

Señor

Superintendente de Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-076384- -00017-0000

Fecha: 2012-05-30 11:26:38 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 22

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

RECURSO DE REPOSICIÓN

ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ, mayor de edad y vecino de Bogotá D.C., identificado según aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company, domiciliada en P.O. Box 4000, Route 206 and Province Line Road, Princeton, NJ 085543-4000, Estados Unidos de América, presento oportunamente el siguiente recurso de reposición en contra de la Resolución 15528 de fecha 20 de marzo de 2012, notificada por edicto desfijado el 23 de mayo de 2012, con el propósito de que se revoque la mencionada resolución.

1. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la Resolución 15528 de fecha 20 de marzo de 2012, y en su lugar, se conceda el privilegio de patente de invención para la totalidad de las reivindicaciones (1 a 8).



2. ANTECEDENTES

2.1. La solicitud de patente tramitada en este expediente contenía 32 reivindicaciones, capítulo reivindicatorio que fue modificado durante el transcurso del trámite quedando finalmente 8 reivindicaciones (1 a 8). En la Resolución impugnada, el Despacho niega el derecho de patente para las reivindicaciones 1 a 8 con fundamento en falta de nivel inventivo.

2.2. Esta solicitud fue presentada ante ese Despacho el día 3 de agosto de 2006 y se le adjudicó el número de radicación 06.076.384. Mediante auto de fecha 13 de octubre de 2006, la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que se pronunciara con respecto al primer examen de forma contenido en el concepto técnico 11697. Dicho requerimiento fue atendido mediante el memorial radicado el día 7 de septiembre de 2006.

2.3. La solicitud fue publicada en la Gaceta No. 587 del 18 de enero de 2008

2.4. El día 15 de julio de 2008, el solicitante presentó una solicitud de modificación al capítulo reivindicatorio de la solicitud, donde se presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 15 reivindicaciones. Este mismo día se solicitó el examen de patentabilidad.

2.5. El día 18 de junio de 2009 se radica poder otorgado por la solicitante al Dr. Álvaro Correa.

2.6. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el primer examen de fondo el día 26 de noviembre de 2010, en el cual objetó el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos **D1** (US 6596746) y **D2** (Farmacia práctica Remington 19ª Edición, Edit. Médica Panamericana Cap 83 Preformulación). Este requerimiento fue oportunamente atendido por medio del memorial de fecha 22 de febrero de 2011, en cual se presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 11 reivindicaciones.

2.7. Siguiendo con el trámite normal, ese Despacho emitió el segundo examen de fondo el día 1 de abril de 2011, en el cual el examinador objeta el nivel inventivo de las

reivindicaciones 1 a 11, con fundamento en las enseñanzas contenidas en los documentos **D1** (US 6596746) y **D2** (Farmacia práctica Remington 19ª Edición, Edit. Médica Panamericana Cap 83 Preformulación). Este requerimiento fue atendido dentro del término de prórroga por medio del memorial de fecha 8 de agosto de 2011, en el cual se presentó un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones dirigidas al monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV) y a su proceso de preparación.

2.8 Por medio de la Resolución 15528 de fecha 20 de marzo de 2012, notificada por edicto desfijado el día 23 de mayo de 2012, el Despacho niega las reivindicaciones 1 a 8 por cuanto considera que carecen de nivel inventivo a pesar de los argumentos presentados por la solicitante en la respuesta al examen de fondo.

2.9 Ese Despacho menciona que la falta de nivel inventivo se debe a las enseñanzas contenidas en los documentos **D1** (US 6596746) y **D2** (libro "Farmacia Práctica Remington") Particularmente, el Examinador establece en forma resumida que:

"El documento del estado de la técnica más cercano es D1, el cual enseña el compuesto denominado N-[2-cloro-6-metilfenil-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida. Igualmente, menciona que los solvatos de los compuestos son preferiblemente hidratos....y que el ejemplo 455 puede ser preparado utilizando solventes y materiales que son comercialmente disponibles o fácilmente preparados por una persona versada en la materia...Por consiguiente, el documento D1 ya divulgaba la existencia del solvato de forma cristalina y su actividad terapéutica como inhibidor de la proteína cinasa.

La solicitud se diferencia con el documento D1, en que el monohidrato de la fórmula IV presenta un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos: 18 ± 0.2 en 2θ ; cuando en modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre....., mientras que en la anterioridad no se especifica dicho patrón.

Según lo indicado en la descripción el efecto técnico que logra la diferencia permite obtener una nueva forma cristalina (monohidrato de la fórmula IV), estable y que no es higroscópica al almacenarse.....

