

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andres Alvarado
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón
Mauricio Ávila
Laura Escobar
José Jairo Dangond
Gina Cáceres

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACI

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575-A-00005-0000

Fecha: 2012-11-13 16:41:42 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 25

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

RECURSO DE REPOSICIÓN

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, y actuando dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo (Decreto 01 de 1984), me dirijo a su Despacho con el fin de interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 56154, notificada por edicto desfijado el 02 de noviembre de 2012.

I. ANTECEDENTES

1. La solicitud de patente ventilada en este expediente fue presentada el 26 de diciembre de 2007. Una vez efectuado el examen de forma, se ordenó publicar el extracto sin que hubiese oposiciones por parte de terceros.

2. De conformidad con el artículo 45 de la Decisión 486, se realizó el examen de fondo, mediante Oficio No. 09208, en el cual se solicitó a mi representada que se pronunciara sobre las objeciones efectuadas a la solicitud referentes a la modificación del título, falta de suficiencia de la descripción, falta de claridad, concisión de las reivindicaciones y carencia de nivel inventivo de la invención. Dicho oficio fue notificado el 01 de junio de 2012, y se otorgó un plazo de 60 días para que se diera respuesta al mismo.



3. El 30 de agosto de 2012, dentro del término legal establecido, mi representada solicitó prórroga para dar respuesta al examen de fondo.

4. En virtud de lo anterior, el pasado 12 de octubre, dentro del plazo legal de prórroga, mi representada procedió a dar contestación al examen de fondo, respondiendo cada una de las objeciones de la SIC y presentando un capítulo reivindicatorio modificado.

4. Sorprendentemente, el pasado 2 de noviembre fue notificada la Resolución 56154, por medio de la cual se niega la patente de invención puesto que supuestamente no se había dado respuesta al examen de fondo dentro del plazo establecido.

II. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución por la cual se denegó la patente, y en su lugar se evalúen los argumentos dados por mi representada por medio de la respuesta al examen de fondo emitido para la solicitud de la referencia, el cual fue radicado en el término legal correspondiente.

III. FUNDAMENTO DEL RECURSO

1. Tal y como se manifestó en el acápite de antecedentes, el Oficio No. 09208, notificado por fijación en lista de fecha 1 de junio de 2012, por medio del cual se realizó el primer examen de fondo de la solicitud de la referencia, le otorgó a mi representada un término de 60 días para dar respuesta a las objeciones presentadas en el mismo. Adjuntamos una copia de dicho oficio para su referencia.

2. De conformidad con el artículo 5 de la Decisión Andina 486, que expresa que "*cuando los plazos se señalen por días, se entenderá que éstos son hábiles*", el plazo establecido vencía el pasado 3 de septiembre, por lo que la solicitud de prórroga se realizó en el término establecido. Adjunto copia de dicha solicitud para su referencia inmediata.

3. Sin embargo, al revisar el memorial de la solicitud de prórroga, nos percatamos que por un error involuntario se incluyó como referencia el expediente de la solicitud de patente madre de la divisional de la referencia (07-134.575), y no el de la presente solicitud (07-134.575A). Cabe resaltar, que la solicitud de la patente madre actualmente se encuentra negada a la espera de la

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

decisión del Recurso de Reposición que se interpuso en contra de la Resolución que negó la patente, por lo que se debe entender que la solicitud de prórroga iba dirigida a la solicitud divisional de la referencia, puesto que no era posible que fuera dirigido a la solicitud madre.

4. En virtud de lo anterior, solicito respetuosamente que se revoque la Resolución No. 56154, en la medida que tanto la solicitud de prórroga, como la respuesta al examen de forma se radicaron en los términos establecidos, y mi representada no debe ser sancionada por un error en la transcripción de la referencia del número del expediente.

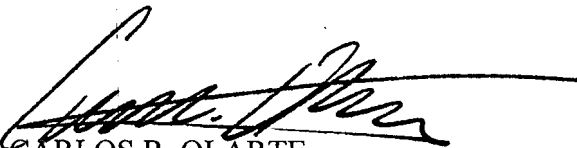
IV. PETICIÓN

Por las razones expuestas, atentamente solicito a su Despacho que revoque la determinación de negar la protección a la solicitud de patente de la referencia, para que en su lugar se continúe con el trámite, analizando los argumentos y el capítulo reivindicatorio modificado presentado por mi representada.

V. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,



CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74295

Adjunto: lo mencionado



**PRESENTACION PERSONAL
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho, 38 del Ciro
Bogotá, D.C. da fe que el anterior es
presentado personalmente por

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

quien exhibió la: C.C. 79782747

y Tarjeta Profesional No. 74295

y manifestó que la firma y huella que
documento son suyas y que acepta el co
(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)

Bogotá D.C. 13/11/2012

5h5nr5b5f4rkr



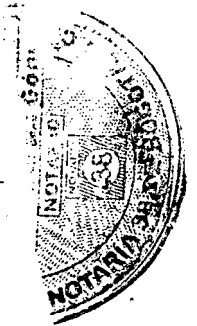
A large, stylized handwritten signature in black ink, positioned below the notary seal.

República de Colombia

Papel de seguridad para diligencias notariales



Ba001570614



Papel de seguridad para uso exclusivo en trámite de diligencias notariales

h

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
CARLOS R. OLARTE

ASUNTO

Radicación 07 134 575 A
Trámite 011
Evento 378
Actuación 519
Oficio
Folios 007 **09208**

Patente de Invención ☒ Patente de Modelo de Utilidad ☐
Vía Nacional ☐
Vía PCT (fase nacional) ☒ Cap. I ☒ Cap. II ☐
No. Solicitud Internacional PCT/US2006/020296
Fecha de Presentación Internacional 23/Mayo/2006

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 comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción:	Folios 7 a 66	30/Diciembre/2011
Reivindicaciones:	Folios 67 a 69	30/Diciembre/2011
Prioridad:	US 60/683.999	23/Mayo/2005

2. Análisis de la Prioridad

Se acepta la reivindicación de prioridad porque esta solicitud fue presentada dentro del plazo establecido (art. 9 d 486) y su contenido técnico corresponde con el de la prioridad reivindicada.

3. Presentación de Solicitud Fraccionaria (Art 36 D 486)

Se acepta para examen la solicitud fraccionaria presentada e identificada como 07-134575 A, porque no implica ampliación de la materia contenida en la solicitud inicial.

4. Objeto de la invención

Título de la solicitud: "formas cristalinas y otras formas de las sales de ácido láctico de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona".

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de nuevas formas polimórficas más puras de la sal de ácido láctico y 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con mejores propiedades

Expediente 07 134 575 A 1er Art 45

de higroscopicidad, estabilidad, solubilidad y biodisponibilidad

Para resolver este problema técnico la solicitud en estudio proporciona las formas C, D, E y F polimórficas del la sal de ácido láctico y 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona

El objeto de la presente Solicitud se relaciona con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP): C 07 D 401/14; A 61 K 31/496

5. De la Solicitud de Patente

Titulo

El título no corresponde con el objeto de la solicitud porque hace referencia general a la formas polimórficas de las en cuestión y la solicitud reclama específicamente las formas C, D, E y F, por lo cual se sugiere al Solicitante hacer la corrección necesaria.

Descripción (Art 28 D 486)

La descripción no es suficiente porque los picos (valores 2θ) proporcionados en el patrón XRPD para las formas C, D, E y F (folios 32 a 36) son valores aproximados y no son suficientes para su caracterización, el cual debe presentar por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares d_{hkl} según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5° hasta 90° .

Reivindicaciones (Art 30 D 486, Art 22 PCT)

Las reivindicaciones 1, 4, 7, 10 y 12 no son claras ni concisas porque las formas C, D, E y F 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. Se sugiere reemplazar los intervalos suministrados por al menos 20 puntos del patrón de difracción de rayos X, para los valores 2θ con sus correspondientes intensidades perfectamente definidos.

La reivindicación 1 no es clara porque la expresión "el contenido de hidrato se encuentra en el mono y el sesquihidrato" es confusa y contraria a lo enseñado en el capítulo reivindicatorio donde se enseña que la cantidad de agua de la forma C corresponde a 4/3 moléculas de agua por unidad de formula, lo cual corresponde al sesquihidrato (página 54, folio 33 reverso).

Las Reivindicaciones 3, 6, 9 y 13 no son claras porque hacen referencia a la a los dibujos, según la expresión "como se muestra en la figura". Se sugiere eliminar la referencia a los dibujos.

