica de las formas cristalinas anhidras reivindicadas en la presente solicitud constituyen innegablemente la evidencia de que se está frente a “estructuras cristalinas inesperadas”, con lo cual se cumple el requisito de patentabilidad de nivel inventivo.

7. Adicionalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de las Oficinas de Patentes de Argelia, Marruecos, Nueva Zelanda, Rusia, Singapur, Sudáfrica y Túnez,

Si bien es cierto que las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, considero que dichas concesiones sugieren el cumplimiento de los requisitos de patentabilidad de la materia

⁵ Manual Andino de Patentes. OMPI, EPO, Secretaría de la Comunidad Andina, 2004. Sección 10.8.1.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

8

reivindicada, ya que los criterios de evaluación y estudio aplicados para concluir la aceptación de dichas patentes resultan equivalentes a los que la SIC debe emplear.

8. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por la Examinadora en su primer examen de fondo, han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que el Despacho tenga por cumplidos los requisitos de patentabilidad y proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74.295

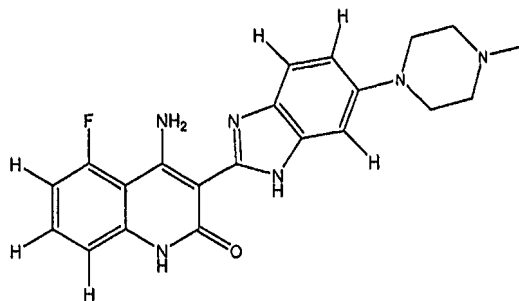
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

Solicitud Divisional A

(Primer Examen de Fondo)

1. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:

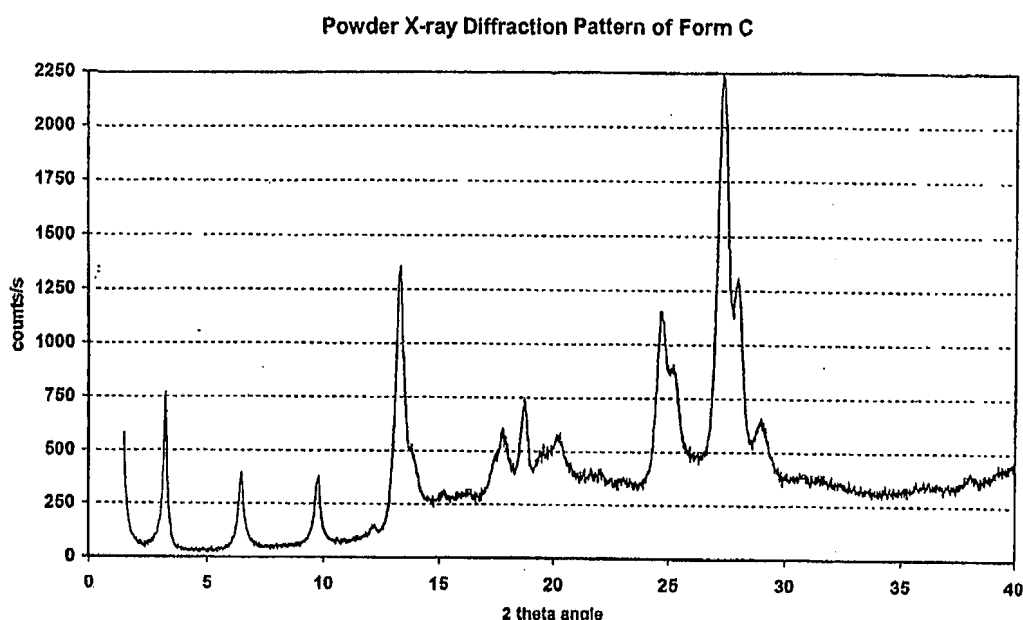


I

en donde el contenido de hidrato se encuentra en el sesquihidrato (Forma C), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: desde $3.2^\circ \pm 0.2$ hasta $3.6^\circ \pm 0.2$, desde $6.5^\circ \pm 0.2$ hasta $7.1^\circ \pm 0.2$, desde $9.8^\circ \pm 0.2$ hasta $10.6^\circ \pm 0.2$, desde $13.3^\circ \pm 0.2$ hasta $14.1^\circ \pm 0.2$, desde $17.6^\circ \pm 0.2$ hasta $17.8^\circ \pm 0.2$, desde $18.8^\circ \pm 0.2$ hasta $20.2^\circ \pm 0.2$, desde $24.7^\circ \pm 0.2$ hasta $24.9^\circ \pm 0.2$, desde $27.3^\circ \pm 0.2$ hasta $27.5^\circ \pm 0.2$, $28.0^\circ \pm 0.2$, y desde $29.0^\circ \pm 0.2$ hasta $29.3^\circ \pm 0.2$ grados.

