

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-076384- -00013-0000

Fecha: 2011-08-08 16:42:03 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Evt: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 21

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.076.384

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Proceso para preparar carboxamidas 2-aminotiazol-5-aromáticas como inhibidores de la cinasa"

Solicitante: Bristol-Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO. 128**DEL 01 DE ABRIL DE 2011, OFICIO NO. 5840 (EXAMEN DE FONDO)**

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad en referencia, doy respuesta al auto emanado por ese Despacho dentro del término de prórroga solicitado el 24 de junio de 2011.

1. Objeciones del Examinador**1.1 Nivel inventivo**

Su Despacho establece que los documentos **D1** (US 6596746) y **D2** (Farmacia Practica Remington, CAP 83 Preformulación) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 11 de la presente invención.

En forma resumida su Despacho menciona que **D1** es el documento más cercano ya que se

enseña el compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida.

Menciona el examinador que “la diferencia con D1 es que el estado de la técnica no divulga el patrón de difracción de rayos X (valores 20), de los solvatos de la presente solicitud.

Esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado o una ventaja a la forma cristalina reivindicada en comparación con el Estado de la Técnica más cercano; porque estos solvatos siguen siendo útiles como inhibidores de la proteína tirosina cinasa (folio 90).

D2 (páginas 2226-2231) divulga, que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo preformulación de preparados farmacéuticos....(....)...

D1 también contempla los solvatos del ejemplo 455 y que es revelado por el solicitante como fórmula IV. Específicamente, D1 menciona que los solvatos de los compuestos son preferiblemente hidratos (columna 7, líneas 1-7). D1 también menciona que el ejemplo 455 (incluyendo solvatos) puede ser preparado utilizando solventes y materiales que son comercialmente disponibles o fácilmente preparados por una persona versada en la materia (columna 7, líneas 50-55). En el presente caso el solicitante insiste en sustentar el nivel inventivo de los solvatos de la reivindicación 1. Sin embargo, éstos compuestos ya habían sido sugeridos en D1 y para una persona versada en la materia, junto con la información divulgada en D2 en relación con las técnicas de obtención de cristales la invención habría resultado obvia.....(....)..

Esta Superintendencia ratifica que el polimorfismo es una característica de la mayoría de las sustancias sólidas. Al parecer todos los materiales orgánicos existen en varias formas polimorfas y el número de formas depende de la eficiencia con que las busque (ver D2 página 245). Igualmente, es conocido que durante el proceso de cristalización, algunos compuestos tienen una tendencia a atrapar una relación molar fija de moléculas de solvente en estado cristalino (sólido), y que cuando se utiliza agua como solvente, pueden formarse hidratos (ver D2 página 235), como es el caso de la presente solicitud. (...).

Igualmente es una tarea rutinaria del investigador determinar la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma,

entre otros aspectos (folio 325). En consecuencia, los resultados de estabilidad presentados por el solicitante son evidencia del cumplimiento de los requisitos de preformulación al evaluar la presencia de polimorfos y solvatos. Adicionalmente, es conocido que en condiciones dadas de temperatura y presión, solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable, y que las formas metaestables se convierten en estructuras de cristales estables con el transcurso del tiempo (ver folio 327). En consecuencia, es conocido que identificar estructuras cristalinas termodinámicamente estables, da lugar a una mayor estabilidad de la preparación final....

Finalmente, el solicitante pone en conocimiento que la patente Europea No. 1711481 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada...(..)

En respuesta a la anterior información suministrada por el solicitante, se recuerda que ésta Superintendencia actúa independientemente de otras oficinas y se rige bajo la normatividad vigente”.

2. Respuesta a las observaciones del examinador:

De conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante modificar su solicitud en cualquier momento del trámite siempre que dicha modificación no represente una ampliación de la invención, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.

El pliego reivindicatorio se ha limitado al monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV).

Su Despacho ha reconocido la novedad de la presente invención, y tal como se demuestra a continuación, la presente invención también cumple con el requisito de nivel inventivo.

El nivel inventivo de una solicitud se encuentra definido en el Artículo 18 de la Decisión 486 y se establece cuando “*si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica*”.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el arte previo citado no afecta el nivel inventivo

de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en dichos documentos.

Como se informó anteriormente, el nuevo pliego reivindicatorio se modificó de tal forma que solamente se relaciona con el monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV).

A continuación, me permito presentar argumentos que sustentan el nivel inventivo de la presente invención.

2.1 Dificil preparación del monohidrato cristalino:

Debe tenerse en cuenta que tal como se argumentó en la respuesta presentada a su Despacho el 22 de febrero de 2011, el monohidrato cristalino fue difícil de preparar:

“.....se llevó a cabo varios experimentos para aislar una forma cristalina estable del compuesto de fórmula IV. Adicional al monohidrato cristalino, se encontraron 28 otras formas cristalinas, incluyendo un dihidrato. Sin embargo, se encontró que en la mayoría de estas formas no se proporcionó un perfil de estabilidad adecuada que sí posee el monohidrato cristalino. Algunas de las formas cristalinas estables adecuadas diferentes al monohidrato cristalino fueron consideradas inadecuadas debido a la no conveniencia del solvato para una aplicación farmacéutica.

