



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-79777

54. TÍTULO

AGENTES DE DESIGNACION

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K7/48 ; A61P17/00

71. SOLICITANTE

WARNER-LAMBERT COMPANY LLC

DOMICILIO

201 Taboy Road, Morris Plains, New Jersey 07950. E.U.A

74. APODERADO

Carlos B. Olarte.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Agosto 11 de 2006

OLARTE RAISBECK


Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 05479777 00000000 Folio: 74
Fecha (d/m/a): 2005-08-11 16:41:42
Trámite: 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTAC.
Resolución: 2020 DIVISION DE MARCA COFACIOMPS

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-09-05

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

S LICITANTE
(71)

Nombre: WARNER LAMBERT COMPANY LLC

Dirección: 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, E.U.A.

Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

Lugar de Constitución: Estados Unidos de América.

Teléfono: _____ **Fax:** _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 **Fax:** 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ **NIT** ☐

C.E. ☐ **Otro** ☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: (1) MARTIN JAMES PROCTER y (2) WILLIAM THOMAS GATTRELL

Dirección: (1 Y 2) Watlington Road, Oxford OX4 6LT, Gran Bretaña.

Nacionalidad o Domicilio: (1) BRITANICO (2) ESTADOUNIDENSE

3

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2004/000316

Fecha Enero 30, 2004

Publicación Internacional No. WO 2004/072010

Fecha Agosto 26, 2004

4

Título (54) AGENTES DE DESPIGMENTACION

Clasificación Internacional (51) C07C 39/17

A61K7/48 ; A61P17/00

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Febrero 11, 2003

(31) Número de Solicitud

60/446,665

5

Comprobante de pago No. 58.021

Fecha Agosto 4, 2005

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- ☒ Copia del examen preliminar Internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☒ Traducción del examen preliminar Internacional efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12 x 12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud Internacional.
- ☒ Otros. Búsqueda Internacional

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

☐

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

MIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 58,051
FECHA : AGOSTO 4 DE 2005

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	36579837	03/08/2005	2,341,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1	TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IM
			443,000.00
		TOTAL :	\$ 443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
WARNER- LAMBERT COMPANY LLC.**

Bilingüe inglés- español otorgado en Nueva York, Estados Unidos el 14 de julio de 2003 y firmado por J. Trevor Lumb, Vicepresidente de Pfizer Products Inc.

Sello: recibido el 21 julio de 2003 Departamento de Patentes NYD- Pfizer Inc.

CERTIFICACION NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, el 14 de julio de 2003 el suscrito notario Kenneth Greenwood certifica que J. Trevor Lumb, domiciliado en Nueva York ejercía funciones de Secretario Asistente de Warner-Lambert Company LLC, con sede en Morris Plains, Nueva Jersey, Estados Unidos.

Firma del notario: Kenneth Greenwood

Sello notarial: certificado, verificado y autenticado en la Localidad de Egham en Surrey, 14 julio, 2003 por el Notario Kenneth Greenwood-Horne Engall & Freeman

Sello Notario Público en alto relieve rojo.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)
REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

1. País :Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
2. Este documento Público ha sido firmado por K. Greenwood
3. ejerce funciones de Notario Público
4. Lleva el sello de dicho Notario Público
5. En Londres
6. El 17 de julio de 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad.
8. No. G210433
9. Sello del Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la mancomunidad
10. Firma de R. Bawden - Por Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no es parte de la convención de la Haya del 5 de octubre 1961, debe presentarse en sección consular de la misión que representa el país.

En traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación Bogotá 25 de julio-2003. Marlén Neira C

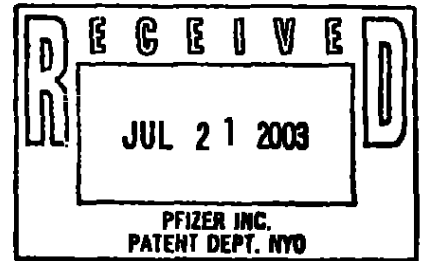
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 de octubre de 2001

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com



Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Warner-Lambert Company LLC

El suscrito,

domiciliado en

201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950 USA

by means of these presents hereby grants to Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

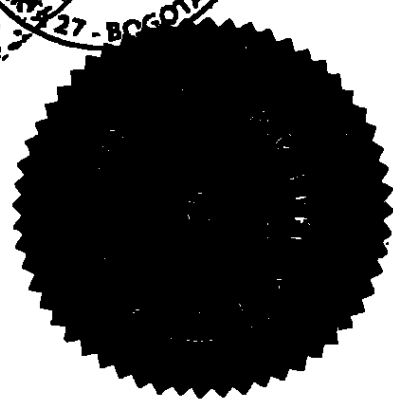
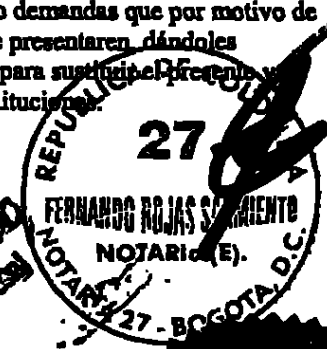
por medio del presente otorga a Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichos sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: July 14, 2003

City/Country/Ciudad, País: New York, USA

COLOMBIA
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
HACE CONSTAR
Que esta fotocopia coincide con una copia
auténtica que se ha remitido a la respectiva
20 FEB 2005



1927

OLARTERAISBECK

LARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER — TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date,
July 14, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That *J. Trevor Lumb*
of legal age and domiciled in
New York, USA
signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing
document as Assistant Secretary
of Warner-Lambert Company LLC

3. That Warner-Lambert Company LLC,
having its principal place of business located in
Morris Plains, New Jersey, U.S.A.
is duly incorporated, is currently in existence, and
that the purposes for which the Power of Attorney is
granted are within the scope of its corporate
purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the
Power of Attorney and that his/her representation is
legal.

5. The foundation for my certifications contained in
points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following
authentic document(s):

NOTARY PUBLIC (Signature):

EXECUTION
Certified Verified and authenticated
In The Town Of Balam In Surrey

This *14th* Day Of *July* 2003

KENNETH GREENWOOD
NOTARY PUBLIC
HORNE ENGALL AND FREEMAN

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que
J. Trevor Lumb
mayor de edad y domiciliado
New York
suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido
documento en su carácter de
de

4. Que
con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia
legal vigente y que los propósitos para los cuales
se otorga el poder se encuentra dentro de los que
comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para
suscibir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones
contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición
de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



NOTA NOTARIA VENTILADA
C E C O N S T A T A
La fotocopia es válida con una copia
auténtica que se ha tenido a la vista
28 FEB 2003



7

APOSTILLE

(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by K Greenwood
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le 17 July 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/casus No **G210433**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: R. Bawden



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
It should be presented to the consular section of the mission representing that country.

LA SUSCRITA NOTARIA VENTISESTE (27) BOG.
CIRCULO DE SANTAFE DE BOGOTA
H A C E C O N S T A R
Que esta fotocopia coincide con una copia
auténtica que se ha tenido a la vista.
28 FEB 2005



APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de Octubre de 1961)

REINO UNIDO DE GRAN BRETAÑA E IRLANDA DEL NORTE

País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

El presente documento público

- 2. Fue firmado por: Kenneth Greenwood**
- 3. Que actuó en su calidad de Notario Público**
- 4. Lleva el sello del mencionado Notario Público**

Se certifico

- 5. En Londres**
- 6. El 07 de junio de 2005**
- 7. Por parte del Principal Secretario de Estado de su Majestad para
Asuntos Extranjeros y de la Mancomunidad.**
- 8. Bajo el Número G720279**
- 9. Lleva el Sello de la Oficina de Asuntos Extranjeros y de la
Mancomunidad de Londres.**
- 10. Firmado por J. Thethy
Secretario de Estado.**

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por OSI PHARMACEUTICALS, INC. una corporación constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 58 South Service Road, Melville, New York 11747, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada OSI PHARMACEUTICALS, INC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en AGENTES DE DESPIGMENTACION, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada OSI PHARMACEUTICALS, INC. de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

Oxford, 12 de mayo de 2005 (Fdo). Martin James Procter
Lugar, fecha y firma - Martin James Procter

Oxford, UK 12 de mayo de 2005 (Fdo). William Thomas Gattrell
Lugar, fecha y firma - William Thomas Gattrell

10

CO-1

CESION

Por contraprestación valiosa pagada a nosotros por WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., sociedad constituida en virtud de las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, cuya dirección postal completa es 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, Estados Unidos de América, por el presente vendemos y traspasamos a la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC., todo nuestro derecho, título e interés en y sobre nuestro invento de una nueva y útil mejora en AGENTES DE DESPIGMENTACION, en cuanto respecta a la República de Colombia, tal como se indica y describe plenamente en la especificación y por el presente autorizamos y solicitamos al Comisionado de Patentes de Colombia expedir dicha patente a nombre de la citada WARNER-LAMBERT COMPANY LLC de conformidad con esta Cesión.

En fe de lo cual, firmamos de nuestro puño y letra,

OSI PHARMACEUTICALS, INC.

Farmingdale, New York 18 de mayo de 2005 (Fdo) Neil Gibson.
Lugar, fecha y firma – Neil Gibson, Vicepresidente de búsqueda

11

El suscrito KENNETH GREENWOOD, Notario Público de Town de Egham en Surrey, debidamente autorizado bajo juramento por el presente certifico que las firmas del documento precedente son auténticas.

EN FE DE LO CUAL firmo y de mi puño y letra y estampo mi Sello oficial en Town of Egham el 06 de junio de 2005.

Notario Público

Mi comisión es permanente.

(Sello Oficial)

12

I, **KENNETH GREENWOOD**, Notary Public of the Town of Egham in Surrey,
duly admitted and sworn, practising in the said Town,

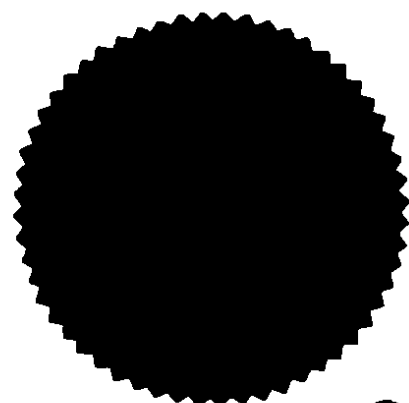
DO HEREBY CERTIFY AND ATTEST:

LC

THAT the signatures set and subscribed at the foot of the hereunto annexed
document is a true copy of the original.

IN TESTIMONY WHEREOF I have hereunto set my hand and affixed my Seal
of Office in the Town of Egham aforesaid, this 6th day of June 2015
Two Thousand and Five

**HORNE ENGALL AND FREEMAN
NOTARY PUBLIC
MY COMMISSION IS PERMANENT**



4467

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by **Kenneth Greenwood**
a été signé par
3. Acting in the capacity of **Notary Public**
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

Certified/Attesté

5. at London/à Londres

6. the/le **07 June 2005**

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. Number/sous No **G720279**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: **J. Theethy**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

14
13

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by OSI PHARMACEUTICALS, INC. a corporation organized under the laws of the State of Delaware, United States of America whose full post office address is 58 South Service Road, Melville, New York 11747, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said OSI PHARMACEUTICALS, INC., all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in DEPIGMENTATION AGENTS so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said OSI PHARMACEUTICALS, INC. in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

Oxford, 12 May 05 
Place, date and signature - Martin James Procter

Oxford UK, 12 May 2005 
Place, date and signature - William Thomas Gattrell

ASSIGNMENT

For valuable consideration paid to me (us) by WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, a limited liability company organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America of 201 Tabor Road, Morris Plains, New Jersey 07950, United States of America, I (we) do hereby sell and assign to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC, all my (our) right, title and interest in and to my (our) invention for a new and useful Improvement in

DEPIGMENTATION AGENTS

so far as the Republic of Colombia is concerned, as fully set forth and described in the specification, and I (we) do hereby authorize and request the Commissioner of Patents of Colombia to issue said patent to the said WARNER-LAMBERT COMPANY LLC in accordance with this assignment.

In witness whereof I (we) have hereunto set my (our) hand(s) this

OSI PHARMACEUTICALS, INC.

Farmingdale, New York 8 May 2005 Neil Gibson

Place, date and signature - NEIL GIBSON, VICE PRESIDENT OF RESEARCH

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



1816

(43) International Publication Date
26 August 2004 (26.08.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/072010 A1

(51) International Patent Classification⁷: C07C 39/17, A61K 7/48

(21) International Application Number: PCT/IB2004/000316

(22) International Filing Date: 30 January 2004 (30.01.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data: 60/446,665 11 February 2003 (11.02.2003) US

(71) Applicant (for all designated States except US):
WARNER-LAMBERT COMPANY LLC [US/US];
201 Tabor Road, Morris Plains, NJ 07950 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventor/Applicants (for US only): PROCTER, Mar-
tin, James [GB/GB]; OSI Pharmaceuticals, Watlington
Road, Oxford OX4 6LT (GB). GATTRELL, William,
Thomas [US/GB]; OSI Pharmaceuticals, Watlington
Road, Oxford OX4 6LT (GB).

(74) Agents: LUMB, J., Trevor et al.; C/o Simpson, Alison,
Urquhart-dykes & Lord, 30 Welbeck Street, London W1G
8ER (GB).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EH, EG, ES, FI,
GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD,
MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Euro-
pean (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: DEPIGMENTATION AGENTS

(57) Abstract: The present invention is directed to 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate, its Form I polymorph, formulations con-
taining at least one of these compounds, and their use to lighten skin.

WO 2004/072010 A1

DEPIGMENTATION AGENTS

FIELD OF THE INVENTION

The present invention is directed to 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate and its Form I polymorph.

5 BACKGROUND OF THE INVENTION

In humans, skin color arises from a complex series of cellular processes that are carried out within a group of cells known as melanocytes. Melanocytes are located in the lower part of the epidermis and their function is to synthesize a pigment, melanin, which protects the body from the damaging effects of ultraviolet radiation.