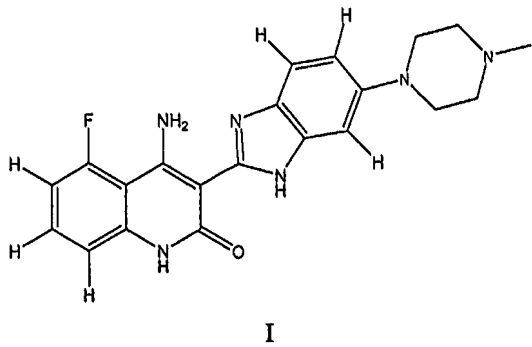
2. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 1, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando una endoterma a $150^\circ \text{C} \pm 4^\circ \text{C}$.

3. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 1, en donde dicho hidrato cristalino (Forma C) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la siguiente Figura:



10

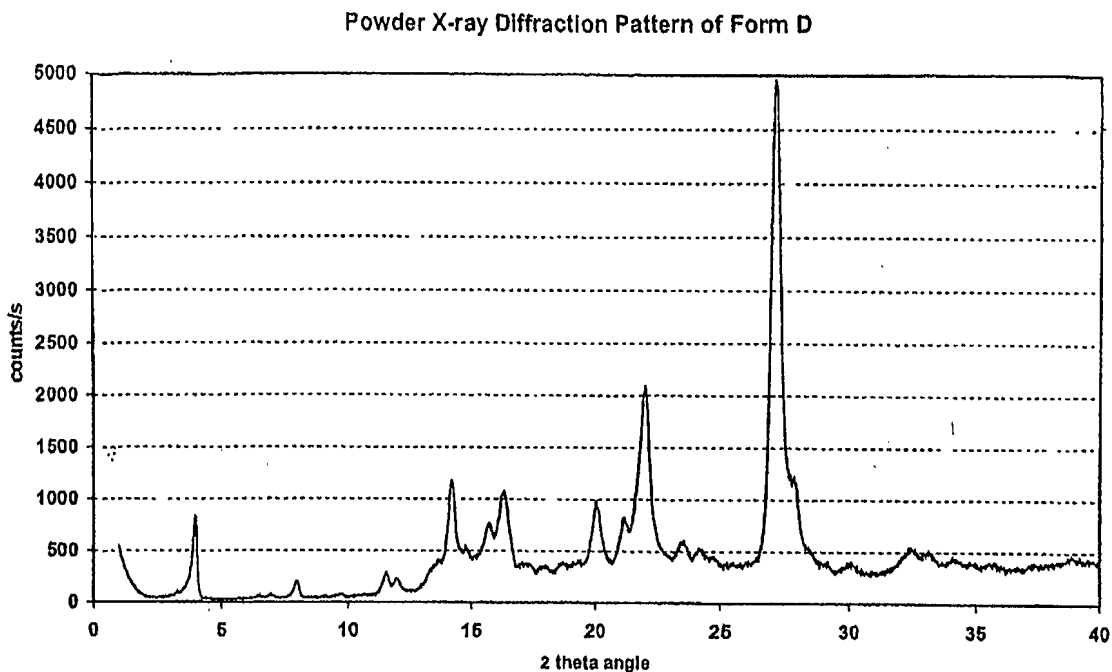
4. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



en donde dicha forma cristalina (Forma D) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $4.0^\circ \pm 0.2$, $8.0^\circ \pm 0.2$, $11.5^\circ \pm 0.2$, $12.0^\circ \pm 0.2$, $14.3^\circ \pm 0.2$, $15.8^\circ \pm 0.2$, $16.4^\circ \pm 0.2$, $20.1^\circ \pm 0.2$, $21.2^\circ \pm 0.2$, $22.0^\circ \pm 0.2$, $23.6^\circ \pm 0.2$, $27.2^\circ \pm 0.2$, y $27.9^\circ \pm 0.2$ grados.

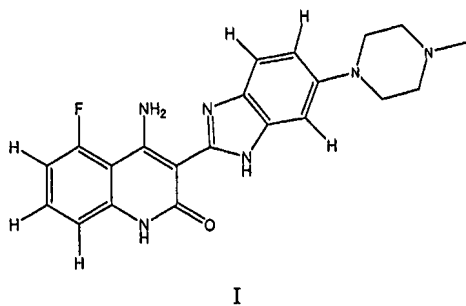
5. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando endotermas a $75^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$, $147^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$ y $191^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$, y una exoterma a $163^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$.

6. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 4, en donde dicho hidrato cristalino (Forma D) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la siguiente Figura:



21

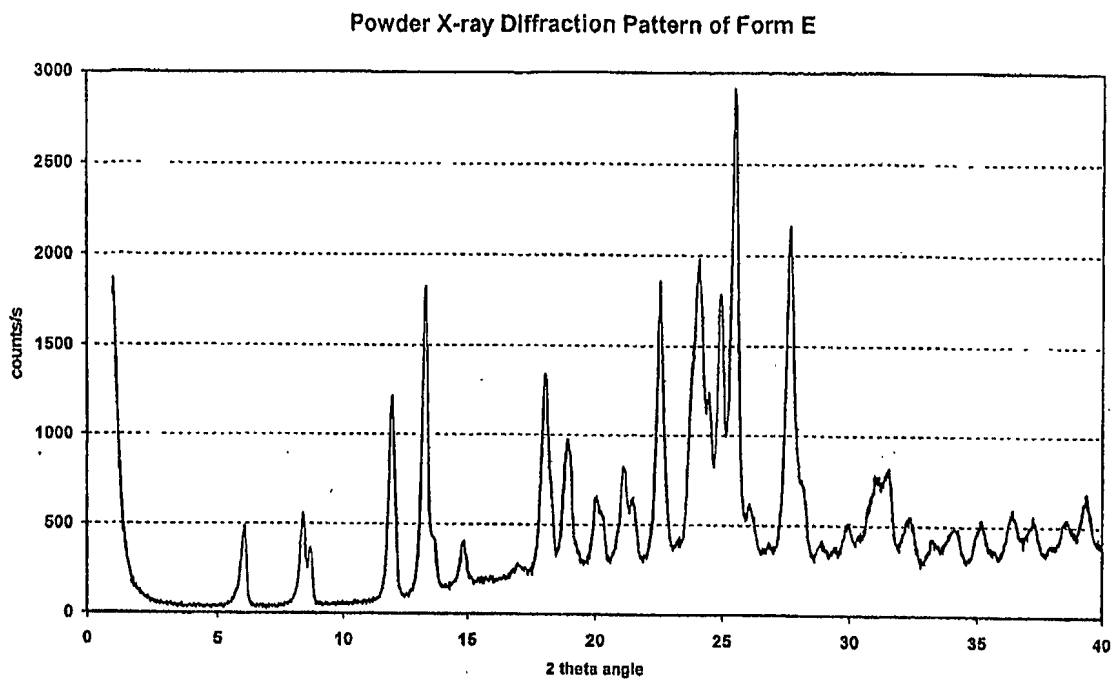
7. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



en donde dicha forma cristalina multihidrato (Forma E) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $6.1^{\circ} \pm 0.2$, $8.4^{\circ} \pm 0.2$, $8.7^{\circ} \pm 0.2$, $12.1^{\circ} \pm 0.2$, $13.4^{\circ} \pm 0.2$, $14.9^{\circ} \pm 0.2$, $18.1^{\circ} \pm 0.2$, $19.0^{\circ} \pm 0.2$, $20.1^{\circ} \pm 0.2$, $21.1^{\circ} \pm 0.2$, $21.5^{\circ} \pm 0.2$, $22.6^{\circ} \pm 0.2$, $24.1^{\circ} \pm 0.2$, $24.5^{\circ} \pm 0.2$, $25.0^{\circ} \pm 0.2$, $25.5^{\circ} \pm 0.2$, $27.7^{\circ} \pm 0.2$, $30.1^{\circ} \pm 0.2$, y $30.6^{\circ} \pm 0.2$ grados.

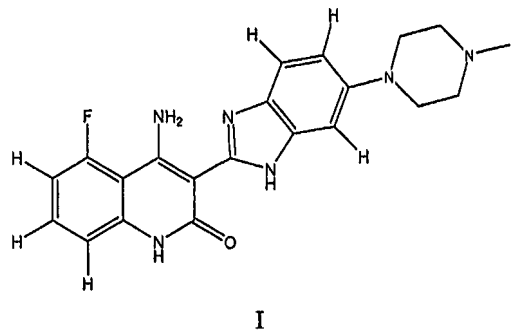
8. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 7, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando endotermas a $76^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, $90^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$ y $128^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$, y una exoterma a $93^{\circ}\text{C} \pm 4^{\circ}\text{C}$.

9. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 7, en donde dicho hidrato cristalino (Forma E) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la siguiente Figura:



12

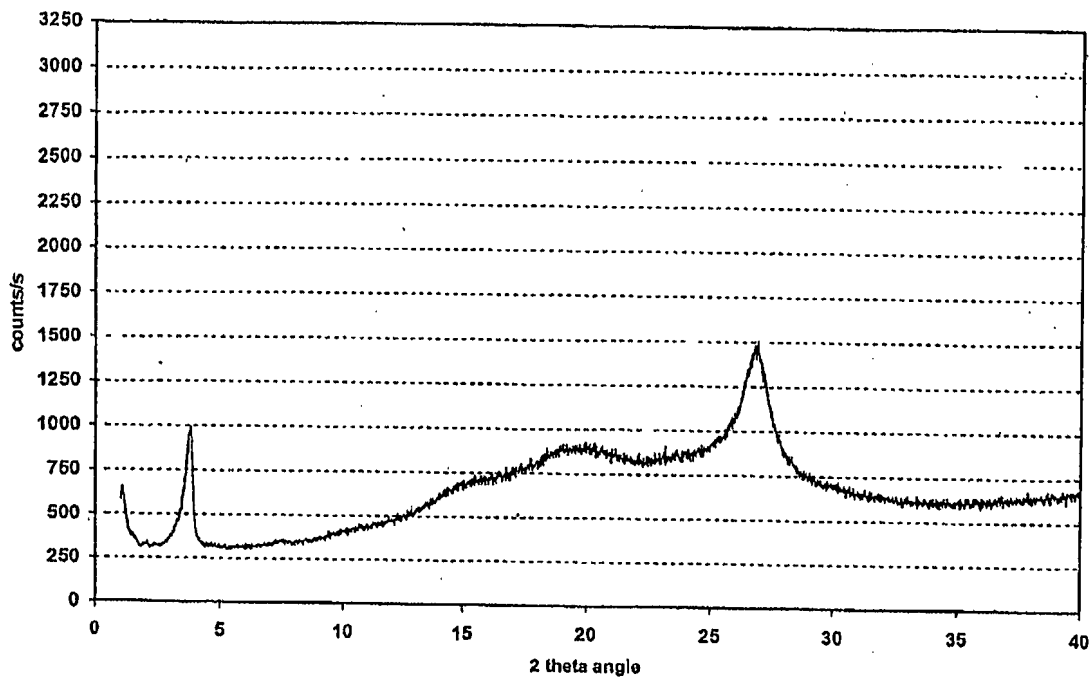
10. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



en donde dicha forma cristalina (Forma H) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $3.5^{\circ} \pm 0.2$, $6.9^{\circ} \pm 0.2$, $10.3^{\circ} \pm 0.2$, $16.9^{\circ} \pm 0.2$, $20.6^{\circ} \pm 0.2$, y $26.8^{\circ} \pm 0.2$ grados.

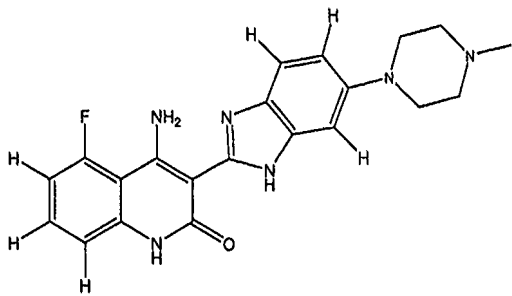
11. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 10, en donde dicho hidrato cristalino (Forma H) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la siguiente Figura:

PXRD of Mesomorphic Form H



13

12. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



I

en donde dicha forma cristalina (Forma I) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2 Θ grados a: 2.3° $\pm$ 0.2, 4.0° $\pm$ 0.2, 4.6° $\pm$ 0.2, 6.0° $\pm$ 0.2, 8.1° $\pm$ 0.2, 9.0° $\pm$ 0.2, 9.8° $\pm$ 0.2, 10.3° $\pm$ 0.2, 11.9° $\pm$ 0.2, 12.5° $\pm$ 0.2, 13.4° $\pm$ 0.2, 13.6° $\pm$ 0.2, 14.0° $\pm$ 0.2, 15.7° $\pm$ 0.2, 16.2° $\pm$ 0.2, 17.0° $\pm$ 0.2, 17.6° $\pm$ 0.2, 17.8° $\pm$ 0.2, 19.2° $\pm$ 0.2, 20.0° $\pm$ 0.2, 20.6° $\pm$ 0.2, 21.5° $\pm$ 0.2, 22.2° $\pm$ 0.2, 23.7° $\pm$ 0.2, 24.1° $\pm$ 0.2, 25.1° $\pm$ 0.2, 25.5° $\pm$ 0.2, 26.5° $\pm$ 0.2, y 30.0° $\pm$ 0.2 grados.

13. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 12, en donde dicho hidrato cristalino (Forma I) tiene un patrón de difracción de rayos X en muestras en polvo sustancialmente como se muestra en la siguiente Figure:

PXRD Pattern of Form I