El problema técnico objetivo de esta solicitud consiste en cómo obtener una nueva forma cristalina más estable y menos higroscópica del compuesto monohidrato de la fórmula IV.....El solicitante no aporta información que evidencie una menor higroscopicidad y mayor estabilidad del monohidrato de la fórmula IV reclamado pues los anexos 1,2 y 3, presentados por la solicitante no corresponden a datos comparativos que demuestren algún tipo de perfil de estabilidad superior al compuesto de monohidrato comparado con otras formas cristalinas, toda vez que corresponden a espectros de difracción de rayos X de los polimorfos de estructura cristalina y no permiten evaluar la estabilidad.....

La solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia, porque la anterioridad D2 ya divulgaba que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas, tales como solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad entre otras.....Por otra parte, es conocido en el campo técnico que los polimorfos son diferentes arreglos estructurales dentro de un cristal de una misma molécula o sustancia, por lo tanto, una persona del oficio normalmente versada en la materia, conociendo que en el documento D1 ya se divulga la capacidad del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida de permanecer en forma de solvato, especialmente hidrato, se vería motivada a utilizar métodos como los revelados en el documento D2 para reproducir los hidratos de la molécula en cuestión, que además pueden ser analizados por métodos de cristalografía conocidos....

Frente al polimorfismo, esta Oficina reitera que 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 que se les busque (D2 pag 245). Además, 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 cuando se utiliza agua como solvente se pueden formar hidratos, tal como es el caso de la presente solicitud en donde la sal de hidrato del compuesto de fórmula IV ya se había sugerido en el documento D1.....

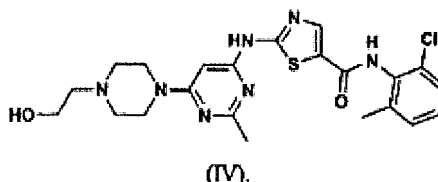
Por último, esta Oficina aclara que el análisis para el registro de una patente de invención se realiza para cada caso en concreto, teniendo en cuenta los antecedentes y la legislación vigente al momento y lugar en que se efectúe la solicitud. Por tal motivo, la concesión de la

misma en un país no determina la concesión automática en otro, aún más atendiendo al principio de territorialidad de la ley, el cual expresa que los derechos de propiedad industrial se circunscriben al entorno geográfico en el que se concedieron, gozando de autonomía cada país para efectos del examen de patentabilidad.....”

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

3.1. Objeto de la invención

Antes de entrar a discutir la patentabilidad de la presente invención, considero importante señalar que el capítulo reivindicatorio de la presente solicitud, conformado por 8 reivindicaciones se encuentra dirigido a proteger un compuesto y su proceso de preparación, cuyo compuesto es el monohidrato cristalino del compuesto de la fórmula (IV) con las siguientes características:



caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2 θ 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 .

Tal como se demostró durante el trámite, el compuesto de la presente invención no solamente es novedoso con respecto al arte previo, tal como lo ha reconocido su Despacho sino que también cumple con el requisito de nivel inventivo.

De esta manera, habiendo establecido qué es lo que se desea proteger con la presente solicitud, me permito presentar los argumentos que sustentan mi solicitud de revocación de la mencionada Resolución.

3.2. El requisito de nivel inventivo

Su Despacho ha reconocido la novedad de la presente solicitud de patente por lo tanto, el requisito a debatir es el 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”*.

Con respecto a la afirmación que establece su Despacho en cuanto a que el producto reivindicado carece de nivel inventivo, porque a los ojos de una persona normalmente versada en la materia la obtención de dicho objeto sería obvia a partir del conocimiento brindado por el estado de la técnica, mi representada no está de acuerdo con tal afirmación y presenta los siguientes argumentos:

Los documentos **D1** y **D2** no afectan 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, ya que aunque el compuesto de la fórmula IV se revela como ejemplo 455 en el documento **D1** (US 6,596,746), la presente solicitud representa la primera revelación de formas cristalinas de este compuesto. En particular, la solicitud en estudio se limitó al Monohidrato cristalino del compuesto de fórmula (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 Fórmula IV. Basados en la enseñanza del documento **D1**, el problema a resolver es el proveer formas mejoradas del compuesto de fórmula 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 fórmula 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

COLOMBIA
CORTE
10-01-2010

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.

No existe ninguna enseñanza en **D1** que condujera a la persona experta esperar que las formas cristalinas del compuesto de formula 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**.

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

Como se informó en las respuestas dadas a los exámenes de fondo, el solicitante, llevó a cabo varios experimentos para aislar una forma cristalina estable del compuesto de formula 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 formula 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.

Tal como se informó anteriormente, 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 estas 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.

Es decir, 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.

Lo anterior, es una clara evidencia que la obtención del monohidrato cristalino del compuesto de formula (IV) no corresponde a un trabajo de laboratorio rutinario sino que por el contrario es el resultado de una ardua investigación.