10 The mechanism by which skin pigmentation is formed, melanogenesis, involves the following main steps: Tyrosine $\rightarrow$ L-Dopa $\rightarrow$ Dopachrome $\rightarrow$ Melanin. The first two reactions in this series are catalyzed by the enzyme, tyrosinase. The activity of tyrosinase is promoted by the action of α -melanocyte stimulating hormone and UV rays.

Typically, melanogenesis leads to a darker skin tone (i.e. a tan). However,
15 melanogenesis can lead to undesirable pigmentation patterns as well. Examples of such undesirable pigmentation include age spots, liver spots, melasma, hyperpigmentation, etc. This has led to research to find compounds that will inhibit melanogenesis. One of the targets of this research is tyrosinase, the enzyme which catalyzes the initial steps in the generation of melanin.

United States Patent No. 6,132,740 discloses a class of tyrosinase inhibitors. These
20 compounds are 4-cycloalkyl resorcinols. One compound disclosed in the '740 patent is 4-cyclopentyl resorcinol. Example 2 of the '740 patent illustrates the preparation of 4-cyclopentyl resorcinol. The synthesis described in Example 2 can lead to the production of an oil. While this oil is a potent tyrosinase inhibitor, it may not be readily produced in the quantities required to support clinical development.

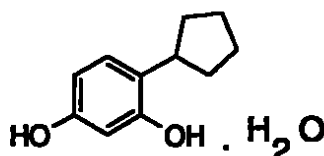
25

The synthesis of example 2 generates substantial quantities of various positional isomers of 4-cyclopentyl resorcinol. Examples of such isomers include 2-cyclopentyl resorcinol, 4,6-dicyclopentyl resorcinol, 2,4-dicyclopentylresorcinol, etc. It is difficult to separate the 4-cyclopentyl resorcinol from its positional isomers, especially when all of the compounds are

present as oils. Thus, a need exists in the art for solid forms of 4-cyclopentyl resorcinol that may be produced more readily than the anhydrate of the prior art.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 In accordance with the present invention, a new solid form of 4-cyclopentyl resorcinol has been discovered. The solid form is 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate. 4-Cyclopentyl resorcinol monohydrate may be represented by the following formula:



Formula 1

10 A further aspect of the invention is directed to a specific crystalline polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate. This polymorph is referred to as the Form I polymorph. It has a characteristic powder X-ray diffraction pattern that is described *infra* (XRPD). The structure of a single crystal of the Form I polymorph has also been determined and is reported *infra*.

15 The monohydrate of 4-cyclopentyl resorcinol, and its Form I polymorph, may be used to lighten skin (i.e. as a depigmentation agent). In a more specific embodiment, the compound is incorporated into a topical dosage form, which the patient may apply directly to the area of the skin requiring lightening.

20 In a further embodiment, the invention is directed to an article of manufacture containing either the monohydrate, or its Form I polymorph, packaged for retail distribution, in association with instructions advising the consumer how to use the product to lighten skin.

10/19

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

Figure 1 depicts the X-ray powder diffraction pattern for the Form I polymorph, on a scale of $2.5^{\circ}2\theta$ to $40^{\circ}2\theta$

5

Figure 2 shows the X-ray powder diffraction pattern for the Form I polymorph depicted on a condensed scale of $7^{\circ}2\theta$ to $28^{\circ}2\theta$.

Figure 3 shows the X-ray powder diffraction from 4 different lots of the Form I polymorph.

10

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

A. Methods of Characterization

15

1) Experimental X-Ray Powder Diffraction

Those X-ray powder diffraction (XPRD) analyses depicted in Figure 3 for lot numbers 2, 3, and 4 were carried out utilizing a Shimadzu XRD-6000 X-ray powder diffractometer using $\text{Cu } K_{\alpha}$ radiation. The instrument was equipped with a fine focus X-ray tube. The tube voltage and amperage were set to 40 kV and 40 mA, respectively. The divergence and scattering slits were set at 1° and the receiving slit was set at 0.15 mm. Diffracted radiation was detected by a NaI scintillation detector. A theta-two theta continuous scan at $3^{\circ}/\text{min}$ ($0.4 \text{ sec}/0.02^{\circ}$ step) from 2.5 to $40^{\circ}2\theta$ was used. A silicon standard was analyzed to check the instrument alignment. Data were collected and analyzed using Shimadzu XRD-6000 v. 4.1 software. Samples were prepared for analysis by placing them in a silicon sample holder and leveling with a frosted glass slide.

The X-ray powder diffraction (XPRD) analysis depicted in Figures 1, 2, and Figure 3, (lot #1), was carried out using a Inel XRG-3000 diffractometer equipped with a curved position-sensitive detector, using $\text{Cu } K_{\alpha}$ radiation. Data was collected in real time over a two theta range of 120° at a resolution of 0.03° . The tube voltage and amperage were 40 kV and 30 mA, respectively. The sample was packed in an aluminum holder with a silicon insert and analyzed.

16 20

A silicon standard was analyzed each day to check for instrument alignment. Data were collected using INEL Winplot v. 3.11 software and analyzed using Shimadzu XRD-6000 v. 4.1 software.

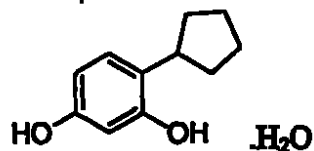
As is readily apparent to one skilled in the art, the results of any X-ray powder diffraction may vary. This variance can be due to test sample preparation, the particular model of X-ray diffractometer used, the operator's technique, etc. The term "approximately" if used in defining a position of a characteristic peak in an X-ray powder diffraction pattern is defined as the stated 2θ value $\pm 0.2^\circ$.

10 2) X-ray Single Crystal Structure Determination

A single crystal of Form I was mounted in a random orientation. Preliminary examination and data collection were performed with Mo K_α radiation on a Bruker SAMRT IK CCD diffractometer, available from Bruker AXS, Inc., Madison, WI. Cell constants and an orientation matrix for data collection were obtained from least-squares refinement using the setting angles of 6145 reflections in the range $3^\circ < \theta < 28^\circ$. The structure was solved by direct methods. The structure was refined by full-matrix least-squares on F^2 . The crystal structure was determined at 160 K, solved in space group $P2_1/c$ and refined to a final R of 0.04 ($F^2 > 2\sigma$).

20 B) 4-Cyclopentyl Resorcinol Monohydrate

As noted above, a new form of 4-cyclopentyl resorcinol has been discovered. This new form is the monohydrate of 4-cyclopentyl resorcinol. This substance may be represented by the following formula:



The term "monohydrate" is typically used to describe a substance in which one molecule of water associates with one molecule of a given compound (i.e. a 1:1 molar ratio). As used in this application, the term "monohydrate" should not be considered to have such a limited meaning. The inventors have discovered that the molar ratio of water to 4-cyclopentyl resorcinol can vary.

5 As used in this application, the term "4-cyclopentyl resorcinol monohydrate" refers to a substance which contains from about 0.7 moles of water to about 1.4 moles of water for every mole of 4-cyclopentyl resorcinol. In a more specific embodiment, the monohydrate has about 0.8 to about 1.2 moles of water for every mole of 4-cyclopentyl resorcinol. In a more specific embodiment, the monohydrate has about 0.9 to about 1.2 moles of water for every mole of 4-

10 cyclopentyl resorcinol.

This new form possesses a number of advantages over the form of the prior art. One of the primary advantages is the simplicity of separating the 4-cyclopentyl resorcinol from the positional isomers described supra, such as 2-cyclopentyl resorcinol, 4,6-dicyclopentyl

15 resorcinol, 2,4-dicyclopentylresorcinol. The reader's attention is directed to Examples 1-3 where this simplified recovery is demonstrated. The hydrate of 4-cyclopentyl resorcinol will crystallize from the reaction mixture. It may be separated from the positional isomers by filtration, rather than by distillation or column chromatography, as was required by the prior art form.

20

C) Form I Polymorph of 4-Cyclopentyl Resorcinol

4-Cyclopentyl resorcinol monohydrate can exist as a crystalline polymorph. One

25 crystalline polymorph has been identified to date. For simplicity, it will be referred to as the "Form I polymorph" hereinafter.

The Form I polymorph can be identified by its characteristic X-ray powder diffraction pattern. A review of Figures I-III shows that the Form I polymorph exhibits three

30 characteristic peaks. A characteristic peak is one which has a significant relative intensity in the powdered XPRD pattern.

2122

One occurs at approximately 8.1 degrees 2θ. A second occurs at approximately 23.8 degrees 2θ. A third peak occurs at approximately 16.2 degrees 2θ. Any one of these peaks alone, or in combination, may be used to identify the Form I polymorph.

5 In addition to these characteristic peaks, a review of Figures I-III shows that other minor peaks have also been identified. The intensity of these additional peaks vary with the particular orientation of the polymorph sample. These additional peaks may be used to confirm the presence of the Form I polymorph, but their absence should not be used to determine that the particular material is not the Form I polymorph. These minor peaks
10 include: 13.9, 14.3, 18.4, 19.3, 20.1, 21.2, 25.8, and 26.54 (expressed in degrees 2θ, ± 0.2 °2 θ).

The structure of a single crystal of the Form I polymorph was also determined. The unit cell parameters are shown below in Table I. Table II depicts the atomic coordinates and
15 isotropic displacement parameters. Table III depicts the hydrogen atom coordinates and isotropic displacement parameters.

Table I
Space Group and Unit Cell Parameters for Form I Polymorph

20	Form	I
	Crystal system	monoclinic
	Space group	<i>P2₁/c</i>
	Cell Dimensions	
25	<i>a</i> (Å)	11.313 ± 0.001
	<i>b</i> (Å)	7.495 ± 0.001
	<i>c</i> (Å)	12.881 ± 0.001
	<i>β</i> (°)	110.00 ± 0.01
30	Volume(Å ³)	987 ± 1
	Z(Molecules/unit cell)	4
	Density (g/cm ³)	1.27 g/cm ³
	Temperature	160 K

23

Table II

Atomic Coordinates and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2$) for 4-Cyclopentyl Resorcinol Monohydrate

5	Atom	x	y	z	U_{eq}
	C1	0.33884(11)	0.34881(15)	0.46048(9)	0.0200(3)
	C2	0.37848(11)	0.44298(16)	0.55910(10)	0.0218(3)
10	C3	0.34955(11)	0.62334(16)	0.55900(10)	0.0226(3)
	C4	0.28624(12)	0.70935(16)	0.46046(11)	0.0267(3)
	C5	0.24834(12)	0.61175(17)	0.36262(10)	0.0251(3)
	C6	0.27024(11)	0.42885(16)	0.35932(9)	0.0206(3)
	C7	0.22214(11)	0.31688(16)	0.25502(9)	0.0222(3)
15	C8	0.15127(14)	0.41590(19)	0.14728(10)	0.0323(3)
	C9	0.07751(14)	0.2711(2)	0.06620(11)	0.0334(3)
	C10	0.07740(13)	0.10516(19)	0.13677(11)	0.0312(3)
	C11	0.12575(13)	0.17259(18)	0.25632(10)	0.0307(3)
	O1	0.36575(9)	0.16912(11)	0.46057(7)	0.0265(2)
20	O3	0.38290(10)	0.71979(12)	0.65606(8)	0.0301(2)
	O12	0.48669(10)	0.52361(12)	0.84256(7)	0.0265(2)

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^0 tensor

25
24

Table III

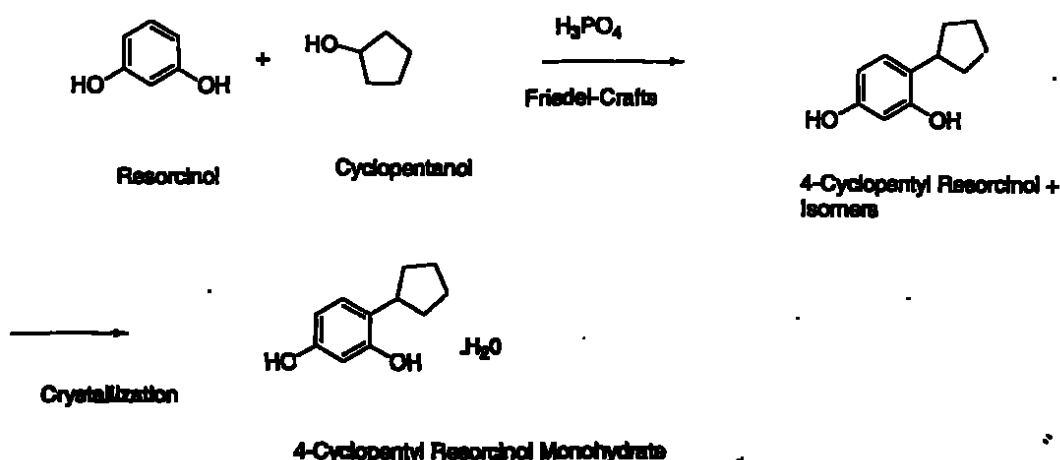
Hydrogen Atom Coordinates and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2$) for 4-Cyclopentyl Resorcinol Monohydrate

S Atom	x	y	z	U_{eq}
H2	0.4250	0.3848	0.6262	0.026
H4	0.2689	0.8335	0.4596	0.032
H5	0.2058	0.6721	0.2953	0.030
10 H7	0.2960	0.2557	0.2450	0.027
H8A	0.2110	0.4772	0.1183	0.039
H8B	0.0932	0.5056	0.1597	0.039
H9A	0.1187	0.2441	0.0114	0.040
H9B	-0.0096	0.3113	0.0263	0.040
15 H10A	-0.0086	0.0557	0.1177	0.037
H10B	0.1335	0.0116	0.1255	0.037
H11A	0.1662	0.0752	0.3083	0.037
H11B	0.0565	0.2239	0.2774	0.037
H1	0.4093(16)	0.140(2)	0.5238(14)	0.032
20 H3	0.4151(16)	0.654(2)	0.7117(14)	0.036
H12A	0.4323(15)	0.477(2)	0.8658(14)	0.032
H12B	0.5335(16)	0.440(2)	0.8378(13)	0.032

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized $U^{\dagger}$ tensor

C) Method of Preparation

Reaction Scheme I



5

4-Cyclopentyl resorcinol monohydrate, and its Form I polymorph, may be prepared by methods analogously known to those skilled in the art, which are depicted in Reaction Scheme I.