6. Determinación del Estado de la Técnica

El estado de la técnica se determinó con base en la fecha de presentación de la solicitud de prioridad: mayo 23 de 2005 y se encontraron los siguientes documentos

Expediente 07 134 575 A 1er Art 45

que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	WO2004043389	Methods of treating cancer and related methods	27/Mayo/2004
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII preparados farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912-1920)	76. Preformulación polimorfismo	1987

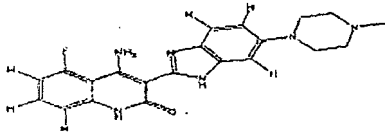
D1 <http://qb.espacenet.com/search97/cgi/s97.cgi.exe?Action=FormGen&Template=qb/en/advanced.htm> enseña la sal láctica del compuesto de fórmula (I) utilizado para el tratamiento del cáncer (ejemplo 7).

D3 (folios 161 a 170) enseña el estudio del polimorfismo como una tarea rutinaria dentro del campo farmacéutico en la preformulación de preparados farmacéuticos, y que la variedad de formas cristalinas de un compuesto permiten variar propiedades como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, entre otras.

7. Examen de Patentabilidad (Art 14 D486)

Nivel Inventivo (Art18 D486)

La reivindicación 1 consiste en un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de formula I o un tautómero del mismo:



(I)

En donde el contenido de hidrato se encuentra en el mono y 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°±0.2 hasta 3.6°±0.2, desde 6.5°±0.2 hasta 7.1°±0.2, desde 9.8°±0.2 hasta 10.6°±0.2, desde 13.3°±0.2 hasta 14.1°±0.2, desde 17.6°±0.2 hasta 17.8°±0.2, desde 18.8°±0.2 hasta 20.2°±0.2, desde 24.7°±0.2 hasta 24.9°±0.2, desde 27.3°±0.2 hasta 27.5°±0.2, 28.0°±0.2 y desde 29.0°±0.2 hasta 29.3°±0.2

Comparación de las características técnicas **esenciales**, con las del Estado de la Técnica:

Características esenciales	D1	D3
Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (formula (I))	Lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (formula (I))	Enseña que el fenómeno de polimorfismo consiste en la capacidad de cualquier elemento o compuesto para permanecer en el estado sólido en más de un sistema cristalino.

Diagrama de difracción de polvo de rayos X que tiene picos en 2θ de: 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 $29.3^{\circ}\pm 0.2$	No se menciona	Enseña que la caracterización de formas cristalinas por el patrón de difracción de rayos x es un método convencional
--	----------------	--

El análisis de nivel inventivo del producto reclamado se realizó mediante la aproximación problema-solución en polimorfos (Patenting Polymorphs at the European Patent Office^[1]) posición que adoptado la Superintendencia de Industria y Comercio para efectos del análisis de la patentabilidad de las formas polimórficas.

Al respecto la Dra. Sofía Papathoma^[2] ha señalado que para analizar la patentabilidad de un polimorfo se debe:

1. Determinar el arte previo más cercano.
2. Determinar la(s) diferencia (s) técnica(s) de la invención con respecto al estado del estado de la técnica más cercano.
3. Determinar del efecto técnico obtenido por las diferencias técnicas de la invención con respecto al estado de la técnica más cercano.
4. Establecer el problema técnico objetivo a solucionar con base al estado de la técnica más cercano.
5. Comprobar que el problema técnico objetivo de la solicitud fue solucionado.
6. Evaluar si habría sido obvio solucionar el problema técnico objetivo por la invención reivindicada.

Según la aproximación mencionada, el arte previo es normalmente el documento que divulga el mismo compuesto, ya sea en un cristal diferente o una forma no cristalina o no definida. Asimismo, se ha definido que para determinar el problema técnico se debe usar el criterio objetivo, basándose en lo que realmente está indicado en la solicitud y teniendo en cuenta el arte previo más cercano.

Ahora bien, según la doctora Papathoma, en el caso de polimorfo, se ha determinado que los problemas técnicos más comunes son: (i) Obtener una forma física alternativa de un compuesto conocido y que logre el mismo efecto técnico u (ii) obtener una forma alternativa de un compuesto conocido y que proporciones una propiedad mejorada o diferente (ej, Biodisponibilidad, estabilidad, solubilidad, etc.).

De igual manera, señala que es conocido que: (i) Los polimorfos difieren en sus propiedades (ej. Punto de fusión, densidad, estabilidad química, rango de solubilidad y disolución, (ii) la investigación sistemática de un compuesto para determinar si el mismo es propenso al polimorfismo es una rutina en los estudios de preformulación y (iii) cada compuesto tiene diferentes formas polimórficas y el número de formas conocidas depende del tiempo y dinero invertido en la investigación del compuesto.