Se reitera 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.

Los datos comparativos experimentales presentados en las respuestas a los exámenes de fondo demuestran 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, los cuales fueron presentados en los anexos 1 a 3. Esta ventaja técnica superior del monohidrato cristalino de formula IV se demuestra claramente en la copia de la declaración del investigador George Derbin, empleado de Bristol Myers Squibb Company que anexamos a este escrito.

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

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



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.

En conexión con lo anterior, y tal como lo enuncié anteriormente me permito adjuntar una copia de la declaración hecha por el investigador y empleado George M. Derbin de Bristol Myers Squibb Company con relación a las ventajas técnicas del producto de la presente invención y características mejoradas que le brindan nivel inventivo.

Como se discute en dicha declaración, los intentos para cristalizar la base libre del compuesto de formula IV (dasatinib), fueron complicadas por el hecho de que la base libre fácilmente forma solvatos. Como se evidencia en el anexo 1 adjunto a dicha declaración la formación del monohidrato cristalino no corresponde a una experimentación de rutina. En particular, la mera presencia de agua durante el experimento de cristalización no garantiza la formación del monohidrato.

La declaración también proporciona evidencia en cuanto a que el monohidrato es más estable que otras formas cristalinas, incluyendo el dihidrato cristalino. El Anexo 2 adjunto a la declaración proporciona evidencia con respecto a que la forma cristalina del monohidrato tiene sorprendentemente estabilidad superior cuando se compara tanto con la forma cristalina del etanolato así como con el metanolato. Estos datos comparativos fueron presentados durante el transcurso del trámite de la solicitud en estudio como Anexos 1-3.

Tal como se indica en los datos de balance de humedad mencionados en el párrafo 16 de dicha declaración, una vez se lleva a cabo la deshidratación de la forma monohidrato, ocurre una re-hidratación estequiométrica completa a una humedad relativa de cerca de 5%. Sin embargo, el material no absorbe más agua en la red cristalina a humedades relativas por encima del 5%, lo que demuestra que el monohidrato a granel es muy estable tanto cinéticamente como termodinámicamente a las temperaturas y humedades investigadas.

Los datos en la declaración y en los anexos adjuntos a dicha declaración, proporcionan evidencia de la estabilidad superior sorprendente del monohidrato comparado con otras formas cristalinas del compuesto de formula IV (dasatinib), las cuales se encontraron



mediante experimentación de rutina. Por las razones dadas anteriormente así como en las respuestas presentadas a los estudio de fondo expedidos por su Despacho, las reivindicaciones 1 a 8 dirigidas al monohidrato cristalino de la fórmula (IV) así como a su proceso de preparación son inventivas con respecto a los documentos **D1** y **D2**.

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 formula 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.

Al demostrarse que la Resolución No.15528 del 20 de marzo de 2012 fue emitida con base en un análisis erróneo para el requisito de nivel inventivo, ya que los datos comparativos presentado por mi representada sí demuestran el nivel inventivo del producto reclamado, solicito de manera respetuosa que se revoque la Resolución No. 15528 y en su lugar se acepten los datos comparativos que demuestran la estabilidad superior inesperada del monohidrato cristalino del compuesto de la formula (IV) comparado con otras formas cristalinas, y por consiguiente se otorgue el título de patente a la invención "Proceso para preparar carboxamidas 2-aminotiazol-5-aromáticas como inhibidores de la cinasa".

3.3 Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

Aunque compartimos la opinión de su Despacho en cuanto a que el otorgamiento de una patente equivalente a la presente solicitud Colombiana por otras Oficinas no obliga a su Despacho a actuar de la misma forma, no debe desatenderse el hecho de que la Oficina de patentes Peruana, que se rige por la misma Decisión 486 y la Oficina Europea de patentes hayan reconocido la novedad y el nivel inventivo de solicitudes equivalentes a la solicitud Colombiana No. 06.076.384 con números de patente 5876 y No. 1711481 respectivamente.

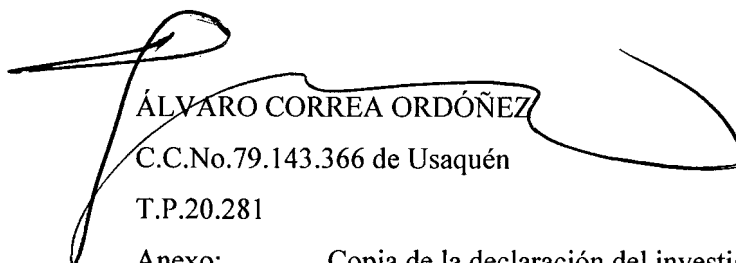
De hecho, la concesión de las solicitudes correspondientes en otros países del mundo, resulta de gran importancia ya que este hecho ha sido considerado dentro del Artículo 46 de la Decisión 486, en el cual se establece que la Oficina Nacional competente podrá requerir informes de otras oficinas de propiedad industrial, para lo cual el solicitante podrá proporcionar copia de los resultados de exámenes de patentabilidad efectuados respecto de las solicitudes extranjeras correspondientes. En este sentido, de acuerdo con dicho Artículo 46, la Oficina Nacional competente podrá reconocer los resultados de los exámenes como suficientes para acreditar el cumplimiento de las condiciones de patentabilidad de la invención, como es el caso de las solicitudes concedidas en el extranjero.