10 The initial step is the preparation of 4-cyclopentyl resorcinol. This may be accomplished as described in United States Patent No. 6,132,740, which is hereby incorporated by reference. A Friedel-Crafts reaction is carried out in which resorcinol is contacted with an excess of cyclopentanol, in the presence of a catalyst such as polyphosphoric acid, and the admixture is heated until the reaction is completed. The 4-cyclopentyl resorcinol may be recovered by
 15 extraction. Evaporation of the organic phase of the extract generates an admixture of 4-cyclopentyl resorcinol and its positional isomers.

In order to obtain the monohydrate of 4-cyclopentyl resorcinol, or its Form I polymorph, it is necessary to modify the isolation and recovery procedures described above. This may be
 20 accomplished by subjecting the anhydrate to a recrystallization, in the presence of sufficient water, using techniques analogous to those known in the art. The anhydrate is dissolved in the recrystallization solvent, cooled, and the desired monohydrate is allowed to precipitate from solution as the Form I polymorph. One suitable recrystallization solvent is an admixture of

water and toluene. The ratio of toluene to water can vary widely. The Form I polymorph may be isolated by filtration, or evaporation, as is known in the art.

It has been discovered that it is not necessary to carry out separate extractions and
5 recrystallizations. The Form I polymorph may be recovered directly by using an admixture of toluene and water as the extraction solvent. On cooling, the Form I polymorph crystallizes from solution. Likewise, other recrystallization solvents have also been utilized. The Form I polymorph has been produced from admixtures of ethanol/water, methanol/water, and isopropanol/water. The reader's attention is directed to Examples 1 to 3 where such
10 recrystallizations are described in greater detail.

D. Pharmacology and Dose

As noted above, United States Patent No. 6,132,740 describes the pharmacology of 4-cyclopentyl resorcinol. It is a tyrosinase inhibitor. It may be used to inhibit the production of
15 melanin by melanocytes (i.e. inhibition of melanogenesis). 4-Cyclopentyl resorcinol monohydrate, and its Form I polymorph, are also tyrosinase inhibitors (hereinafter the "compounds"). They may be used in the same manner described in the '740 patent to inhibit melanogenesis. Thus, the compounds may be used to lighten areas of the skin that are inappropriately pigmented.

20 Examples of such inappropriate pigmentation, include solar and simple lentigines (including age/liver spots), melasma/chloasma and postinflammatory hyperpigmentation. The compounds may also be used to reduce skin melanin content in non-pathological states so as to induce a lighter skin tone, as desired by the user, or to prevent melanin accumulation in skin that has been exposed to UV irradiation. They can also be used in combination with skin peeling
25 agents (including glycolic acid or trichloroacetic acid face peels) to lighten skin tone and prevent repigmentation.

The compounds may also be used in combination with sun screens (UVA or UVB blockers) to prevent repigmentation, to protect against sun or UV-induced skin darkening or to enhance their ability to reduce skin melanin and their skin bleaching action. The compounds
30 used in the present invention can also be used in combination with 4-hydroxyanisole. The compounds used in this invention can also be used in combination with ascorbic acid, its derivatives and ascorbic-acid based products (such as magnesium ascorbate) or other products

with an anti-oxidant mechanism (such as resveratrol) which accelerate or enhance their ability to reduce skin melanin and their skin bleaching action.

As a general guideline the compounds will be administered topically. They will be applied directly to the areas of the skin requiring depigmentation, or lightening. Topical formulations such as a creams, lotions, ointments, gels, etc. will be prepared which contain from about 0.1 to 10w/w% of the compounds. The compounds will then be applied to the affected areas from 1 to 4 times daily. If the compounds are administered systemically, then from about 0.1mg/kg to about 100mg/kg will be administered daily, optionally as divided doses.

10 E. Pharmaceutical Formulations

If desired, the compounds can be administered directly without any carrier. However, to ease administration, they will typically be formulated into pharmaceutical carriers. Likewise, they will most typically be formulated into dermatological, or cosmetic carriers. In this application the terms "dermatological carrier" and "cosmetic" carrier are being used interchangeably. They refer to formulations designed for administration directly to the skin or hair (i.e. topical formulations).

For oral administration, the compounds can be formulated into solid or liquid preparations such as capsules, pills, tablets, lozenges, melts, powders, suspensions, or emulsions. Solid unit dosage forms can be capsules of the ordinary gelatin type containing, for example, surfactants, lubricants and inert fillers such as lactose, sucrose, and cornstarch or they can be sustained release preparations.

In another embodiment, the compounds can be tableted with conventional tablet bases such as lactose, sucrose, and cornstarch in combination with binders, such as acacia, cornstarch, or gelatin, disintegrating agents such as potato starch or alginic acid, and a lubricant such as stearic acid or magnesium stearate. Liquid preparations are prepared by dissolving the active ingredient in an aqueous or non-aqueous pharmaceutically acceptable solvent, which may also contain suspending agents, sweetening agents, flavoring agents, and preservative agents as are known in the art.

For parenteral administration the compounds may be dissolved in a physiologically acceptable pharmaceutical carrier and administered as either a solution or a suspension. Illustrative of suitable pharmaceutical carriers are water, saline, dextrose solutions, fructose solutions, ethanol, or oils of animal, vegetative, or synthetic origin. The pharmaceutical carrier may also contain preservatives, buffers, etc., as are known in the art. When the compounds are

being administered intrathecally, they may also be dissolved in cerebrospinal fluid as is known in the art.

Typically however, the compounds will be incorporated into formulations suitable for topical administration. Any of the topical formulations known in the art may be used. Examples of such topical formulations include lotions, sprays, creams, ointments, salves, gels, etc. Actual methods for preparing topical formulations are known or apparent to those skilled in the art, and are described in detail in Remington's Pharmaceutical Sciences, 1990 (supra); and Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th ed., Williams & Wilkins (1995).

10 In a further embodiment, the formulations described above may be packaged for retail distribution (i.e., a kit or article of manufacture). The package will contain instructions advising the patient how to use the product in order to lighten their skin. Such instructions may be printed on the box, may be a separate leaflet or printed on the side of the container holding the formulation, etc.

15

F. Examples

The following examples are presented in order to further illustrate the invention. They should not be construed as limiting the invention in any manner.

EXAMPLE I

20 The following example describes one method for preparing 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate, as the Form I polymorph.

A round bottom flask equipped with stirrer bar was charged with resorcinol (150 g, 1.36 moles), cyclopentanol (125 ml, 1.38 moles) and phosphoric acid (85 % in water) 500 ml. The flask was fitted with a reflux condenser, purged with nitrogen and the mixture heated at 120°C (oil bath temperature) for 26 h. After this time, TLC analysis indicated that starting resorcinol was still present. Further cyclopentanol (25 ml, 0.28 moles) was added to the reaction mixture and heating continued for 2.5 hours. On cooling, the mixture was diluted with water (500 ml) and ethyl acetate (600 ml). The organic layer was separated, and the aqueous layer extracted with ethyl acetate (3 x 500 ml). The combined organic layers were neutralized by careful addition of 30 an excess of saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution, washed with brine (300 ml), dried (magnesium sulfate) and concentrated. The residue was dissolved in toluene (500 ml) and

water (20 ml, 1.11 moles, 0.8 eq) added. The solution was stirred for *ca.* 30 s and cooled in an ice/water batch with periodic stirring. After 4h the solid was filtered and left to air dry in a crystallizing dish for 16 h to give the Form I polymorph as colored crystals (118.22g).

Recrystallization in toluene afforded the Form I polymorph as white plates (93g, 35%). Found C, 5 67.44, H 8.22 %; $C_{11}H_{16}O_3$ requires C 67.32, H 8.22 %. IR Data (ν_{max}/cm^{-1}): 3199.2 br, 2963.8 s, 2863.5 s, 1624.2 m, 1604.7 s, 1528.3 s, 1457.3 s, 1395.3 s, 1349.7 w, 1287.4 m, 1265.2 s, 1228.0 s, 1179.4 m, 1166.9 m, 1108.1 s, 977.8 s, 826.5 s, 749.1 m, 723.9 m, 703.8 m and 627.9 m.

A X-ray powder diffraction pattern was generated with a sample of 4-cyclopentyl resorcinol 10 monohydrate produced as described above. The results of this testing are depicted in Figures I, II and Figure III (Lot #1).

EXAMPLE II

A single crystal of the Form I polymorph was obtained by recrystallization from 15 isopropanol and water. The structure of this single crystal of the Form I polymorph is reported in Table I above.

EXAMPLE III

20 The protocol below describes an alternative method for preparing 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate. Toluene and water are used as the extracting solvent.

To a N_2 purged pressure reactor is charged resorcinol (44.0g, 0.40 mol), cyclopentanol (44 mL, 0.49 mol) and 85% aqueous H_3PO_4 (55 mL, 0.80 mol). The slurry is heated to 95- 25 120°C for 6-18 hours. The pink reaction mixture is cooled to ~70°C and diluted with water (50 mL) and toluene (200 mL). The layers are allowed to separate at 60±5°C. The bottom orange aqueous layer is cut away. The remaining pink organic layer is extracted with 2x50 mL water at 60±5°C and then stirred with carbon (5 g) at 60±5°C for 1-2 hours. The slurry is filtered hot through Supercel, rinsing the cake with hot toluene (50 mL). The orange filtrate is diluted with 5 30 mL water and allowed to cool to ~30°C at which time the product crystallizes. The slurry is cooled to 0-5°C and the product collected, washed with cold toluene (40 mL) and pulled dry on the funnel to afford 41 g of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate as a white to pale pink solid

(≥98% area by HPLC). The material can be recrystallized if desired from hot toluene (5 mL/g) and carbon (10% by weight) filtering through Supercel and/or silica gel to the Form I polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol afford as a white solid (≥99.7% by HPLC).

The powdered X-ray diffraction pattern was determined for three (3) different lots of the Form I polymorph produced by the protocol described above. Figure III depicts this data (Lot #'s 2-4).

Example IV

The water content of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate, produced as in Example 1, was determined by Karl Fischer analysis. These analysis were conducted in the following manner:

i) Coulometric Karl Fischer (KF) Analysis

The analysis was performed using a Mettler Toledo DL39 Karl Fischer titrator. Approximately 15-20 mg of sample was placed in the KF titration vessel containing Hydranal – Coulomat AD and mixed for 10 seconds to ensure dissolution. The sample was then titrated by means of a generator electrode which produces iodine by electrochemical oxidation: $2 I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. Three replicates were obtained to ensure reproducibility.

ii) Volumetric Karl Fischer (KF) analysis for water determination

The analysis was performed using a Mettler Toledo DL38 Karl Fischer titrator. Approximately 10-20 mg of sample was placed in the KF titration vessel containing Hydranal methanol-dry and mixed for 10 seconds to ensure dissolution. The sample was then titrated with Hydranal Composite 5 to an appropriate endpoint. Two replicates were obtained to ensure reproducibility. The titrant was standardized with Hydranal Water Standard 10.0.

P
31

The following results were obtained:

Table II

Method	Run 1 %H ₂ O	Run 2 %H ₂ O	Run 3 %H ₂ O	Average %H ₂ O	Average No. mols. H ₂ O
Volumetric	8.95	9.04	-	9.00	1.08
Volumetric	9.22	9.80	-	9.51	1.15
Coulometric	8.12	8.21	8.58	8.30	0.99

5

The data in Table II demonstrates that Applicants have produced the monohydrate of 4-cyclopentyl resorcinol.

31
32

CLAIMS

What is claimed is:

1. 4-Cyclopentyl resorcinol monohydrate.
- 5 2. Form I polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate.
3. A crystalline polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate that exhibits a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak expressed in degrees 2 θ at approximately 8.1.
- 10 4. A crystalline polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate that exhibits a X-ray powder diffraction pattern having a characteristic peak expressed in degrees 2 θ at approximately 23.8.
- 15 5. A crystalline polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate that exhibits a X-ray powder diffraction pattern having characteristic peaks expressed in degrees 2 θ at approximately 8.1 and 23.8.
- 20 6. The crystalline polymorph according to claim 5 that exhibits a characteristic peak expressed in degrees 2 θ at approximately 16.2.
7. The crystalline polymorph according to claim 5 which exhibits at least one peak expressed in degrees 2 θ at approximately 20.0 and 25.8.
- 25 8. The crystalline polymorph according to claim 5 which exhibits at least one peak expressed in degrees 2 θ at approximately 13.9, 14.3, 18.4, 19.3, 20.0, 21.3, 25.8 or 26.5.
- 30 9. The crystalline polymorph of claim 2, which exhibits a X-ray powder diffraction pattern substantially similar to that depicted in Figure I.

32
33

10. A crystalline polymorph of 4-cyclopentyl resorcinol monohydrate that exhibits a single crystal X-ray crystallographic analysis at 160 K with crystal unit cell parameters that are equal to the following:

5

Table I

Space Group and Unit Cell Parameters for Form I Polymorph

	Form	I
	Crystal system	monoclinic
10	Space group	$P2_1/c$
	Cell Dimensions	
	$a(\text{\AA})$	11.313 ± 0.001
15	$b(\text{\AA})$	7.495 ± 0.001
	$c(\text{\AA})$	12.881 ± 0.001
	$\beta(^{\circ})$	110.00 ± 0.01
	Volume($\text{\AA}^3$)	987 ± 1
	Z(Molecules/unit cell)	4
20	Density (g/cm^3)	1.27 g/cm^3
	Temperature	160 K

11. Use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for reducing pigmentation.

25

12. A pharmaceutical formulation comprising an effective amount of a compound according to any one of claims 1-10 or 11 in admixture with at least one pharmaceutically acceptable carrier.