El primer intento para cristalizar los compuestos de fórmula IV resultó en una forma no solvatada, pura después del aislamiento, que fue caracterizado por la difracción de rayos X en polvo. Sin embargo, experimentos de difracción de rayos X en suspensión líquida de la forma cristalina “pura” revelaron un patrón diferente, indicativo de una molécula de solvente incorporada en la red cristalina una vez se forme la suspensión líquida. Esta forma solvatada se transforma en la forma pura una vez se completa el secado, indicando una desolvatación.

Este tipo de transformación de estados sólidos no se considera en general que sean medios reproducibles de cristalización, y por lo tanto, la forma pura no se consideró como la forma final más deseable. Varios intentos sin éxito se hicieron para cristalizar directamente la forma pura desolvatada y en cada caso el patrón de difracción húmedo aislado de rayos X

en polvo (del solvato) diferirá del patrón seco, indicando la presencia de un solvato débil.

En general, la estructura cristalina fue considerada como estable si se observara el mismo patrón de difracción de rayos X en polvo hecho en polvo seco o en una suspensión acuosa. Si los patrones de difracción de polvo no corresponden, luego la estructura cristalina ha cambiado cuando se somete a condiciones de secado/aislamiento y por lo tanto, la estructura cristalina particular no se consideró estable. Una forma cristalina estable se considera deseable ya que esta asegura una vida útil del producto más larga, lo que la traduce como adecuada para uso terapéutico... ”.

2.2 El monohidrato cristalino no corresponde a una experimentación rutinaria:

El monohidrato cristalino no se encontró cuando el material fue tamizado en inglés “screened” por una tercera compañía, tal como se demostró en la respuesta presentada a su Despacho el 22 de febrero de 2011:

“..... mi representada contrató a una compañía especialista para identificar formas cristalinas estables del compuesto de formula IV. El tamizado llevado a cabo por la compañía consistió de más de 178 experimentos de cristalización. De estos 13 formas diferentes cristalinas se encontraron (identificados por difracción de rayos X en polvo). Sin embargo, este tamizado en inglés (screen) llevado a cabo por dicha compañía no identificó la forma de monohidrato cristalino.

De hecho es bastante difícil producir el monohidrato cristalino. No es adecuado preparar el monohidrato cristalino vía cristalización a partir de agua. La forma de monohidrato tiene solubilidad limitada en agua, excepto a un pH bajo. Sin embargo, a bajos pH, los grupos básicos en el compuesto de formula IV forman sales. Adicionalmente, el hecho de que el agua esté presente no significa que el monohidrato se formará. De hecho el monohidrato fue el primero producido inesperadamente cuando el compuesto de formula IV se calentó en N-metilpirrolidona para formar una solución saturada, seguido del enfriamiento y adición de agua la cual causa precipitación del monohidrato.....”.

Adicionalmente, se trae a colación publicaciones que tratan el polimorfismo. En el artículo titulado: “Relevancia del polimorfismo en el área farmacéutica”, escrito por: Elizabeth Sánchez G,^{1,2} Helgi Jung C.², Lilián Yépez M.³, Vicente Hernández –Abad.¹

¹ Laboratorio de Investigación Farmacéutica, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM;

² Posgrado en Ciencias Químicas, UNAM

³ Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

“Los diversos polimorfos de una determinada sustancia suelen presentar comportamientos físico-químicos diferentes en propiedades de interés farmacéutico, por ejemplo: la densidad, la dureza, su tendencia higroscópica, la velocidad de solubilización, la estabilidad térmica o el comportamiento en suspensión, **hecho que puede dar lugar a diferencias importantes en la eficacia de un producto farmacéutico.** Además, **puede resultar muy difícil producir un único polimorfo de forma selectiva,** ya que las energías cristalinas varían muy poco entre polimorfos.” (resaltado fuera de texto)

“El polimorfismo puede dotar de nuevas herramientas en el desarrollo de medicamentos, y aún cuando **no se puede predecir qué compuestos presentarán polimorfismo,** se ha observado que, en algunos grupos de fármacos, este fenómeno es muy frecuente, como es el caso de los barbituratos (70% de las moléculas de este tipo presentan polimorfismo), de las sulfonamidas (60%) y de los esteroides (23%). **El polimorfismo ha contribuido significativamente en el desarrollo de nuevos productos en la industria farmacéutica,** química y alimenticia, y **continúa proponiendo desafíos a los investigadores en el desarrollo de fármacos y medicamentos,** lo que se convierte en una herramienta única en la ingeniería de sólidos ya que, mediante la manipulación de las estructuras cristalinas y sus propiedades, se puede diseñar un “traje a la medida”, empleando las oportunidades que ofrecen al presentar distintas propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas y, de esta manera, resolviendo los desafíos en cuanto al desarrollo del producto así como cumplimiento a las expectativas regulativas.” (resaltados fuera de texto)