En este orden de ideas, el nivel inventivo será reconocido si: (i) Se obtiene un efecto

¹ http://www.pcb.ub.edu/centredepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf

² Examinadora de patentes de la EPO del Área Química Pura y Aplicada

inesperado del polimorfo reivindicado sobre el arte previo más cercano o (ii) la práctica rutinaria era insuficiente para encontrar un polimorfo de una forma cristalina conocida.

Hechas las anteriores precisiones, procede esta Oficina a realizar el estudio de nivel inventivo bajo los criterios ya mencionados:

1. Identificación del estado de la técnica más cercano:

El documento D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona (Pág. 52, ejemplo 7).

2. Identificación de las diferencias técnicas:

La diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el sólido revelado en D1 consiste en que el polimorfo cristalino reivindicado en la presente solicitud (forma C) presenta un patrón de difracción de rayos X como el definido en la reivindicación 1 por los ángulos 2θ (folio 67).

3. Efecto técnico derivado de la diferencia:

El efecto que logra el incluir esta diferencia, según lo menciona el capítulo descriptivo de la presente solicitud, es que la forma cristalina de la reivindicación 1 presenta mejores propiedades de higroscopicidad.

4. Establecimiento del problema técnico objetivo:

El problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: "¿Cómo obtener una forma cristalina alternativa de la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con mejores propiedades de higroscopicidad?"

5. Verificación de que el problema técnico fue resuelto:

El solicitante anexa intervalos de picos 2θ del diagrama de difracción de rayos X para la forma C del lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona para el que además, presenta un análisis de higroscopicidad haciendo un análisis DVS (Sorción dinámica de vapor). Sin embargo, no se encuentran los resultados de los análisis que permitan a la persona versada en la materia inferir razonablemente que la forma C tiene un contenido solamente de 4.6% en agua en la forma sesquihidratada (Pág. 54, Fl. 33 reverso).

Aunque el solicitante muestra las reflexiones del diagrama de difracción de rayos X en polvo para la forma C la sal de ácido láctico del compuesto 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, no presenta los datos de higroscopicidad.

Debido a esto, la información suministrada no le permite inferir razonablemente a la persona versada en la materia que las mencionadas propiedades de higroscopicidad conlleven necesariamente a una mejor aplicación farmacéutica y es posible concluir

que el problema técnico objetivo no fue resuelto.

6. Verificación de si es obvia o no la manera de resolver el problema técnico:

Por otra parte, el documento D3 enseña que el polimorfismo es una tarea rutinaria, dentro del campo farmacéutico, ya que de no realizarse esta labor podrían presentarse casos de inestabilidad o falta de efectividad de los medicamentos preparados con dichos polimorfos, debido a que la transformación de un polimorfo en otro se presenta por procesos como compresión, pulverización, o por la mezcla con algunos excipientes. Adicionalmente, el técnico medio versado en la materia conoce que debido a lo anterior dentro de los estudios de preformulación se suelen incluir rigurosos trabajos para determinar la presencia de polimorfos en los medicamentos y que entre los parámetros que se investigan como rutina figuran: i) La cantidad de polimorfos que pueden llegar a configurarse, ii) el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, iii) las gamas de estabilidad térmica de cada polimorfo, solubilidades, método de preparación de cada forma, efecto de la micronización o tableteo e interacción con los componentes de la formulación (FI. 165, Pág. 1913 ambas columnas).

El documento D1 enseña el sólido del compuesto lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, y dicho sólido es adecuado en la preparación de medicamentos orales (Pág. 4, párrafo 0012). De esta manera, 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.

Por lo tanto, conociendo ampliamente las consideraciones teóricas y aplicaciones análogas próximas (D1 y D3) vemos que la identificación de otra forma cristalina caracterizada mediante la técnica de DRX, no presenta un avance técnico real y no representa un salto cualitativo a la regla técnica porque el efecto técnico asociado fue previsto por los documentos D1 y D3.

Por otro lado, es de indicar que al revisar concienzudamente la descripción presentada no se encontró alguna prueba o ensayo que permitiera determinar ventajas reales de la forma C de la solicitud, en comparación con el sólido conocido con anterioridad, ya que no se presentan ensayos que demuestren la mayor efectividad de medicamentos preparados con la forma C reclamada y por tanto un efecto realmente inesperado del mismo.