30

FIGURE I - Experimental XRPD pattern of Form I, 2 5-40 °2θ

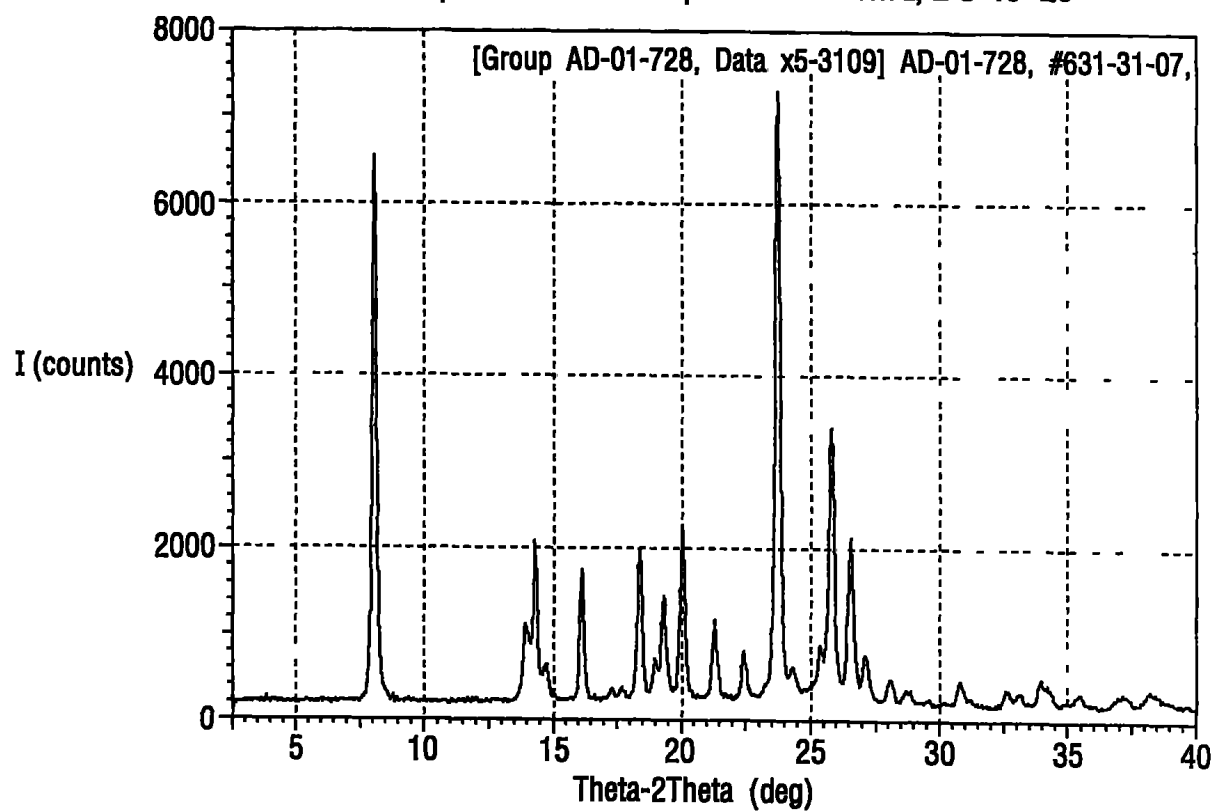
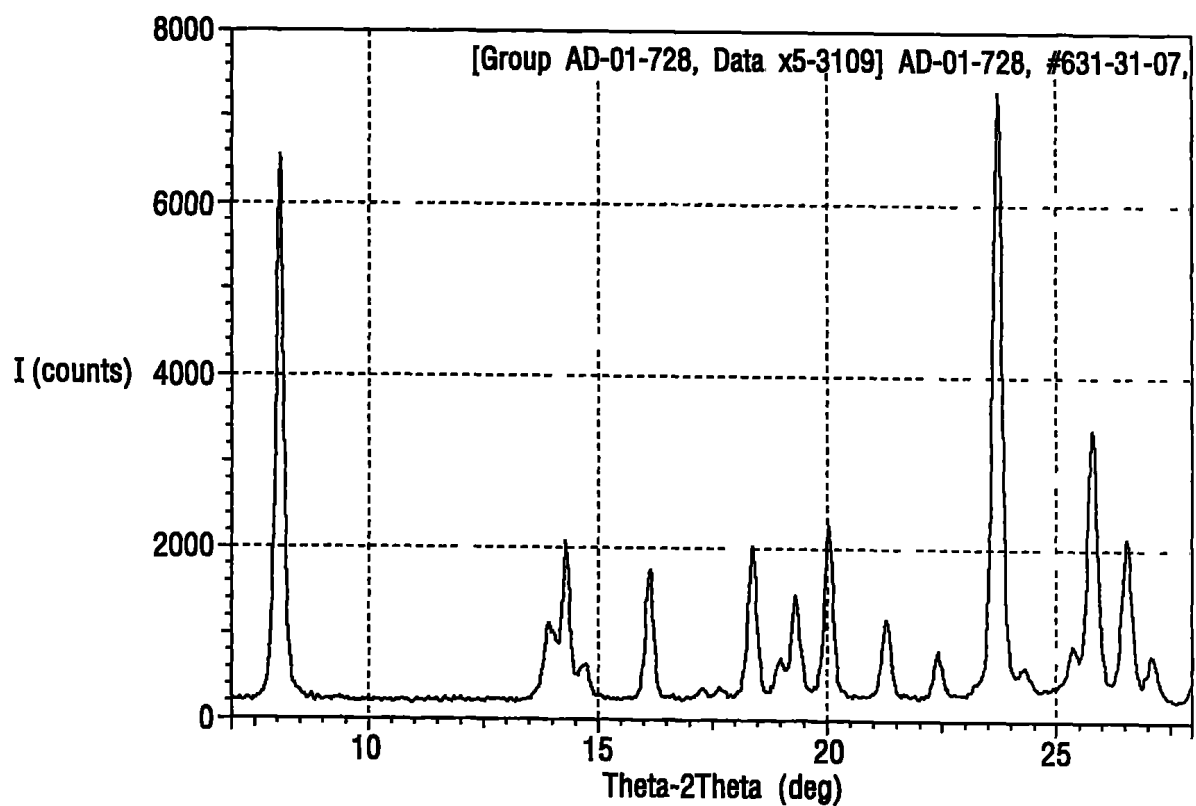
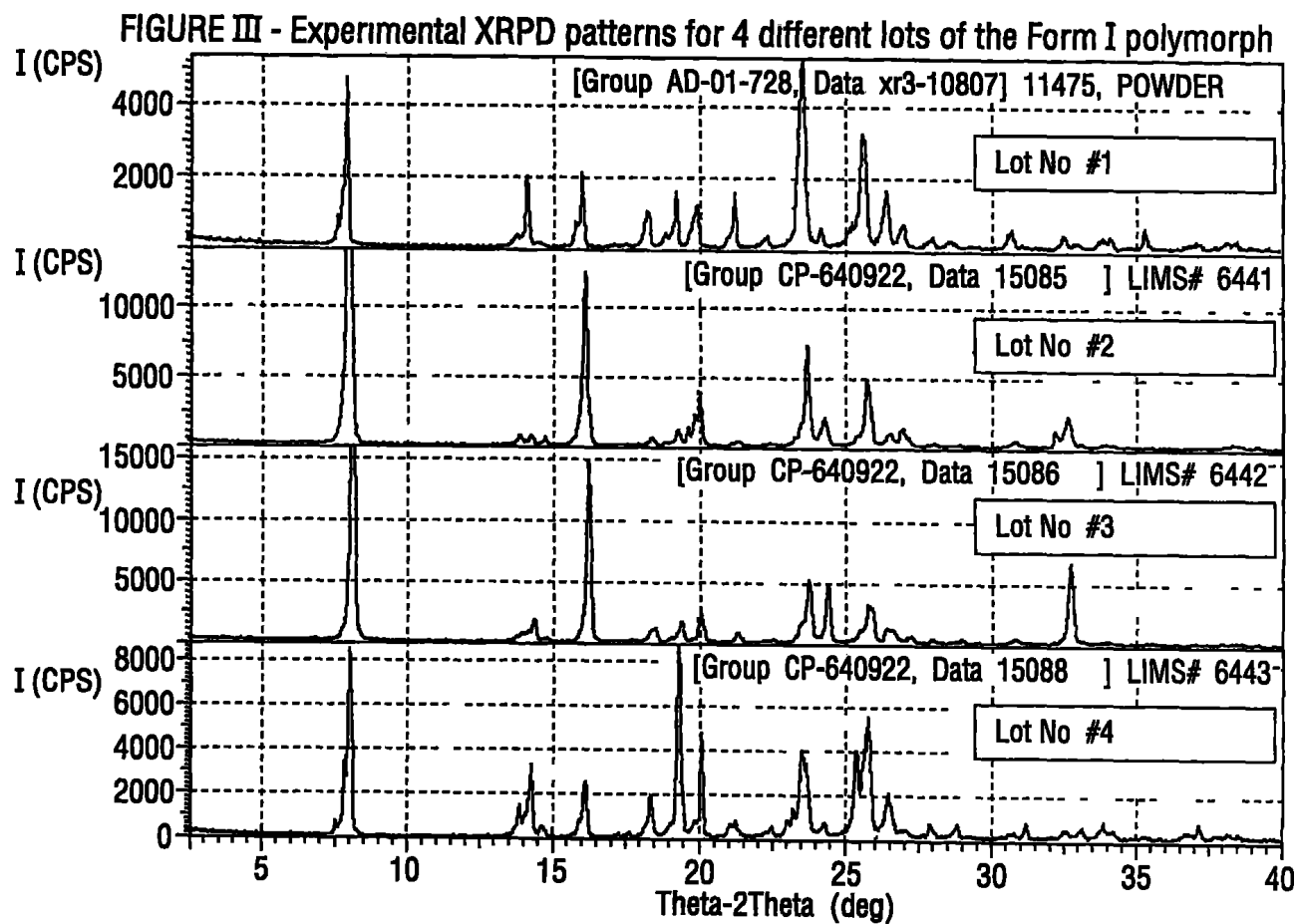


FIGURE II - Experimental XRPD pattern of Form I, 7-28 °2θ





3/3

26
37

AGENTES DE DESPIGMENTACIÓN

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se dirige a monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol y su polimorfo de Forma I.

5

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

En los seres humanos, el color de la piel surge de una serie compleja de procesos celulares que se llevan a cabo dentro de un grupo de células conocidas como melanocitos. Los melanocitos están situados en la parte inferior de la epidermis y su función es sintetizar un pigmento, la melanina, que protege al cuerpo de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta.

El mecanismo por el que se forma la pigmentación de la piel, la melanogénesis, implica las siguientes etapas principales: Tirosina → L-Dopa → Dopaquinona Dopacromo → Melanina. Las dos primeras reacciones en esta serie son catalizadas por la enzima tirosinasa. La actividad de tirosinasa está promovida por la acción de hormona estimulante de melanocitos α y rayos UV.

Típicamente, la melanogénesis conduce a un tono de piel más oscuro (es decir, un bronceado). Sin embargo, la melanogénesis también puede conducir a patrones de pigmentación no deseables. Ejemplos de tal pigmentación no deseable incluyen manchas de vejez, manchas hepáticas, melasma, hiperpigmentación, etc. Esto ha conducido a investigar para encontrar compuestos que inhiban la melanogénesis. Uno de los objetivos de esta investigación es la tirosinasa, la enzima que cataliza las etapas iniciales en la generación de melanina.

La Patente de EE.UU. 6.132.740 describe una clase de inhibidores de tirosinasa. Estos compuestos son 4-cicloalquilresorcinoles. Un compuesto descrito en la patente '740 es el 4-ciclopentilresorcinol. El Ejemplo 2 de la patente '740 ilustra la preparación de 4-ciclopentilresorcinol. La síntesis descrita en el Ejemplo 2 puede conducir a la producción de un aceite. Aunque este

3230

aceite es un inhibidor de tirosinasa potente, puede no producirse fácilmente en las cantidades requeridas para soportar el desarrollo clínico.

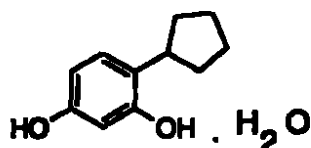
La síntesis del ejemplo 2 genera cantidades sustanciales de diversos isómeros posicionales de 4-ciclopentilresorcinol. Ejemplos de tales isómeros incluyen 2-ciclopentilresorcinol, 4,6-diciclopentilresorcinol, 2,4-diciclopentilresorcinol, etc. Es difícil separar el 4-ciclopentilresorcinol de sus isómeros posicionales, especialmente cuando todos los compuestos están presentes como aceites. Así, existe una necesidad en la técnica de formas sólidas de 4-ciclopentilresorcinol que puedan producirse más fácilmente que el anhidrato de la especialidad anterior.

15

SUMARIO DE LA INVENCION

De acuerdo con la presente invención, se ha descubierto una nueva forma sólida de 4-ciclopentilresorcinol. La forma sólida es monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol. El monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol puede estar representado por la siguiente fórmula:

20



Fórmula 1

Un aspecto adicional de la presente invención se dirige a un polimorfo cristalino específico de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol. Este polimorfo se denomina el polimorfo de Forma I. Tiene un patrón de difracción de rayos X del polvo característico que se describe posteriormente (XRPD). La estructura de un monocristal del polimorfo de Forma I también se ha determinado y se presenta posteriormente.