Como se podrá notar estas expertas en temas farmacéuticos parecen diferir de manera notoria de la afirmación de su Despacho y muy por el contrario lo que hacen es destacar la importancia del polimorfismo en el desarrollo de nuevos productos farmacéuticos dejando en muy en claro que **“no se puede predecir qué compuestos presentarán polimorfismo”**

lo cual indica de manera clara que el monohidrato cristalino de la solicitud en estudio no solamente es novedoso, como ya lo reconoció el examinador sino que posee nivel inventivo.

Además, en el artículo titulado “Polimorfismo Farmacéutico” escrito por: África Martín Islán^A y Esther Molina Montes^B (^ALicenciada en Farmacia. Becaria Predoctoral del CSIC y Experta en Polimorfismo de fármacos. ^BLicenciada en Farmacia y en Tecnología de los Alimentos) escrito en la Revista *Ámbito Farmacéutico*, Vol 25, Número 8, Septiembre de 2006, de OFFARM (Organización Española), se establece lo siguiente:

“Como cada polimorfo presenta propiedades fisicoquímicas características (solubilidad, estabilidad, higroscopicidad), se comporta de forma diferente durante los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y eliminación (conocido como proceso LADME). En ocasiones, estas diferencias producen alteraciones importantes en la eficacia del tratamiento. Desde un punto de vista biofarmacéutico y para activos poco solubles, la velocidad de disolución de cada polimorfo será el factor limitante de la absorción y la solubilidad dependerá en cada caso de las energías reticulares del edificio cristalino por la distinta entalpía y punto de fusión que presentan. La utilización de un polimorfo que tenga una adecuada solubilidad proporciona valores sanguíneos suficientes para obtener la acción terapéutica, menos que otra forma menos soluble, al disolverse lentamente y en menor proporción, puede dar lugar a concentraciones sanguíneas insuficientes para lograr una eficacia farmacológica. La elección de una forma cristalina que se disuelva con una alta velocidad alcanzará una concentración plasmática elevada en un intervalo de tiempo pequeño, y tendrá una concentración mayor a la terapéutica (sobre dosificación) y, consecuentemente provocará toxicidad en el paciente.”

“Un polimorfo puede presentar algunas propiedades indeseables respecto a sus otras formas posibles, que pueden imposibilitar la adecuada preparación industrial de los medicamentos. Aspectos como el grado de solubilidad, fluidez, compresibilidad e higroscopicidad puede imposibilitar operaciones tecnológicas de compresibilidad, pulverización/molienda, liofilización, secado, etc.”

De lo anterior es claro que de un polimorfo no necesariamente se derivan resultados positivos sino que estos pueden ser negativos lo que reafirma aún más el hecho que estos polimorfos deben investigarse y que de ninguna manera es obvio que exista un polimorfo y,

aún conociendo su existencia, que este tenga las características que se buscan porque incluso podrán ser negativas.

Por lo anteriormente expuesto, se considera que el monohidrato cristalino no fue resultado de una experimentación rutinaria, y en consecuencia, el monohidrato cristalino no es obvio para una persona medianamente versada en la materia técnica.

Adicionalmente, no existe ninguna enseñanza en D1 o en D2 que conduzca a la persona experta en la materia esperar que puedan producirse formas cristalinas del compuesto de formula IV. Tampoco existe nada en absoluto de alguna indicación de cómo tales formas pueden obtenerse.

2.3 Efecto técnico inesperado o ventaja de la forma cristalina reivindicada en comparación con el estado de la técnica más cercano

Contrario a lo que plantea su Despacho, el monohidrato cristalino de la solicitud en estudio sí concede un efecto técnico inesperado o una ventaja técnica en comparación con el estado de la técnica más cercano.

Por favor, nótese que no existe nada en D1 o en D2 que pudiera indicar que forma cristalina, en caso de producirse, tuviera propiedades aceptables. Tal como se demostró en la respuesta presentada a su Despacho el 22 de febrero de 2011, el monohidrato cristalino mostró tener mejores propiedades de estabilidad que otras formas cristalinas del compuesto de formula IV:

“.....El documento D1 revela varios compuestos empleados para el tratamiento de trastornos asociados a la proteína tirosina-quinasa, tales como trastornos oncológicos e inmunológicos. En particular D1 revela una forma amorfa del compuesto de Formula IV. Basados en la enseñanza del documento D1, el problema a resolver es el proveer formas mejoradas del compuesto de formula IV que sean útiles en el tratamiento de enfermedades oncológicas. La presente invención soluciona éste problema al proveer la forma específica del monohidrato cristalino del compuesto de formula IV.