En consecuencia, la persona del oficio normalmente versada en la materia, tomaría lo divulgado en D1 frente al sólido del compuesto lactato de 4 amino -5- fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona y utilizaría los métodos revelados en D3 y conocidos por el técnico versado en la materia para determinar la existencia de la forma C reivindicada en la presente solicitud, con la expectativa razonable de encontrar un ordenamiento cristalino con características de higroscopicidad diferentes. Por lo cual, el objeto de la reivindicación 1 se considera obvia y sin nivel inventivo.

La reivindicaciones 2 y 3 no muestran características técnicas que hagan inventiva la forma de la reivindicación 1 y por lo tanto, tampoco se consideran inventivas.

Las reivindicaciones 4, 7 y 10 reclaman las formas D, E y F del lactato de 4 amino -5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin-11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona con un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos característicos mostrados en los folios 67 a 69, pero la solicitud no muestra evidencia alguna de un efecto técnico inesperado por la obtención de las formas reclamadas del lactato de 4 amino -5-fluoro-3-[6-(4-metilpiperazin -11il)1-h-bencimidazol-2-il]-1h-quinolin-2-ona, por cuanto el análisis de sorción dinámica de vapor (DVS) muestra características del hidrato cristalino formado para cada caso, pero no muestra que cada hidrato formado tenga una menor higroscopicidad en comparación con el arte previo, tal como lo afirma el solicitante. Por tal motivo, bajo las mismas consideraciones del análisis de patentabilidad de la forma C, se considera que las formas D, E y F de las reivindicaciones 4, 7 y 10 con sus correspondientes reivindicaciones dependientes (5, 6, 8, 9, 11, 12 y 13) no tienen nivel inventivo.

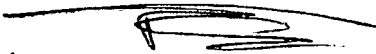
8. Conclusión

Los requisitos de Patentabilidad de la presente Solicitud están afectados así:

Ítem	Documento	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D1	WO2004043389	1 – 13	Nivel Inventivo
D3	FARMACIA PRÁCTICA REMINGTON VOL.2. 17ª Edición EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA. Capítulo VIII preparados farmacéuticos y su elaboración (páginas 1912- 1920)	1 – 13	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 (60) 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 numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No. 10 de 2001.


JOSÉ LUIS SALAZAR LÓPEZ
 Director de Nuevas Creaciones (C)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
01 JUN. 2012

Elaborado por: María del Pilar Obando Patiño
 Revisado por: Consuelo Leguizamón Leguizamón 

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SISTEMATIZADO

COPIA

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo
Carlos A. Parra
Gina Arias
Juan Felipe Acosta
Andrés Rincón
Mónica Guevara
Andrés Alvarado
Margarita Solorza
Ella Ponce
Liliana Galindo
María Clara Calderón

Medellín

María Clara Múnera

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575- -00011-0000

Fecha: 2012-08-30 16:39:37 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 467 SOLPRORROGASOL Folios: 2

Re: Expediente No. 07-134.575

Solicitud de patente de invención titulada: "FORMAS CRISTALINAS Y OTRAS FORMAS 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

SOLICITUD DE PRORROGA

PARA AUTO DE FONDO (Art. 45 Decisión 486)

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad de la referencia, respetuosamente me permito solicitar una prórroga de 30 días adicionales, permitida por el Art. 45 de la Decisión 486 de la Comisión Andina, para dar respuesta adecuada al auto notificado por Estado No. 293 de fecha 1 de junio de 2012. Adjunto recibo por valor de \$100.000 pesos para cubrir la tasa de prórroga según la Resolución No. 7558 de Diciembre de 2011.

Atentamente,

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

Adjunto: Recibo por \$100.000

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

COPIA

Carlos R. Olarte
Juan G. Moure

Alexander Agudelo

Carlos A. Parra

Juan Felipe Acosta

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-134575-A-00004-0000

Fecha: 2012-10-12 15:55:27

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 13

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Jose Juan Sanguin

Medellín

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;

Oficina Bogotá: Carrera 5 N° 34-03, Bogotá 110311, Colombia; Tel: + 57 (1) 601-7700 Fax: + 57 (1) 601-7799

Oficina Medellín: Carrera 43A N° 1 Sur-31, Of. 403, Medellín 050021, Colombia; Tel y Fax: +57 (4) 266-0392

e-mail: office@olartemoure.com www.olartemoure.com

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

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.

16

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 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 la 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.

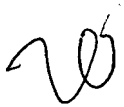
La Examinadora parece rechazar el principio establecido por el Manual Andino de Patentes que establece que un compuesto tiene nivel inventivo cuando (i) el compuesto tiene estructura inesperada, o (ii) cuando el compuesto exhibe un uso o un efecto sorprendente.⁵

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.