30

El monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, y su polimorfo de Forma I, puede usarse para aclarar la piel (es decir, un agente de despigmentación). En una realización más específica, el compuesto se incorpora en una forma de dosificación

30
31

- 3 -

tópica, que el paciente puede aplicar directamente al área de la piel que requiere aclarado.

En una realización adicional, la invención se dirige a un artículo de fabricación que contiene el monohidrato, o su
5 polimorfo de Forma I, envasado para la distribución comercial, en asociación con instrucciones que advierten al consumidor de cómo usar el producto para aclarar la piel.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

10 La Figura 1 representa el patrón de difracción del polvo de rayos X para el polimorfo de Forma I, sobre una escala de $2,5^{\circ}2\theta$ a $40^{\circ}2\theta$.

La Figura 2 muestra el patrón de difracción del polvo de rayos X para el polimorfo de Forma I representado sobre una
15 escala condensada de $7^{\circ}2\theta$ a $28^{\circ}2\theta$.

La Figura 3 muestra la difracción del polvo de rayos X de cuatro lotes diferentes del polimorfo de Forma I.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 A. Métodos de Caracterización

1) Difracción del Polvo de Rayos X Experimental

Los análisis de difracción del polvo de rayos X (XPRD) representados en la Figura 3 para los lotes número 2, 3 y 4 se llevaron a cabo utilizando un difractómetro del polvo de
25 rayos X Shimadzu XRD-6000 usando radiación K_{α} de Cu. El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino. El voltaje y el amperaje del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las ranuras de divergencia y dispersión se fijaron a 1° y la ranura receptora se fijó a 0,15 mm. La radiación difractada se detectó mediante un detector de centelleo de NaI. Se usó una exploración continua theta-dos theta
30 a $3^{\circ}/\text{minuto}$ (etapa de $0,4 \text{ s}/0,02^{\circ}$) de $2,5$ a $40^{\circ} 2\theta$. Se analizó un patrón de silicio para verificar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron y se analizaron usando
35 software Shimadzu XRD-6000 v. 4.1. Las muestras se prepararon para el análisis poniéndolas en un receptor de muestra de si-

licio y nivelando con un portaobjetos de vidrio con escarcha.

El análisis de difracción del polvo de rayos X (XPRD) representado en las Figuras 1, 2 y la Figura 3 (lote N° 1) se llevó a cabo usando un difractómetro Inel XRG-3000 equipado con un detector sensible a la posición curvada, usando radiación K_α de Cu. Los datos se recogieron en tiempo real a lo largo de un intervalo 2θ de 120° a una resolución de $0,03^\circ$. El voltaje y el amperaje del tubo eran 40 kV y 30 mA, respectivamente. La muestra se cargó en un receptor de aluminio con una inserción de silicio y se analizó. Un patrón de silicio se analizó cada día para verificar la alineación del instrumento. Los datos se recogieron usando software INEL Winplot v. 3.11 y se analizaron usando software Shimadzu XRD-6000 v. 4.1.

Como es fácilmente evidente para un experto en la especialidad, los resultados de cualquier difracción del polvo de rayos X pueden variar. Esta variación puede deberse a la preparación de la muestra de prueba, el modelo particular de difractómetro de rayos X usado, la técnica del operador, etc. El término "aproximadamente", si se usa para definir una posición de un pico característico en un patrón de difracción del polvo de rayos X, se define como el valor 2θ indicado $\pm 0,2^\circ 2\theta$.

2) Determinación de la Estructura de un Monocristal por Rayos X

Un monocristal de Forma I se montó en una orientación aleatoria. El examen preliminar y la recogida de datos se realizaron con radiación K_α de Mo sobre un difractómetro Bruker SAMRT IK CCD, disponible de Bruker AXS, Inc., Madison, WI. Las constantes de la celdilla y una matriz de orientación para la recogida de datos se obtuvieron del refinamiento por mínimos cuadrados usando los ángulos de regulación de 6145 reflexiones en el intervalo $3^\circ < \theta < 28^\circ$. La estructura se resolvió mediante métodos directos. La estructura se refinó mediante mínimos cuadrados de la matriz completa sobre F^2 . La estruc-

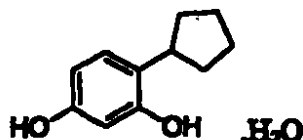
40
41

- 5 -

tura cristalina se determinó a 160 K, se resolvió en el grupo espacial $P2_1/c$ y se refinó hasta un R final de 0,04 ($F^2 > 2\sigma$).

B) Monohidrato de 4-Ciclopentilresorcinol

5 Según se apunta previamente, se ha descubierto una nueva forma de 4-ciclopentilresorcinol. Esta nueva forma es el monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol. Esta sustancia puede representarse mediante la siguiente fórmula:



10 El término "monohidrato" se usa típicamente para describir una sustancia en la que una molécula de agua se asocia con una molécula de un compuesto dado (es decir, una relación molar 1:1). Según se usa en esta solicitud, no debe considerarse que el término "monohidrato" tenga tal significado limitado.
15 mitado. Los inventores han descubierto que la relación molar de agua a 4-ciclopentilresorcinol puede variar. Según se usa en esta solicitud, el término "monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol" se refiere a una sustancia que contiene de aproximadamente 0,7 moles de agua a aproximadamente 1,4
20 moles de agua para cada mol de 4-ciclopentilresorcinol. En una realización más específica, el monohidrato tiene de aproximadamente 0,8 a aproximadamente 1,2 moles de agua para cada mol de 4-ciclopentilresorcinol. En una realización más específica, el monohidrato tiene aproximadamente 0,9 a aproximadamente
25 damente 1,2 moles de agua para cada mol de 4-ciclopentilresorcinol.

Esta nueva forma posee un número de ventajas sobre la forma de la técnica anterior. Una de las principales ventajas es la simplicidad de separar el 4-ciclopentilresorcinol de
30 los isómeros posicionales descritos anteriormente, tales como 2-ciclopentilresorcinol, 4,6-diciclopentilresorcinol, 2,4-diciclopentilresorcinol. La atención del lector se dirige a los Ejemplos 1-3, donde se demuestra esta recuperación sim-

H₂

plificada. El hidrato de 4-ciclopentilresorcinol cristalizará en la mezcla de reacción. Puede separarse de los isómeros posicionales mediante filtración, en lugar de mediante destilación o cromatografía en columna, como era requerido por la forma de la técnica anterior.

C) Polimorfo de Forma I de 4-Ciclopentilresorcinol

El monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol puede existir como un polimorfo cristalino. Se ha identificado hasta la fecha un polimorfo cristalino. Por simplicidad, se denominará el "polimorfo de Forma I" posteriormente aquí.

El polimorfo de Forma I puede identificarse por su patrón de difracción del polvo de rayos X característico. Una revisión de las Figuras I-III muestra que el polimorfo de Forma I exhibe tres picos característicos. Un pico característico es uno que tiene una intensidad relativa significativa en el patrón de XPRD en polvo.

Uno se presenta a aproximadamente 8,1 grados 2θ . Un segundo se presenta a aproximadamente 23,8 grados 2θ . Un tercer pico se presenta a aproximadamente 16,2 grados 2θ . Cualquiera de estos picos solo, o en combinación, puede usarse para identificar el polimorfo de Forma I.

Además de estos picos característicos, una revisión de las Figuras I-III muestra que también se han identificado otros picos secundarios. La intensidad de estos picos adicionales varía con la orientación particular de la muestra de polimorfo. Estos picos adicionales pueden usarse para confirmar la presencia del polimorfo de Forma I, pero su ausencia no debe usarse para determinar que el material particular no sea el polimorfo de Forma I. Estos picos secundarios incluyen: 13,9, 14,3, 18,4, 19,3, 20,1, 21,2, 25,8 y 26,54 (expresados en grados 2θ , $\pm 0,2^\circ 2\theta$).

También se determinó la estructura de un cristal simple del polimorfo de Forma I. Los parámetros de la celdilla unitaria se muestran posteriormente en la Tabla I. La Tabla II representa las coordenadas atómicas y los parámetros de des-

H₂O₃

plazamiento isotrópico. La Tabla III representa las coordenadas de los átomos de hidrógeno y los parámetros de desplazamiento isotrópico.

5

Tabla I
Grupo Espacial y Parámetros de la Celdilla Unitaria
para el Polimorfo de Forma I

Forma	I
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c

Dimensiones de la celdilla	
a(Å)	11,,313 ± 0,001
b(Å)	7,495 ± 0,001
c(Å)	12,881 ± 0,001
β(°)	110,00 ± 0,01
Volumen(Å ³)	987 ± 1
Z(Moléculas/celdilla unitaria)	4
Densidad (g/cm ³)	1,27 g/cm ³
Temperatura	160 K

10

15

20

113
41

Tabla II

Coordenadas Atómicas y Parámetros de Desplazamiento Isotrópico ($\text{\AA}^2$) para Monohidrato de 4-Ciclopentilresorcinol

Átomo	x	y	z	U_{eq}
C1	0,33884(11)	0,34881(15)	0,46048(9)	0,0200(3)
C2	0,37848(11)	0,44298(16)	0,55910(10)	0,0218(3)
C3	0,34955(11)	0,62334(16)	0,55900(10)	0,0226(3)
C4	0,28624(12)	0,70935(16)	0,46046(11)	0,0267(3)
C5	0,24834(12)	0,61175(17)	0,36262(10)	0,0251(3)
C6	0,27024(11)	0,42885(16)	0,35932(9)	0,0206(3)
C7	0,22214(11)	0,31688(16)	0,25502(9)	0,0222(3)
C8	0,15127(14)	0,41590(19)	0,14728(10)	0,0323(3)
C9	0,07751(14)	0,2711(2)	0,06620(11)	0,0334(3)
C10	0,07740(13)	0,10516(19)	0,13677(11)	0,0312(3)
C11	0,12575(13)	0,17259(18)	0,25632(10)	0,0307(3)
O1	0,36575(9)	0,16912(11)	0,46057(7)	0,0265(2)
O3	0,38290(10)	0,71979(12)	0,65606(8)	0,0301(2)
O12	0,48669(10)	0,52361(12)	0,84256(7)	0,0265(2)

5 U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogonalizado

10

15

20

45
JH

Tabla III
Coordenadas de los Átomos de Hidrógeno y Parámetros del
Desplazamiento Isotrópico ($\text{\AA}^2$) para Monohidrato de 4-
Ciclopentilresorcinol

Átomo	x	y	z	U_{eq}
H2	0,4250	0,3848	0,6262	0,026
H4	0,2689	0,8335	0,4596	0,032
H5	0,2058	0,6721	0,2953	0,030
H7	0,2960	0,2557	0,2450	0,027
H8A	0,2110	0,4772	0,1183	0,039
H8B	0,0932	0,5056	0,1597	0,039
H9A	0,1187	0,2441	0,0114	0,040
H9B	-0,0096	0,3113	0,0263	0,040
H10A	-0,0086	0,0557	0,1177	0,037
H10B	0,1335	0,0116	0,1255	0,037
H11A	0,1662	0,0752	0,3083	0,037
H11B	0,0565	0,2239	0,2774	0,037
H1	0,4093(16)	0,140(2)	0,5238(14)	0,032
H3	0,4151(16)	0,654(2)	0,7117(14)	0,036
H12A	0,4323(15)	0,477(2)	0,8658(14)	0,032
H12B	0,5335(16)	0,440(2)	0,8378(13)	0,032

5

U_{eq} se define como un tercio de la traza del tensor U^{ij} ortogo-
nalizado

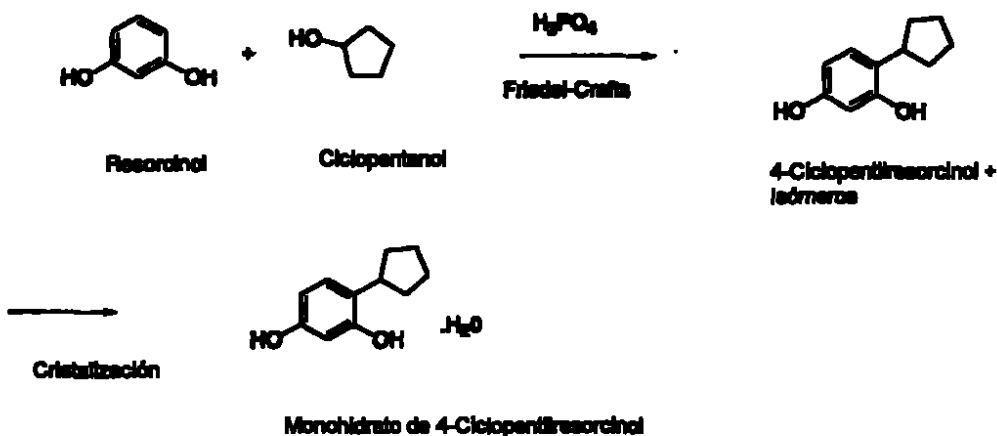
10

15

HS
46

C) Método de Preparación

Esquema de Reacción I



El monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, y su polimorfo de Forma I, puede prepararse mediante métodos análogamente conocidos por los expertos en la especialidad, que se representan en el Esquema de Reacción I.

La etapa inicial es la preparación de 4-ciclopentilresorcinol. Esto puede efectuarse como se describe en la Patente de Estados Unidos 6.132.740, que se incorpora aquí mediante referencia. Se lleva a cabo una reacción de Friedel-Craft en la que el resorcinol se pone en contacto con un exceso de ciclopentanol, en presencia de un catalizador tal como ácido polifosfórico, y la mezcla se calienta hasta que la reacción se completa. El 4-ciclopentilresorcinol puede recuperarse mediante extracción. La evaporación de la fase orgánica del extracto genera una mezcla de 4-ciclopentilresorcinol y sus isómeros posicionales.