El monohidrato cristalino de la reivindicación 1 de la presente invención posee ventajas

significantes con respecto a la forma anhidra del arte previo, incluyendo la uniformidad en pureza, uniformidad en propiedades físicas, y uniformidad en estabilidad. Esto conlleva a las ventajas del proceso incluyendo una mayor eficiencia en purificación y aislamiento. La forma del monohidrato cristalino es farmacéuticamente activo y adecuado para la administración a humanos. La forma del monohidrato puede ser cristalizada directamente para dar una forma estable que no es higroscópica bajo condiciones normales de almacenamiento; por lo que no se convierte en otra forma al almacenarse, fabricarse, o al formularse bajo condiciones normales de procesamiento y almacenaje; y que es estable químicamente en un medicamento por encima de la vida útil estudiada.

La formación del monohidrato proporciona medios de purificación que proporciona consecuentemente las mismas características químicas, físicas y perfil de impureza. Esto conduce a los perfiles de absorción y biodisponibilidad constantes, esencial para su uso como una sustancia de medicamento. Además, el monohidrato existe solamente en una forma, sin polimorfos verdaderos conocidos.

El empleo del monohidrato como una sustancia de medicamento también proporciona ventajas en el proceso de formulación. El compuesto cristalizado como el monohidrato proporciona densidad a granel y morfología de partícula constante. El monohidrato también posee propiedades de compactación y características de excelente flujo que facilitan la fabricación en formas de dosificación aceptables farmacéuticamente. Por lo tanto, el monohidrato puede ser fabricado y formulado de manera reproducible como una sustancia de medicamento estable y adecuado....(...)

“.....La forma cristalina del compuesto de fórmula IV muestra una estabilidad mejorada en relación a otras formas solvatadas y puras de este compuesto.

Se trae a colación lo establecido por El Manual Andino para el examen de solicitudes de patentes de invención¹ el cual señala claramente en su página 82 que ante una objeción por falta de nivel inventivo, el solicitante puede aportar pruebas para apoyar el nivel inventivo, como argumentos, documentos, ensayos comparativos para demostrar la presencia de un efecto técnico o ventaja de la invención, respecto del estado de la técnica más cercano.

¹ MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAISES DE LA COMUNIDAD ANDINA, OMPI, 2004

Teniendo en cuenta lo anterior, se anexa al presente escrito datos comparativos experimentales, en donde se demuestra el perfil de estabilidad superior del compuesto de monohidrato comparado con otras formas cristalinas, del espectro de los experimentos de difracción de rayos-X en polvo en las formas de polvo y de suspensión líquida del monohidrato cristalino, el etanolato y metanolato se presentan como anexos 1 a 3.

Tal como se muestra en el Anexo 1, el monohidrato cristalino muestra un patrón de difracción de rayos-X en polvo idéntico para las formas en suspensión líquida y polvo aislado del compuesto. Sin embargo, tanto las formas de etanolato y metanolato dada en los Anexos 2 y 3 muestran un patrón de difracción de rayos X que difieren para la forma de suspensión líquida, indicando que cuando se forma una suspensión líquida, se forma un solvato cristalino diferente. El espectro en los anexos también contienen simulación de patrones de difracción de rayos X en polvo confirmando que se han formado los solvatos alternativos...”

Como complemento a lo establecido por el Manual Andino, es importante citar lo que establece el anexo 7² sobre polimorfos de una publicación aún no oficial que expedirá la Superintendencia de Industria y Comercio, en su página 222:

“Si no hay indicaciones en el estado de la técnica que pudieran inducir al Experto en la Materia, enfrentado al problema técnico a adaptar o modificar el polimorfo el producto conocido para lograr un polimorfo tal como el reivindicado, entonces la invención no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducir al Experto en la Materia desde el estado de la técnica cercano hasta el polimorfo reivindicado. Por lo cual el polimorfo tiene nivel inventivo.

Si el polimorfo reivindicado tiene efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo”.

Debido a que no hubo enseñanzas de las formas del compuesto de formula IV, de cómo hacer estas formas, ni tampoco cual de las formas fuera aceptable, las formas cristalinas del compuesto de formula IV no son obvios para una persona experta en la técnica.

² Superintendencia de Industria y Comercio Delegatura para la propiedad industrial dirección de nuevas creaciones, Guía para examen de solicitudes de patente de invención y modelo de utilidad, Bogotá, Colombia, Mayo de 2011.

No existe ninguna enseñanza en **D1** que condujera a la persona experta esperar que las formas cristalinas del compuesto de fórmula IV pudieran fabricarse. Ni tampoco existe ninguna indicación en absoluto de cómo tales formas podrían alcanzarse. Además, no hay nada en las enseñanzas del documento **D1** que indique las ventajas anteriormente citadas de la forma del monohidrato cristalino. Por lo tanto, la reivindicación 1 es inventiva con relación al documento **D1**.