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

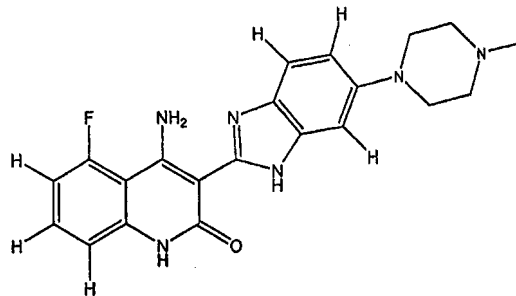
Anexo: Capítulo Reivindicatorio Modificado.

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:

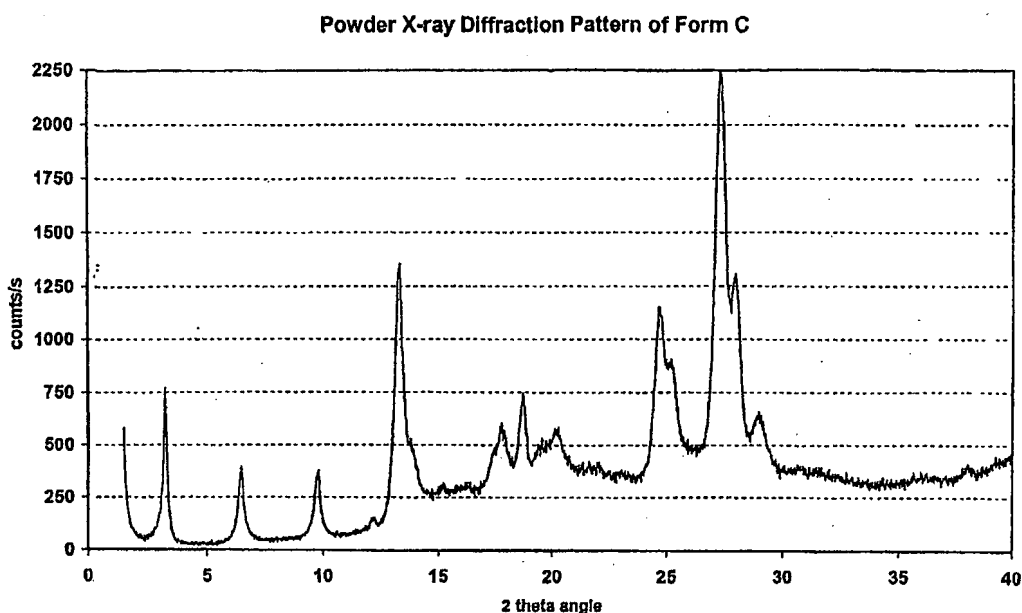


I

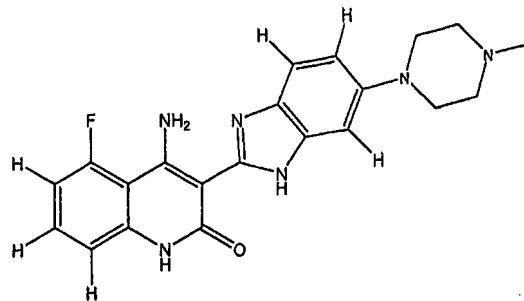
en donde el contenido de hidrato se encuentra en el sesquihidrato (Forma C), que tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: desde $3.2^\circ \pm 0.2$ hasta $3.6^\circ \pm 0.2$, desde $6.5^\circ \pm 0.2$ hasta $7.1^\circ \pm 0.2$, 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:



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

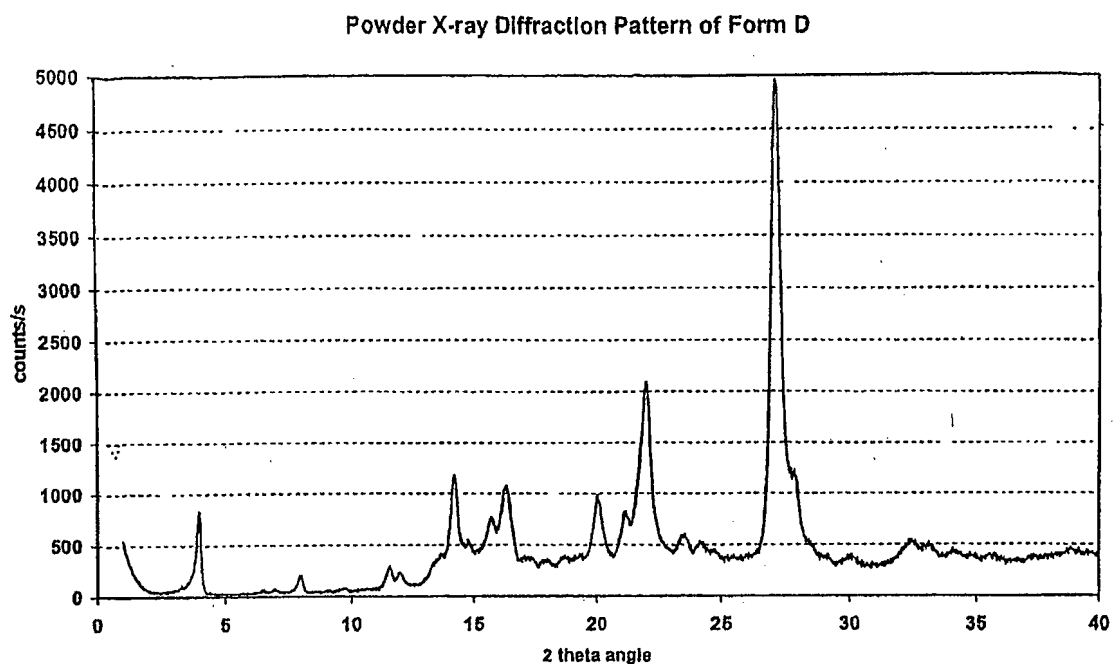


I

en donde dicha forma cristalina (Forma 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.

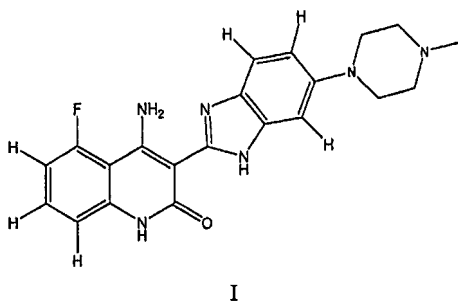
5. El hidrato de acuerdo con la Reivindicación 4, que tiene un termograma de calorimetría de barrido diferencial mostrando endotermas a $75^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$, $147^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$ y $191^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$, y una exoterma a $163^\circ\text{C} \pm 4^\circ\text{C}$.

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:



23

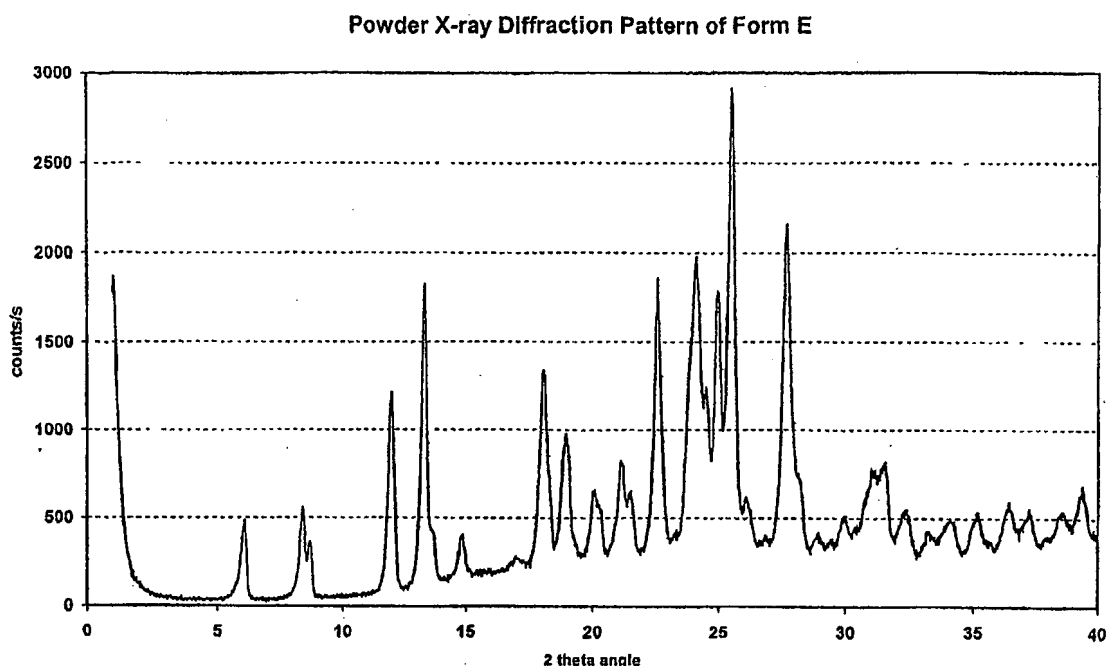
7. Un hidrato cristalino de una sal de ácido láctico de un compuesto de Fórmula I, o un tautómero del mismo:



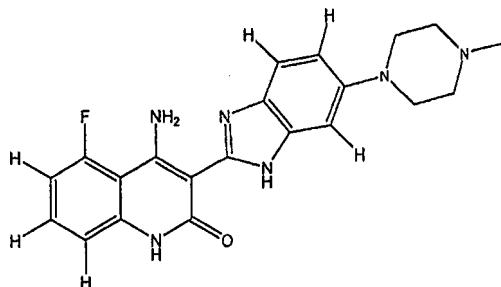
en donde dicha forma cristalina multihidrato (Forma E) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $6.1^\circ \pm 0.2$, $8.4^\circ \pm 0.2$, $8.7^\circ \pm 0.2$, $12.1^\circ \pm 0.2$, $13.4^\circ \pm 0.2$, $14.9^\circ \pm 0.2$, $18.1^\circ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



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

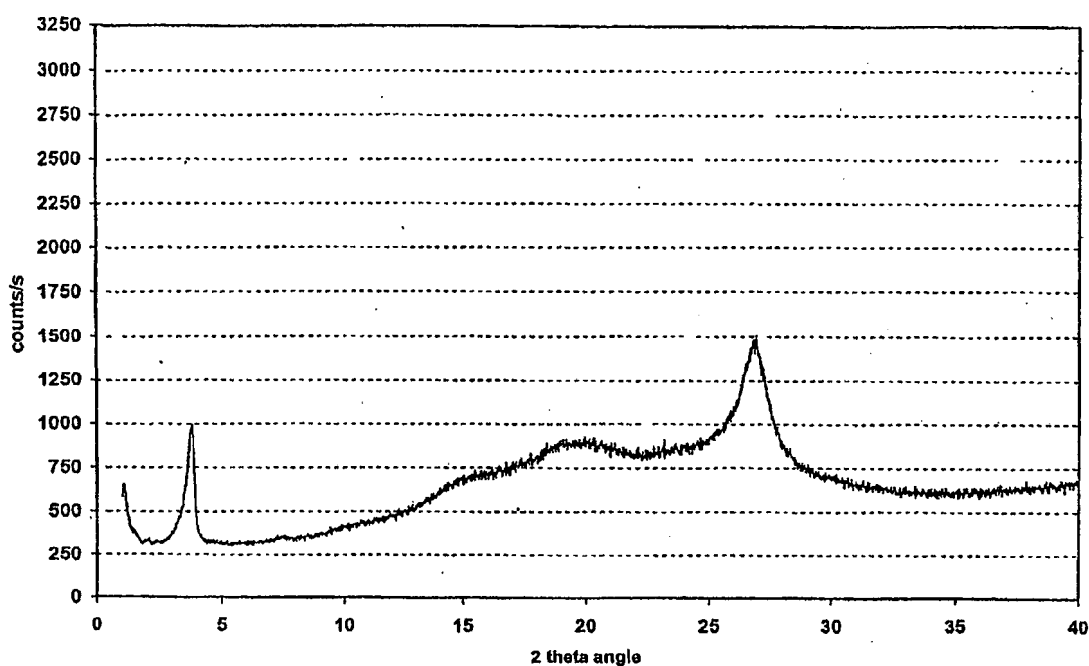


I

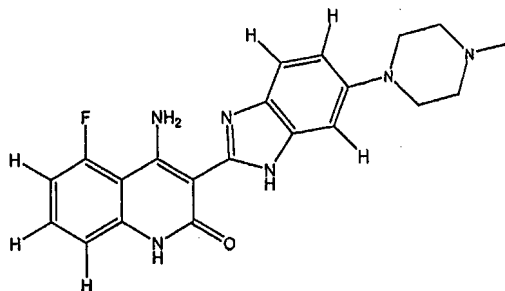
en donde dicha forma cristalina (Forma H) tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos característicos, en términos de 2θ grados a: $3.5^\circ \pm 0.2$, $6.9^\circ \pm 0.2$, $10.3^\circ \pm 0.2$, $16.9^\circ \pm 0.2$, $20.6^\circ \pm 0.2$, y $26.8^\circ \pm 0.2$ grados.

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



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