Para obtener el monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, o su polimorfo de Forma I, es necesario modificar los procedimientos de aislamiento y recuperación descritos anteriormente. Esto puede efectuarse sometiendo el anhidrato a una recristalización, en presencia de suficiente agua, usando técnicas análogas a las conocidas en la especialidad. El anhidrato se disuelve en el disolvente de recristalización, se enfría y el monohidrato deseado se deja precipitar en la solución como el polimorfo de Forma I. Un disolvente de recris-

Hb 47

talización adecuado es una mezcla de agua y tolueno. La relación de tolueno a agua puede variar ampliamente. El polimorfo de Forma I puede aislarse mediante filtración o evaporación, como se sabe en la industria.

5 Se ha descubierto que no es necesario llevar a cabo extracciones y recristalizaciones separadas. El polimorfo de Forma I puede recuperarse directamente al usar una mezcla de tolueno y agua como el disolvente de extracción. Al enfriar, el polimorfo de Forma I cristaliza en solución. Asimismo,
10 también pueden utilizarse otros disolventes de recristalización. El polimorfo de Forma I se ha producido a partir de mezclas de etanol/agua, metanol/agua e isopropanol/agua. La atención del lector se dirige a los Ejemplos 1 a 3 en los que tales recristalizaciones se describen con más detalle.

15

D. Farmacología y Dosis

Según se apunta previamente, la Patente de Estados Unidos 6.132.740 describe la farmacología del 4-ciclopentilresorcinol. Es un inhibidor de tirosinasa. Puede
20 usarse para inhibir la producción de melanina por melanocitos (es decir, la inhibición de la melanogénesis). El monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, y su polimorfo de Forma I, también son inhibidores de tirosinasa (posteriormente aquí los "compuestos"). Pueden usarse de la misma manera descrita en
25 la patente '740 para inhibir la melanogénesis. Así, los compuestos pueden usarse para aclarar áreas de la piel que están pigmentadas inapropiadamente.

Ejemplos de tal pigmentación inapropiada incluyen lentigos solar y simple (incluyendo manchas de vejez/hepáticas),
30 melasma/cloasma e hiperpigmentación postinflamatoria. Los compuestos también pueden usarse para reducir el contenido de melanina de la piel en estados no patológicos a fin de inducir un tono de piel más claro, según se desee por el usuario, o para evitar la acumulación de melanina en piel que se ha
35 expuesto a irradiación UV. También pueden usarse en combinación con agentes de descamación de la piel (incluyendo desca-

H748

madores de la piel de ácido glicólico o ácido tricloroacético) para aclarar el tono de la piel y prevenir la repigmentación.

Los compuestos también pueden usarse en combinación con
5 protectores solares (bloqueadores de UVA o UVB) para prevenir la repigmentación, para proteger contra el oscurecimiento de la piel inducido por sol o radiación UV o para mejorar su capacidad para reducir la melanina de la piel y su acción blanqueadora de la piel. Los compuestos usados en la presente invención también pueden usarse en combinación con 4-
10 hidroxianisol. Los compuestos usados en esta invención también pueden usarse en combinación con ácido ascórbico, sus derivados y productos basados en ácido ascórbico (tales como ascorbato magnésico) u otros productos con un mecanismo anti-
15 oxidante (tales como resveratrol) que aceleran o mejoran su capacidad para reducir la melanina de la piel y su acción blanqueadora de la piel.

Como una guía general, los compuestos se administrarán tópicamente. Se aplicarán directamente a las áreas de la piel
20 que requieren despigmentación o aclaramiento. Se prepararán formulaciones tópicas, tales como cremas, lociones, pomadas, geles, etc., que contienen de aproximadamente 0,1 a 10% p/p de los compuestos. Los compuestos se aplicarán a continuación a las áreas afectadas de 1 a 4 veces al día. Si los compuestos se administran sistémicamente, entonces se administrarán
25 diariamente de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, opcionalmente como dosis divididas.

E. Formulaciones Farmacéuticas

30 Si se desea, los compuestos pueden administrarse directamente sin ningún portador. Sin embargo, para facilitar la administración, se formularán típicamente como portadores farmacéuticos. Asimismo, lo más típicamente, se formularán en portadores dermatológicos o cosméticos. En esta solicitud,
35 los términos "portador dermatológico" y portador "cosmético" se están usando intercambiabilmente. Se refieren a formula-

18 49

ciones diseñadas para la administración directamente a la piel o el cabello (es decir, formulaciones tópicas).

Para la administración oral, los compuestos pueden formularse como preparaciones sólidas o líquidas tales como cápsulas, píldoras, tabletas, grageas, masas fundidas, polvos, suspensiones o emulsiones. Las formas de dosificación unitarias sólidas pueden ser cápsulas del tipo de gelatina normal que contiene, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes y cargas inertes tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz, o pueden ser preparaciones de liberación sostenida.

En otra realización, los compuestos pueden formarse como tabletas con bases para tabletas convencionales tales como lactosa, sacarosa y almidón de maíz en combinación con aglutinantes, tales como goma arábiga, almidón de maíz o gelatina, agentes desintegrantes tales como almidón de patata o ácido algínico y un lubricante tal como ácido esteárico o estearato magnésico. Las preparaciones líquidas se preparan al disolver el ingrediente activo en un disolvente farmacéuticamente aceptable acuoso o no acuoso, que también puede contener agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes saborizantes y agentes conservantes que son conocidos en la industria.

Para la administración parenteral, los compuestos pueden disolverse en un portador farmacéutico fisiológicamente aceptable y administrarse como una solución o una suspensión. Ilustrativos de portadores farmacéuticos adecuados son agua, solución salina, soluciones de dextrosa, soluciones de fructosa, etanol o aceites de origen animal, vegetal o sintético. El portador farmacéutico también puede contener conservantes, tampones, etc., como es conocido en la especialidad. Cuando los compuestos se están administrando intratecalmente, también pueden disolverse en fluido cerebroespinal como es conocido en la especialidad.

Sin embargo, típicamente, los compuestos se incorporarán en formulaciones adecuadas para la administración tópica. Puede usarse cualquiera de las formulaciones tópicas conoci-

2459

das en la especialidad. Ejemplos de tales formulaciones tópi-
cas incluyen lociones, aerosoles, cremas, pomadas, bálsamos,
geles, etc. Los métodos reales para preparar formulaciones
tópicas son conocidos o evidentes para los expertos en la es-
5 pecialidad y se describen con detalle en Remington's Pharma-
ceutical Sciences, 1990 (anteriormente); y Pharmaceutical Do-
sage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª ed., Williams & Wil-
kins (1995).

En una realización adicional, las formulaciones descri-
10 tas anteriormente pueden envasarse para la distribución co-
mercial (es decir, un estuche o artículo de fabricación). El
envase contendrá instrucciones que advierten al paciente de
cómo usar el producto para aclarar su piel. Tales instruccio-
nes pueden estar impresas sobre la caja, pueden ser un folle-
15 to separado o estar impresas sobre la cara del recipiente que
contiene la formulación, etc.

F. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar adi-
20 cionalmente la invención. No deben considerarse limitativos
de la invención de ninguna manera.

EJEMPLO 1

El siguiente ejemplo describe un método para preparar
25 monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, como el polimorfo de
Forma I.

Un matraz de fondo redondo equipado con una barra agita-
dora se cargó con resorcinol (150 g, 1,36 moles), ciclopenta-
nol (125 ml, 1,38 moles) y 500 ml de ácido fosfórico (85% en
30 agua). El matraz se equipó con un condensador de reflujo, se
purgó con nitrógeno y la mezcla se calentó a 120°C (tempera-
tura del baño de aceite) durante 26 h. Después de este tiem-
po, el análisis por TLC indicaba que todavía estaba presente
resorcinol de partida. Se añadió ciclopentanol adicional (25
35 ml, 0,28 moles) a la mezcla de reacción y el calentamiento
continuó durante 2,5 horas. Al enfriar, la mezcla se diluyó

8051

con agua (500 ml) y acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se neutralizaron mediante la adición cuidadosa de un exceso de solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico, se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron (sulfato magnésico) y se concentraron. El residuo se disolvió en tolueno (500 ml) y se añadió agua (20 ml, 1,11 moles, 0,8 eq.). La solución se agitó durante alrededor de 30 s y se enfrió en un baño de hielo/agua con agitación periódica. Después de 4 h, el sólido se filtró y se dejó secar al aire en un plato de cristalización durante 16 h para dar el polimorfo de Forma I como cristales coloreados (118,22 g). La recrystalización en tolueno proporcionaba el polimorfo de Forma I como placas blancas (93 g, 35%). Encontrado C, 67,44, H 8,22%; $C_{11}H_{16}O_3$ requiere C 67,32, H 8,22%. Datos de IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3199,2 ancho, 2963,8 s, 2863,5, 1624,2 m, 1604,7 s, 1528,3 s, 1457,3 s, 1395,3 s, 1349,7 w, 1287,4 m, 1265,2 s, 1228,0 s, 1179,4 m, 1166,9 m, 1108,1 s, 977,8 s, 826,5 s, 749,1 m, 723,9 m, 703,8 m y 627,9 m.

Se generó un patrón de difracción del polvo de rayos X con una muestra de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol reducida como se describe anteriormente. Los resultados de esta prueba se representan en las Figuras I, II y la Figura III (Lote N° 1).

EJEMPLO II

Se obtuvo un monocristal del polimorfo de Forma I mediante recrystalización en isopropanol y agua. La estructura de este monocristal del polimorfo de Forma I se representa en la Tabla I anterior.

EJEMPLO III

El procedimiento siguiente describe un método alternativo para preparar monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol. Se usan tolueno y agua como el disolvente de extracción.

St
52

- 16 -

A un reactor de presión purgado con N₂ se cargan resorcinol (44,0 g, 0,40 moles), ciclopentanol (44 ml, 0,49 moles) y H₃PO₄ acuoso al 85% (55 ml, 0,80 moles). La suspensión se calienta hasta 95-120°C durante 6-18 horas. La mezcla de reacción rosa se enfría hasta ~70°C y se diluye con agua (50 ml) y tolueno (200 ml). Las capas se dejan separar a 60 ± 5°C. La capa acuosa naranja de fondo se separa. La capa orgánica rosa restante se extrae con 2 x 50 ml de agua a 60 ± 5°C y a continuación se agita con carbono (5 g) a 60 ± 5°C durante 1-2 horas. La suspensión se filtra en caliente a través de Supercel, enjuagando la torta con tolueno caliente (50 ml). El filtrado naranja se diluye con 5 ml de agua y se deja enfriar hasta ~30°C en cuyo momento el producto cristaliza. La suspensión se enfría hasta 0-5°C y el producto se recoge, se lava con tolueno frío (40 ml) y se seca sobre el embudo para proporcionar 41 g de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol como un sólido de blanco a rosa claro (>98% del área mediante HPLC). El material puede recrystalizarse si se desea en tolueno caliente (5 ml/g) y carbono (10% en peso) filtrando a través de Supercel y/o gel de sílice hasta el polimorfo de Forma I de 4-ciclopentilresorcinol producido como un sólido blanco (>99,7% mediante HPLC).

El patrón de difracción de rayos X en polvo se determinó para tres (3) lotes diferentes del polimorfo de Forma I mediante el procedimiento descrito anteriormente. La Figura III representa estos datos (Lotes N° 2-4).

EJEMPLO IV

El contenido de agua de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, producido como en el Ejemplo 1, se determinó mediante análisis de Karl Fischer. Se efectuaron tres análisis de la siguiente manera:

i) Análisis de Karl Fischer (KF) Culombimétrico

El análisis se realizó usando un valorador Mettler Toledo DL39 Karl Fischer. Se pusieron aproximadamente 15-20 mg de muestra en el recipiente de valoración de KF que contenía Hy-

5253

dranal - Coulomat AD y se mezclaron durante 10 segundos para asegurar la disolución. La muestra se valoró a continuación por medio de un electrodo generador que produce yodo mediante oxidación electroquímica: $2 I^- \Rightarrow I_2 + 2e^-$. Se obtuvieron tres
5 réplicas para asegurar la reproducibilidad.

ii) Análisis de Karl Fischer (KF) volumétrico para la determinación de agua. El análisis se realizó usando un valorador Mettler Toledo DL38 Karl Fischer. Se pusieron aproximadamente 10-20 mg de muestra en el recipiente de valoración de
10 KF que contenía metanol seco Hydranal y se mezclaron durante 10 segundos para asegurar la disolución. La muestra se valoró a continuación con Hydranal Composite 5 hasta un punto final apropiado. Se obtuvieron dos réplicas para asegurar la reproducibilidad. El valorador se normalizó con Hydranal Water
15 Standard 10.0.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla II

Método	Prueba 1 % de H ₂ O	Prueba 2 % de H ₂ O	Prueba 3 % de H ₂ O	% de H ₂ O medio	N° de moles de H ₂ O medio
Volumétrico	8,95	9,04	-	9,00	1,08
Volumétrico	9,22	9,80	-	9,51	1,15
Culombimétrico	8,12	8,21	8,58	8,30	0,99

Los datos de la Tabla II demuestran que los solicitantes
20 han producido el monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol.