De conformidad con lo anterior, se demuestra que el haber encontrado el monohidrato cristalino no habría sido una experimentación rutinaria para la persona experta. Adicionalmente, no hay nada en **D1** solo o combinado con **D2** que permitiera a la persona experta producir la forma de monohidrato cristalino cuando se busca producir el compuesto de fórmula IV con estabilidad mejorada. Por lo tanto, la reivindicación 1 se considera inventiva con relación al arte previo.

En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

2.4 Patentabilidad de polimorfos en Colombia:

Las invenciones que relacionan polimorfos son patentables en Colombia de conformidad con el artículo 14 de la Decisión 486, siempre que dichos productos sean novedosos, inventivos y con aplicación industrial.

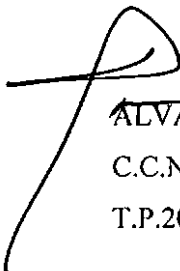
Simplemente a manera informativa, bajo el expediente 95.023.869 se tramitó la solicitud de patente titulada: "3-[4-(2-aminoetoxi)-benzoil]-2-aril-6-hidroxi[b] tiofeno cristalino" del solicitante Eli Lilly, que trata sobre un polimorfo, a la cual le fue concedido derecho de patente por la Superintendencia de Industria y Comercio de acuerdo con la resolución 20167 de 24 de agosto de 2000. Esto solo con el fin de reafirmar que los polimorfos son patentables y que la misma Superintendencia a concedido derecho de patente sobre los mismos.

2.5 Patente Peruana equivalente a la solicitud de patente colombiana No. 06.076.384

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que además del otorgamiento de la patente Europea No. 1711481 equivalente a la presente solicitud colombiana. La Oficina de patentes Peruana que se rige con la misma legislación en materia de Propiedad Intelectual (Decisión 486) otorgó la patente No. 5876 el 9 de Diciembre de 2010 equivalente a la presente solicitud colombiana, aún cuando entiendo que estas decisiones de ninguna manera obligan al Despacho para decidir de igual forma, considero que por tratarse de una pregunta fáctica la determinación de la existencia de novedad, nivel inventivo y aplicación industrial, las decisiones de otras oficinas de patentes constituyen un antecedente persuasivo en la materia.

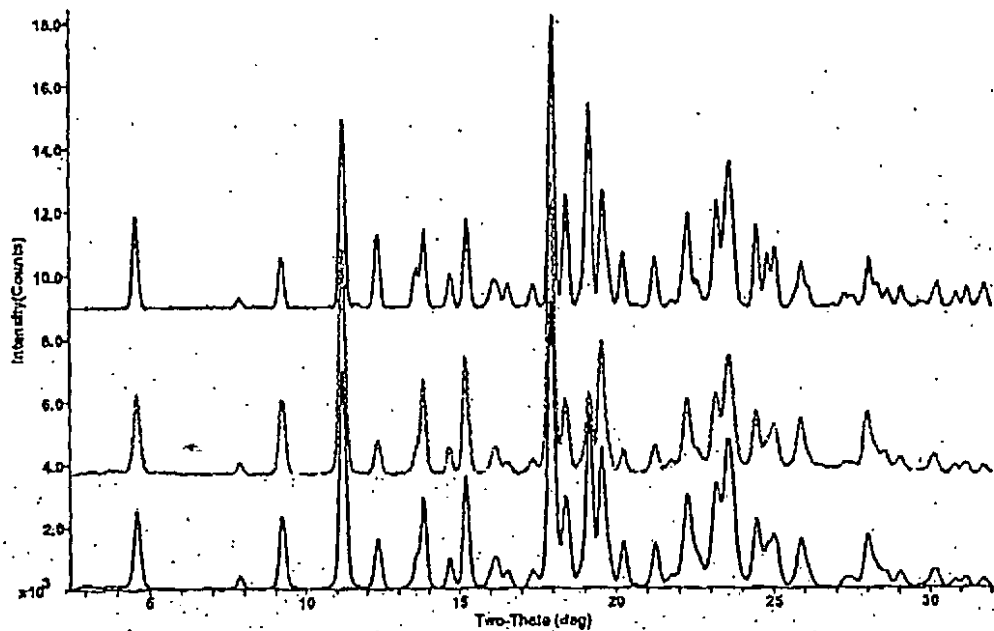
En virtud de lo anterior, solicito que se acepten las razones expuestas en el presente documento y en consecuencia, se otorgue el privilegio de patente de invención para el invento que se tramita en este expediente.