5754

REIVINDICACIONES

1. Monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol.
2. Polimorfo de Forma I de monohidrato de ciclopentilresorcinol.
- 5 3. Un polimorfo cristalino de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol que exhibe un patrón de difracción del polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en grados 2θ a aproximadamente 8,1.
4. Un polimorfo cristalino de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol que exhibe un patrón de difracción del
10 polvo de rayos X que tiene un pico característico expresado en grados 2θ a aproximadamente 23,8.
5. Un polimorfo cristalino de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol que exhibe un patrón de difracción del
15 polvo de rayos X que tiene picos característicos expresados en grados 2θ a aproximadamente 8,1 y 23,8.
6. El polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, que exhibe un pico característico expresado en grados 2θ a aproximadamente 16,2.
- 20 7. El polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, que exhibe al menos un pico expresado en grados 2θ a aproximadamente 20,0 y 25,8.
8. El polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 5, que exhibe al menos un pico expresado en grados 2θ a
25 aproximadamente 13,9, 14,3, 18,4, 19,3, 20,0, 21,3, 25,8 ó 26,5.
9. El polimorfo cristalino de acuerdo con la reivindicación 2, que exhibe un patrón de difracción del polvo de rayos X sustancialmente similar al representado en la Figura I.
- 30 10. Un polimorfo cristalino de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol que exhibe un análisis cristalográfico de rayos X del monocristal a 160 K con parámetros de la celda unitaria cristalina que son iguales a los siguientes:

50/55

Tabla I
Grupo Espacial y Parámetros de la Celdilla Unitaria
para el Polimorfo de Forma I

Forma	I
Sistema cristalino	monoclínico
Grupo espacial	$P2_1/c$
Dimensiones de la celdilla	
a(Å)	11,313 ± 0,001
b(Å)	7,495 ± 0,001
c(Å)	12,881 ± 0,001
$\beta(^{\circ})$	110,00 ± 0,01
Volumen(Å ³)	987 ± 1
Z(Moléculas/celdilla unitaria)	4
Densidad (g/cm ³)	1,27 g/cm ³
Temperatura	160 K

5

11. Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la fabricación de un medicamento para reducir la pigmentación.

10 12. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 u 11 mezclado con al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

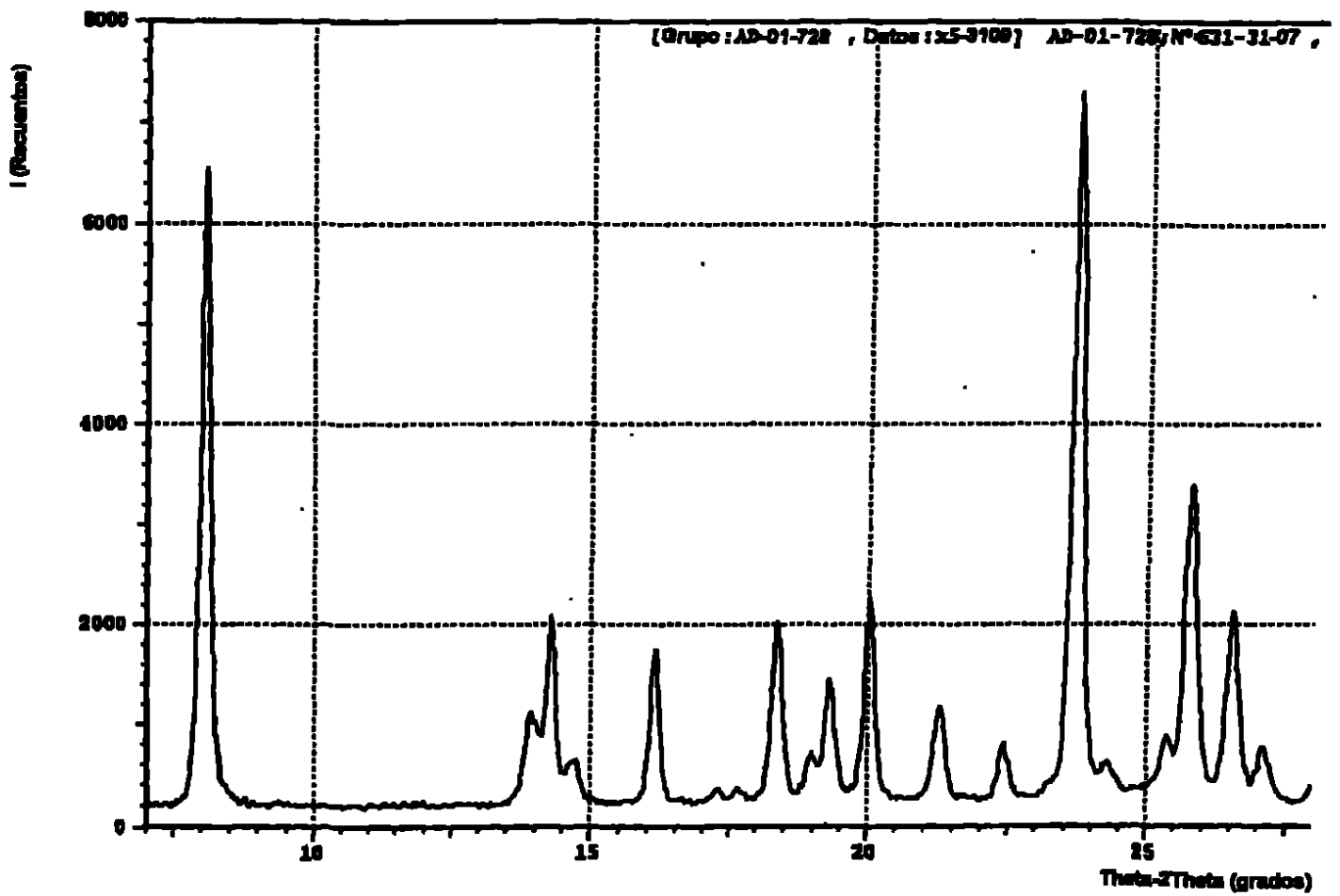
SP 56

- 20 -

RESUMEN

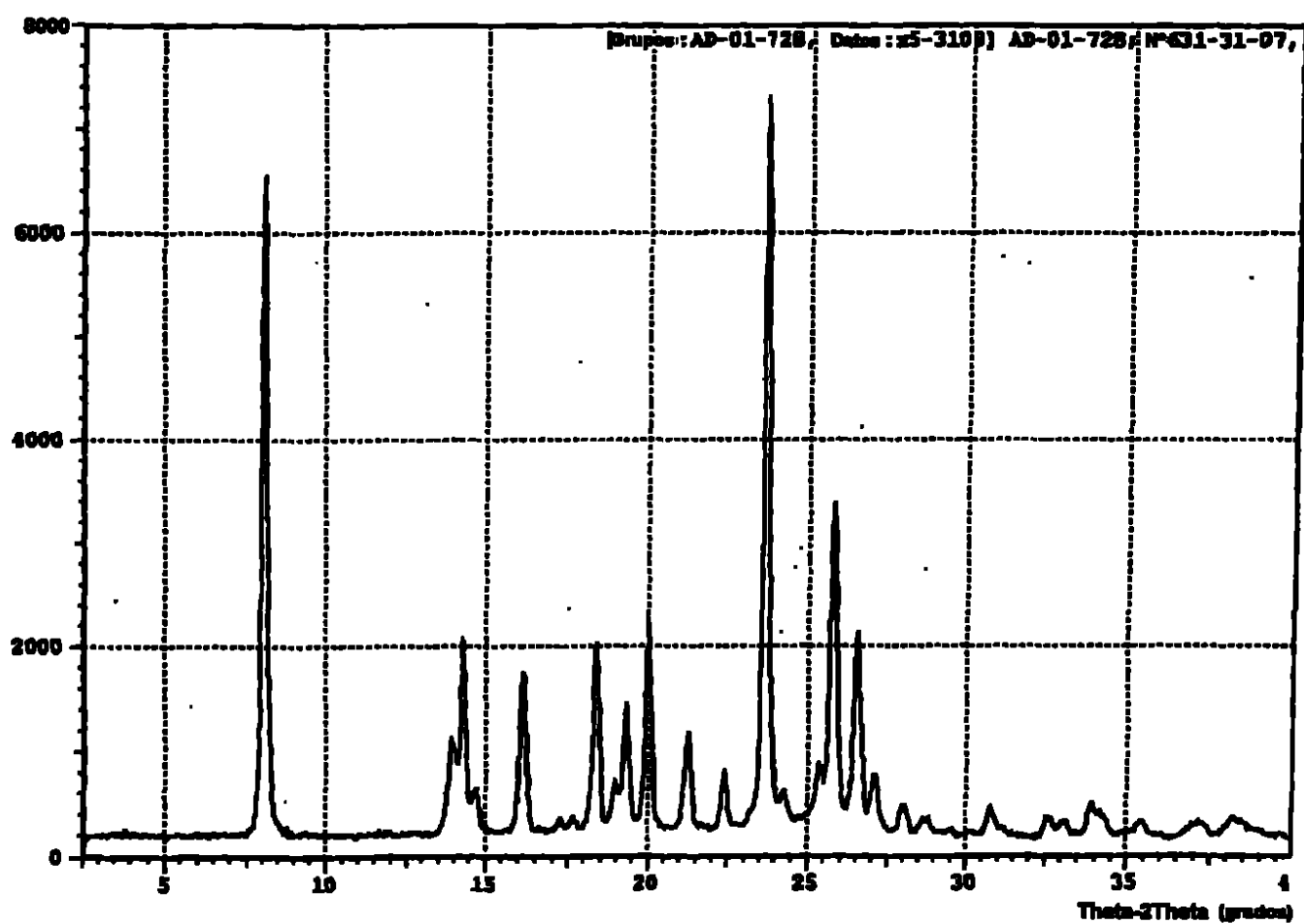
La presente invención se dirige a monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol, su polimorfo de Forma I, formulaciones que contienen al menos uno de estos compuestos y su uso para
5 aclarar la piel.

Figura II - Patrón de XRPD experimental de la Forma I, 7-28° 2θ



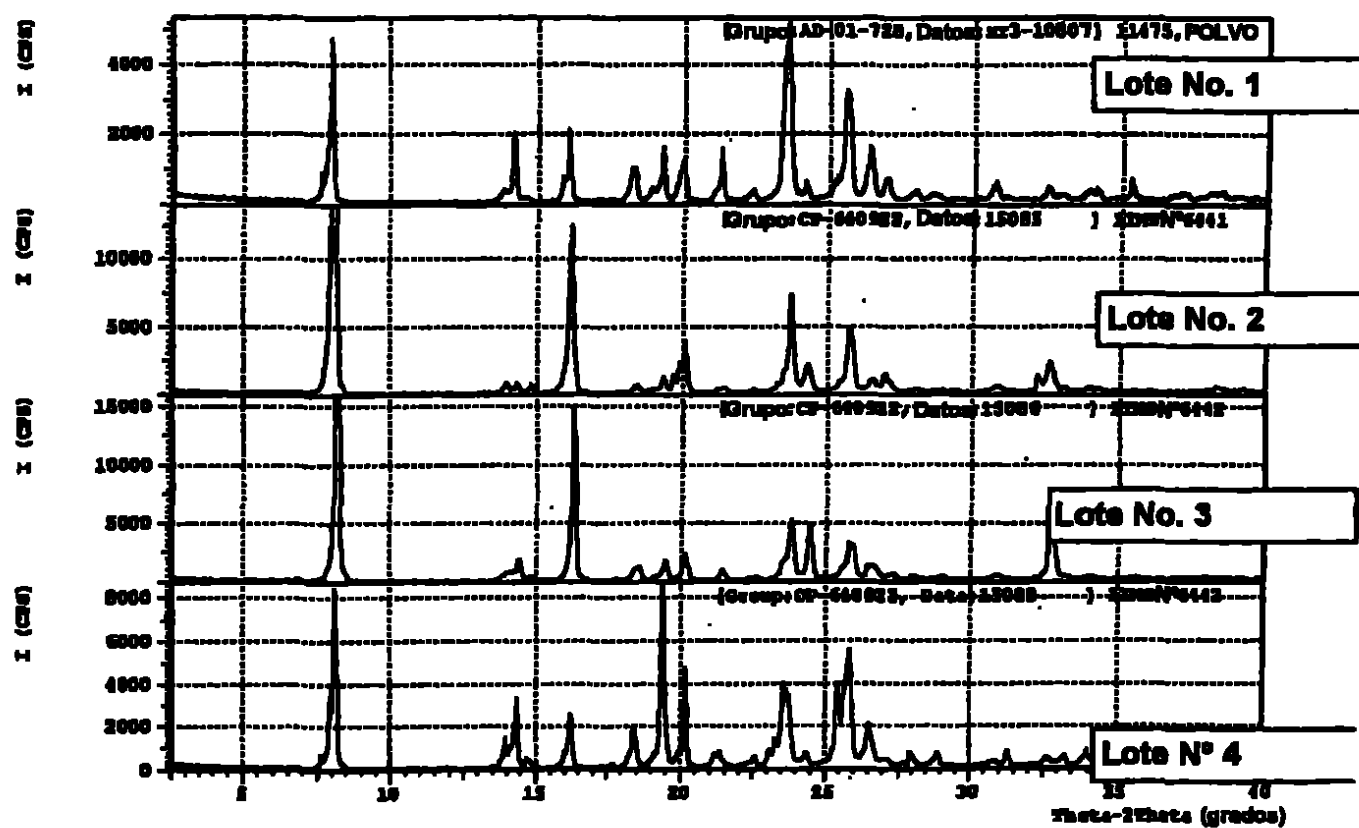
SA
38

FIGURA I - Patrón de XRPD experimental de la Forma I, 2,5-40°2 θ



58
59

Figura III - Patrones de XPRD experimentales para 4 lotes diferentes de polimorfo de Forma I



56
69

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
LUMB, J. Trevor
c/o Simpson, Alison
Urquhart-Dykes & Lord
30 Welbeck Steet
London W1G 8ER
Gran Bretaña

Fecha de expedición: 01.03.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario:
PC23208/700116
Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000316
Fecha de presentación internacional: 30.01.2004
Fecha de prioridad: 11.02.2003
Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.
2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.
3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. RECORDATORIO

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.1) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de

informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

6061

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:

Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2

NL – 2280 HV Rijswijk – Pays Bas

Tel: +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl

Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: Rossi, C.