Atentamente,

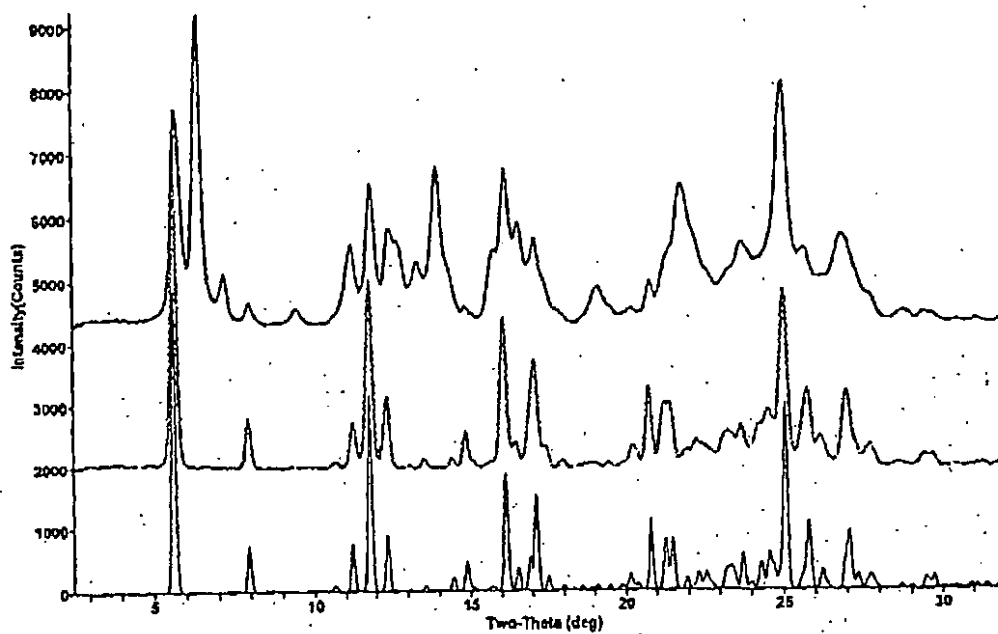


ALVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

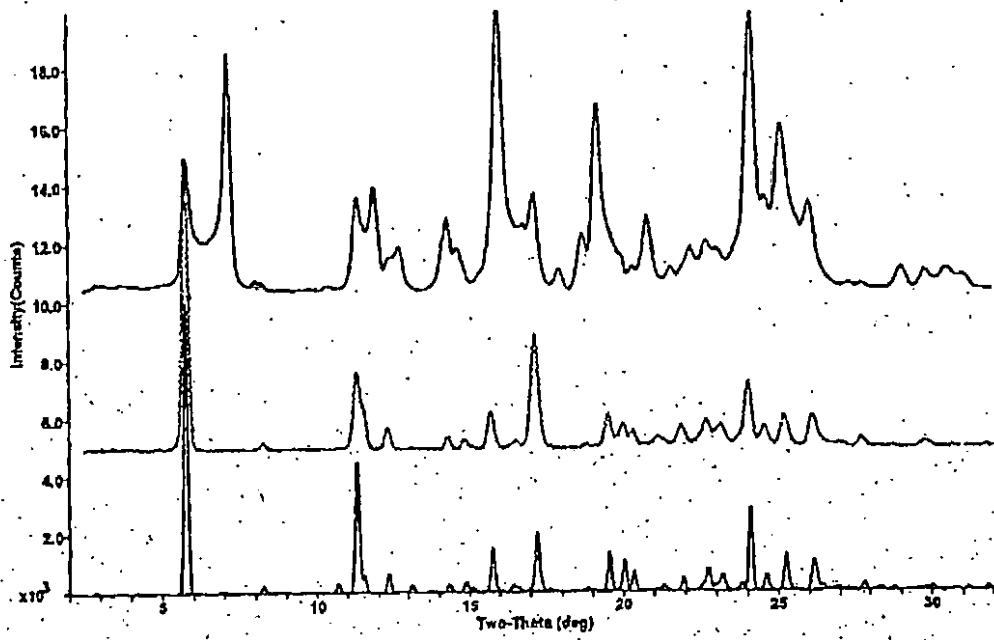
Anexos: Datos experimentales (anexo 1, anexo 2 y anexo 3).
Capítulo reivindicatorio modificado
Copia de la decisión de otorgamiento expedida por la Oficina de patentes europea
Copia de las reivindicaciones otorgadas en la patente peruana No. 5876



Top = monohydrate form H1-7 Simulated PXRD (T = RT)
Middle = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental slurry sample PXRD
Bottom = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental dried sample PXRD



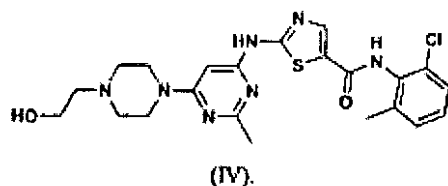
Top = MeOH recrystallization, experimental dried sample PXRD
Middle = MeOH recrystallization, experimental slurry sample PXRD
Bottom = tri-methanolate form M3-1 RT Hybrid Simulated PXRD