Tel: + 31 70 340-3322

61 62

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario:

PC23208/700116

Solicitud Internacional No.: PCT/IB2004/000316

Fecha de presentación internacional: 30.01.2004

Fecha de prioridad: 11.02.2003

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07C39/17, A61K7/48

Solicitante: WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de ____ hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (remitido al solicitante y a la oficina internacional) un total de ____ hojas,

descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

62 63

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

- | | | |
|-------------------------------------|---------------|--|
| ☒ | Recuadro I | Base de este informe |
| ☐ | Recuadro II | Prioridad |
| ☐ | Recuadro III | Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial |
| ☐ | Recuadro IV | Falta de unidad de Invención |
| ☒ | Recuadro V | Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración |
| ☐ | Recuadro VI | Ciertos documentos citados |
| ☐ | Recuadro VII | Defectos en la Solicitud Internacional |
| ☒ | Recuadro VIII | Observaciones relativas a la solicitud internacional |

Fecha de radicación de la demanda: 30.03.2004
Fecha de elaboración de este reporte: 01.03.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea – P.B. 5818 Patentlaan 2
NL – 2280 HV Rijswijk – Pays Bas
Tel: +31 70 340-2040, Tx: 31 651 epo nl
Fax: +31 70 340-3016

Funcionario Autorizado: English, R.
Tel: + 31 70 340-2860

Recuadro No. I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

- ☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma____, que es el de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
 - ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de *(las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe)*:

Descripción, Páginas

1 - 15 **tal como se presentaron inicialmente**

Reivindicaciones, Números

1 - 12 tal como se presentaron inicialmente

Dibujos, Páginas

1/3-3/3 **tal como se presentaron inicialmente**

- ☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue

62/65

presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-12
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-12
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja adjunta.

Recuadro No. VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional.

Se formulan las observaciones siguientes sobre la claridad de las reivindicaciones, de la descripción y de los dibujos o sobre si las reivindicaciones se fundan totalmente en la descripción:

ver hoja adjunta

65 66

REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL – HOJA ANEXA
Solicitud Internacional No. PCT/IB04/000316

Ítem V

Declaración razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo, y aplicación industrial; citas y explicaciones soportando cada declaración.

D1: US-A-6 132 740 (L. HU) 17 de octubre de 2000

1. Materia

La presente solicitud se relaciona con monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol (reivindicación 1), en particular con un cierto polimorfo del mismo (reivindicaciones 2-10), y su uso como un agente aclarador de piel (reivindicaciones 11, 12).

2. Novedad

El documento D1 divulga 4-ciclopentilresorcinol y su uso como un agente aclarador de piel. No se divulga el monohidrato en D1 o ninguna otra anterioridad. Consecuentemente, la materia de la reivindicación 1 es novedosa y puede considerarse que cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones independientes 2-5 y 10 y las reivindicaciones dependientes 6-9 todas se relacionan con polimorfos cristalinos de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol y las reivindicaciones independientes 11 y 12 se relacionan con el uso de monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol y una formulación farmacéutica que comprende monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol. Puesto que monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol es novedoso, la materia de las reivindicaciones 2-12 también es novedosa y puede considerarse que cumple con los requisitos establecidos en el Artículo 33(2) del PCT.

3. Nivel Inventivo

D1 es considerado con la anterioridad más cercana a la materia encontrada en las reivindicaciones 1-5, 10-12, y divulga 4-ciclopentilresorcinol y su uso como un agente aclarador de piel. El compuesto de la presente solicitud difiere de la anterioridad porque ahora es el solvato monohidrato. El monohidrato es cristalizado directamente a partir de la mezcla de reacción sin necesidad de cromatografía (página 5, líneas 1-18) lo cual podría sugerir que el proceso para preparar el compuesto (página 9, línea 1 – página 10, línea 10) podría poseer nivel inventivo.

Sin embargo, las reivindicaciones presentes 1-5, 10-12 se relacionan con el monohidrato y su uso en medicamentos para la reducción de la pigmentación. No puede identificarse ningún efecto técnico el cual resulte del uso del monohidrato en composiciones de despigmentación. El problema a resolverse por las presentes reivindicaciones 1-5, 10-12 es por lo tanto el proveer una forma alterna de 4-ciclopentilresorcinol para usarse como un agente aclarador de piel. El solicitante resuelve este problema mediante el uso del monohidrato. En vista de que el 4-ciclopentilresorcinol puede utilizarse como un agente aclarador de piel (D1), sería obvio para aquel experto en el estado de la técnica que el monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol también tendría propiedades aclaradoras

66 67

de la piel. De manera consecuente, las reivindicaciones 1-5, 10-12 no pueden considerarse en tener nivel inventivo y no cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 33(3) del PCT.

Las reivindicaciones dependientes 6-9 no contienen ninguna característica la cual, al combinarse con las características de cualquier reivindicación al cual se refieren, cumplen con los requisitos establecidos por el Artículo 33(3) del PCT con respecto al nivel inventivo, puesto que meramente proporcionan datos físicos adicionales para describir el polimorfo del monohidrato de 4-ciclopentilresorcinol de la reivindicación 5.

Ítem VII

Ciertas observaciones de la solicitud internacional

4.1. Aunque las reivindicaciones 1-5, y 10 han sido redactadas como reivindicaciones independientes separadas, parecen relacionarse efectivamente con la misma materia y difieren entre si solamente con respecto a la definición de la materia para lo cual se busca protección. Las reivindicaciones anteriores por lo tanto carecen de concisión y como tal no cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 6 del PCT.

4.2. La reivindicación 12 se refiere a un compuesto según la reivindicación 11. La reivindicación 11 se relaciona con el uso de un compuesto para la fabricación de un medicamento. Esta contradicción nos conduce a una falta de claridad en el artículo 12 (Artículo 6 del PCT).

4.3. Las reivindicaciones 2 y 9 contienen referencias a la descripción en la (página 2) y los dibujos. Según la regla 6.2(a) del PCT, las reivindicaciones no deben contener tales referencias excepto en casos absolutamente necesarios, lo cual no es el caso aquí.

4.4. Las realizaciones del invento descrito en la página 2, líneas 19-21 y en la página 12, líneas 10-14 no caen dentro del alcance de las reivindicaciones. Esta inconsistencia entre las reivindicaciones y la descripción conlleva a una duda con respecto a la materia que busca protegerse, y por lo tanto hace que las reivindicaciones no sean claras (Artículo 6 del PCT).

PATENT COOPERATION TREATY

68
68

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (PCT Rule 71.1)

To: LUMB, J., Trevor C/o Simpson, Alison Urquhart-Dykes & Lord 30 Welbeck Street London W1G 8ER GRANDE BRETAGNE		Date of mailing <i>(day/month/year)</i>	01.03.2005
Applicant's or agent's file reference 23208/700116		IMPORTANT NOTIFICATION	
International application No. PCT/IB2004/000316	International filing date <i>(day/month/year)</i> 30.01.2004	Priority date <i>(day/month/year)</i> 11.02.2003	
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.			

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	Authorized Officer Rossi, C Tel. +31 70 340-3322	
--	---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

68/69

Applicant's or agent's file reference 23208/700116		FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/IPEA416
International application No. PCT/IB2004/000316		International filing date (day/month/year) 30.01.2004		Priority date (day/month/year) 11.02.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C39/17, A61K748				
Applicant WARNER-LAMBERT COMPANY LLC et al.				
1. This report is the International preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau) a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the International application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).				
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the opinion ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the International application ☒ Box No. VIII Certain observations on the International application				
Date of submission of the demand 30.03.2004		Date of completion of this report 01.03.2005		
Name and mailing address of the International preliminary examining authority:  European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tlx 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016		Authorized Officer English, R Telephone No. +31 70 340-2880 		

6/70

Box No. 1 Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.
- ☐ This report is based on translations from the original language into the following language, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)
2. With regard to the elements* of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-15 as originally filed

Claims, Numbers

1-12 as originally filed

Drawings, Sheets

1/3-3/3 as originally filed

- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing
3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:
4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).
- ☐ the description, pages
 - ☐ the claims, Nos.
 - ☐ the drawings, sheets/figs
 - ☐ the sequence listing *(specify)*:
 - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

71 70

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/IB2004/000316

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	1-12
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	1-12
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

D1: US-A-6 132 740 (L. HU) 17 October 2000

1. Subject-matter

The present application concerns 4-cyclopentylresorcinol monohydrate (claim 1), particularly a certain polymorph thereof (claims 2-10), and its use as a skin lightening agent (claims 11,12).

2. Novelty

Document D1 discloses 4-cyclopentylresorcinol and its use as a skin lightening agent. The monohydrate is not disclosed in D1 or anywhere else in the prior art. Consequently, the subject-matter of claim 1 is new and can be considered to satisfy the requirements of Article 33(2) PCT.

Independent claims 2-5,10 and dependent claims 6-9 all concern crystalline polymorphs of 4-cyclopentylresorcinol monohydrate and independent claims 11,12 concern a use of 4-cyclopentylresorcinol monohydrate and a pharmaceutical formulation comprising 4-cyclopentylresorcinol monohydrate. Since 4-cyclopentylresorcinol monohydrate is new, the subject-matter of claims 2-12 is also new and can be considered to satisfy the requirements of Article 33(2) PCT.

3. Inventive step

The document D1 is regarded as being the closest prior art to the subject-matter of claims 1-5,10-12, and discloses 4-cyclopentylresorcinol and its use as a skin lightening agent. The compound of the present application differs from that of the prior art in that it is the monohydrate solvate. The monohydrate is crystallised directly from the reaction mixture without the need for chromatography (page 5, lines 1-18) which would suggest that the process for preparing the compound (page 9, line 1 - page 10, line 10) may involve an inventive step.

However, the present claims 1-5,10-12 concern the monohydrate and its use in medicaments for reducing pigmentation. No technical effect can be identified which results from the use of the monohydrate in depigmentation compositions. The problem to be solved by the present claims 1-5,10-12 is therefore the

provision of an alternative form of 4-cyclopentylresorcinol for use as a skin lightening agent. The applicant solves this problem by use of the monohydrate. In view of the fact that 4-cyclopentylresorcinol can be used as a skin-lightening agent (D1), it is obvious to the person skilled in the art that 4-cyclopentylresorcinol monohydrate would also have skin-lightening properties. Consequently, claims 1-5,10-12 cannot be considered to involve an inventive step and do not satisfy the requirements of Article 33(3) PCT.

Dependent claims 6-9 do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of Article 33(3) PCT in respect of inventive step, since they merely provide further physical data to describe the polymorph of 4-cyclopentylresorcinol monohydrate of claim 5.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

- 4.1 Although claims 1-5,10 have been drafted as separate independent claims, they appear to relate effectively to the same subject-matter and to differ from each other only with regard to the definition of the subject-matter for which protection is sought. The aforementioned claims therefore lack conciseness and as such do not meet the requirements of Article 6 PCT.
- 4.2 Claim 12 refers to a compound according to claim 11. Claim 11 concerns the use of a compound in the manufacture of a medicament. This contradiction leads to a lack of clarity in claim 12 (Article 6 PCT).
- 4.3 Claims 2,9 contain references to the description (claim 2) and the drawings. According to Rule 6.2(a) PCT, claims should not contain such references except where absolutely necessary, which is not the case here.
- 4.4 The embodiments of the invention described on page 2, lines 19-21 and on page 12, lines 10-14 do not fall within the scope of the claims. This inconsistency between the claims and the description leads to doubt concerning the matter for which protection is sought, thereby rendering the claims unclear (Article 6 PCT).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

CT/IB2004/000316

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07C39/17 A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07C A61K A61Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 132 740 A (L. HU) 17 October 2000 (2000-10-17) cited in the application claim 1; example 2	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

6 May 2004

Date of mailing of the international search report

19/05/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentien 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

national Application No
T/IB2004/000316

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6132740	A	17-10-2000	AP 857 A 11-07-2000
			AT 235220 T 15-04-2003
			AU 735716 B2 12-07-2001
			AU 8994698 A 12-04-1999
			BG 104247 A 30-11-2000
			BR 9803596 A 25-04-2000
			CA 2247748 A1 23-03-1999
			CN 1270509 T 18-10-2000
			DE 69812519 D1 30-04-2003
			DE 69812519 T2 11-12-2003
			DK 904774 T3 16-06-2003
			EA 3576 B1 26-06-2003
			EP 0904774 A1 31-03-1999
			ES 2192301 T3 01-10-2003
			HR 20000168 A1 31-08-2000
			HU 0003743 A2 28-04-2001
			WO 9915148 A1 01-04-1999
			ID 24084 A 06-07-2000
			JP 11152203 A 08-06-1999
			NO 20001473 A 22-03-2000
			NZ 502797 A 26-04-2002
			PL 339551 A1 18-12-2000
			SI 904774 T1 31-10-2003
			SK 3782000 A3 11-06-2001
			TR 200000782 T2 21-09-2000
			ZA 9808669 A 22-03-2000

75
26

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 05079777 00000000
Fecha (AMD) : 2005-04-11 16:41:42
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACT 511 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

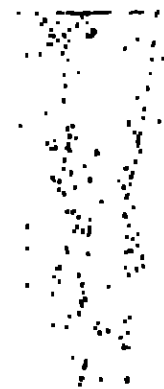
Folios: 74

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	☒	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	☒	()
- Descripción de la invención.	☒	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	☒	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	☒	()
COMPLETA ☒	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:



76
77

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

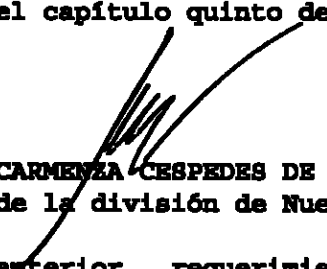
REFERENCIA	Radicación No.	5 79777
	Solicitud internacional	IB2004/000316
	Fecha inicio fase nacional	11/09/2005
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	09721

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Aclarar el motivo por el cual el Señor J. Trevor Lumb aparece con diferentes cargos en distintas compañías: Secretario Asistente con Pharmacia & Upjohn Company, Vicepresidente con Pfizer Products Inc, Asistente General Consejero de Patentes en Pfizer Inc, Secretario Asistente con Warner Lambert Company LLC.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 21 OCT. 2020
adpal