Top = EtOH recrystallization, experimental dried sample PXRD
Middle = EtOH recrystallization, experimental slurry sample PXRD
Bottom = di-ethanolate form E2-1 RT Hybrid Simulated PXRD

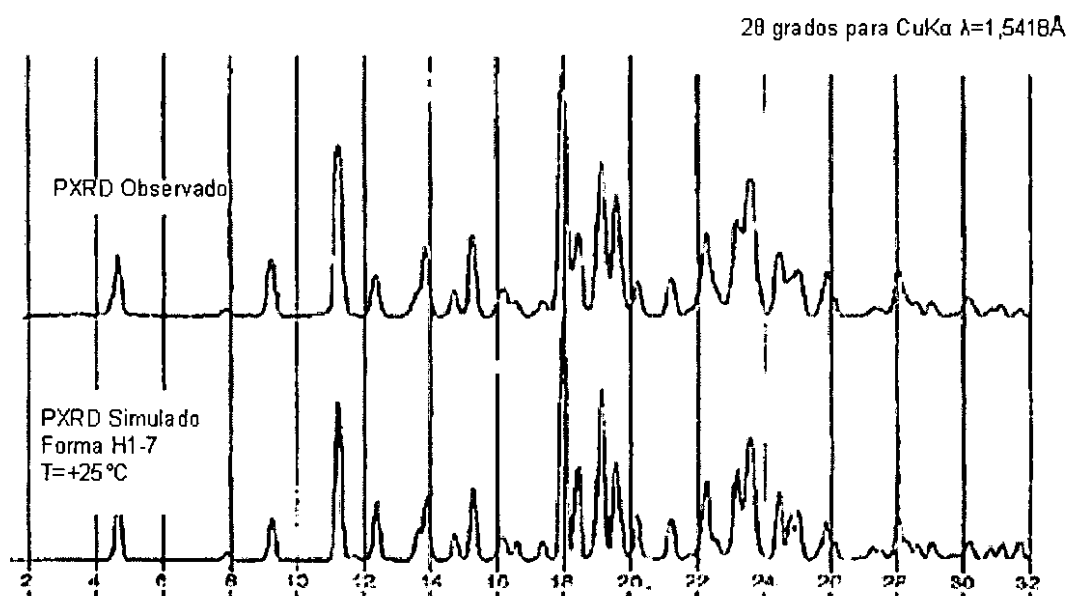
REIVINDICACIONES

1. Monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV)

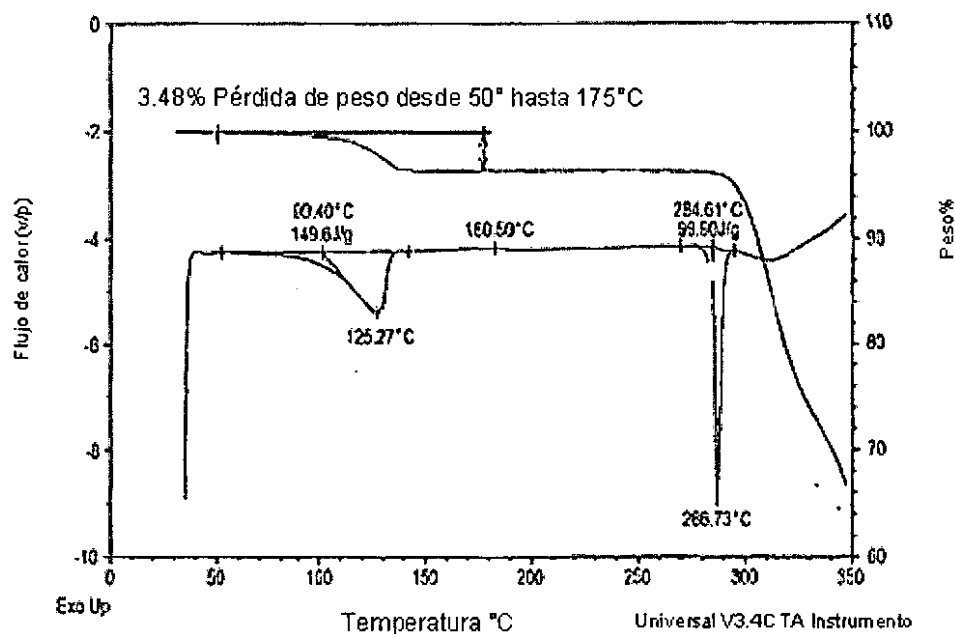


caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X (CuK α λ =1,5418Å a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 0.2 , 25.9 ± 0.2 , y 28.0 ± 0.2 .

2. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X sustancialmente de acuerdo como se muestra a continuación



3. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque cuenta con termografía calorimétrica de barrido diferencial y un análisis termogravimétrico substancialmente de acuerdo como se muestra a continuación:



4. Composición farmacéutica, caracterizada porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-3 y un portador farmacéuticamente aceptable.

5. Compuesto de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado porque los parámetros de célula unitarios es igual a lo siguiente:

Dimensiones de Células: $a(\text{\AA}) = 13.8632(7)$;
 $b(\text{\AA}) = 9.3307(3)$;
 $c(\text{\AA}) = 38.390(2)$;

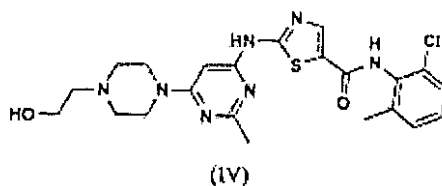
Volumen= $4965.9(4) \text{\AA}^3$

Grupo de espacio pbca

Moléculas/celula unitaria 8

Densidad (calculada) (g/cm^3) 1.354.

6. Proceso para preparar el monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



Caracterizado porque comprende calentar y disolver el compuesto de la fórmula (IV) en una mezcla de etanol/agua y cristalizar el monohidrato de la mezcla de etanol/agua mientras se enfría.

7. Proceso de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque el solvato de butanol del compuesto de la fórmula (IV) se disuelve en la mezcla de etanol/agua.

8. Compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el compuesto tiene una pureza de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, y 100%.



Beacham, Annabel Rose
Frank B. Dehn & Co.
St Bride's House
10 Salisbury Square
London
EC4Y 8JD
GRANDE BRETAGNE

For any questions about
this communication:
Tel.: +31 (0)70 340 45 00

Date
03.12.09

Reference 61.70.92258	Application No./Patent No. 05722772.0 - 2117 / 1711481
Applicant/Proprietor Bristol-Myers Squibb Company	

Decision to grant a European patent pursuant to Article 97(1) EPC

Following examination of European patent application No. 05722772.0 a European patent with the title and the supporting documents indicated in the communication pursuant to Rule 71(3) EPC dated 01.07.09 is hereby granted in respect of the designated Contracting States.

The request for amendments received at the EPO on 02.11.09 and any subsequent modifications agreed with the applicant have been taken into account.

Patent No. : 1711481
Date of filing : 04.02.05
Priority claimed : 06.02.04/USP 542490
04.11.04/USP 624937

Designated Contracting States
and Proprietor(s) : AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IS IT LI LT LU
MC NL PL PT RO SE SI SK TR
Bristol-Myers Squibb Company
Route 206 and Province Line Road
Princeton NJ 08543-4000/US

This decision will take effect on the date on which the European Patent Bulletin mentions the grant (Art. 97(3) EPC).

The mention of the grant will be published in European Patent Bulletin 09/53 of 30.12.09.

Examining Division

Goss I

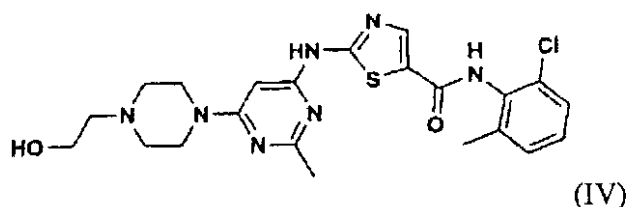
Bissmire S

Seelmann I



Densidad (calculada) (g/cm³): 1.354.

6. El solvato de butanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



caracterizado por un patrón de difracción de rayos X en polvo ($\text{CuK}\alpha\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ a una temperatura de 23°C) comprendiendo valores 2θ de: 5.9 ± 0.2 , 12.0 ± 0.2 , 13.0 ± 0.2 , 17.7 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 y 24.6 ± 0.2 .

7. El compuesto de conformidad con la reivindicación 6, caracterizado porque los parámetros de la célula unitarios son iguales a los siguientes:

10 Dimensiones células: $a (\text{\AA}) = 22.5102(6)$;

$b (\text{\AA}) = 8.4691(3)$;

$c (\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

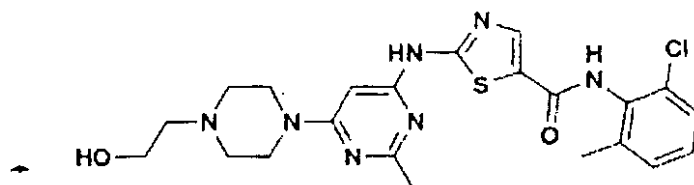
volumen = $2910.5(2) \text{\AA}^3$

Grupo de espacio P21/a,

15 moléculas/célula unitaria: 4

Densidad calculada (g/cm^3): 1.283.

8. Un proceso para preparar el monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



20 caracterizado porque comprende calentar a $75-80^\circ\text{C}$ y disolver el compuesto de la fórmula (IV) en una mezcla de etanol/agua y cristalizar el monohidrato de la mezcla de etanol/agua mientras se enfría.

9. El proceso de conformidad con la reivindicación 8, caracterizado porque el solvato de butanol del compuesto de la fórmula (IV) se disuelve en la mezcla de etanol/agua.