En este sentido, debe tenerse en cuenta que la independencia que posee la *SIC* para juzgar la patentabilidad de una invención, se refiere más a las excepciones de patentabilidad que lógicamente pueden variar o a las causales de nulidad o cancelación, respecto de las cuales cada país puede tener su propio criterio. Sin embargo, tratándose de la apreciación de novedad y nivel inventivo, como el discutido en este caso, los cuales son requisitos *sine qua non* de toda patente, es evidente que los criterios de apreciación no varían mucho de legislación a legislación, y que una apreciación positiva acerca de la existencia de dichos requisitos por parte varias Oficinas de Propiedad Industrial a nivel mundial, sí constituye un indicio más que razonable de que la solicitud es patentable.

4. NOTIFICACIONES

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Avenida 82 No. 10-62 Piso 6 de la ciudad de Bogotá, D.C.

Atentamente,



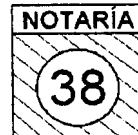
ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

Anexo: Copia de la declaración del investigador George Derbin

MGT/BOGDMS-1092319-V1-P2006_076384-0923.DOC

**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**

El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:



CORREA ORDOÑEZ ALVARO JOSE

quien exhibió la: C.C. 79143366
y Tarjeta Profesional No. 20281

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)
Bogotá D.C. 30/05/2012



A2

evx2wwddw11cs1xs

**RODOLFO REY BERMUDEZ
NOTARIO 38 (E) DE BOGOTÁ, D.C.**

A handwritten signature in black ink is written over a circular notary stamp. To the right of the signature is a fingerprint.

13

**European Patent No. 1711481 of Bristol-Myers Squibb Company
Opposition by Apotex Inc.**

DECLARATION OF GEORGE DERBIN

1. My name is George M. Derbin. I received my Bachelor of Science in Chemistry degree from Philadelphia College of Pharmacy and Science (Currently University of the Sciences at Philadelphia) in August 1991. I received my Masters of Science in Pharmaceutics degree from The University of Michigan in May, 1994. I have been employed by Bristol-Myers Squibb Company (BMS, the patentee) for approximately 16 years. I am currently a Senior Research Scientist II.
2. I served as form team leader and exploratory pharmaceutics representative to the development team for dasatinib (the compound of formula (IV) in European Patent No. 1711481). The information herein comes from my own personal knowledge or from the internal records of the patentee to which I have access.
3. The primary goal in the form team work is to identify a crystalline form of the drug substance that has the potential to be:
 - a. reproducibly manufactured as a suitable and stable Drug Substance.
 - b. reproducibly formulated as a suitable and stable Drug Product.
 - c. characterized in detail to support assessment of identity, suitability, and stability
4. Attempts to crystallize the dasatinib free base resulted in two main outcomes, namely stable and unstable solvates. Stable solvates have the disadvantage of carrying along various amounts of the solvent system from which they are crystallized. This lowers drug loading, and has potentially toxicological implications. A stable solvate of a pharmaceutically acceptable solvent would be considered as an acceptable form. However, a non-solvated form would be preferred.
5. Unstable solvates go through a solid state transformation when they are isolated, removed from their mother liquor in air, dried under vacuum, heated etc. This instability was characterised in several ways. Slurries of an unstable solvate could be found to have a different PXRD pattern than the same material once isolated, denoting a form change, often to a lower order solvate or neat form, and thus demonstrating solid state instability. Thermogravimetric analysis (TGA) in combination with differential scanning calorimetry (DSC) could demonstrate a significant weight loss (in appropriate magnitude to the weight percent of a solvate) at relatively low temperature which may correspond to a broad endotherm. NMR analysis could denote the likelihood of solvated material; and/or Raman spectroscopy could show transformations before and after isolation. In view of the high propensity of compound (IV) to form solvates, a primary selection criteria of matching slurry versus powder XRD patterns was used. If the two patterns did not match, the salt and/or solvent combination was not considered to be suitable. If the dry and slurry patterns matched, a second criteria was typically solvent content as indicated by NMR.
6. An unstable solvate was considered undesirable, as it is difficult to control the desolvation process and hence the exact composition of any desolvated product. For example, the dichloromethane solvate of compound (IV) was

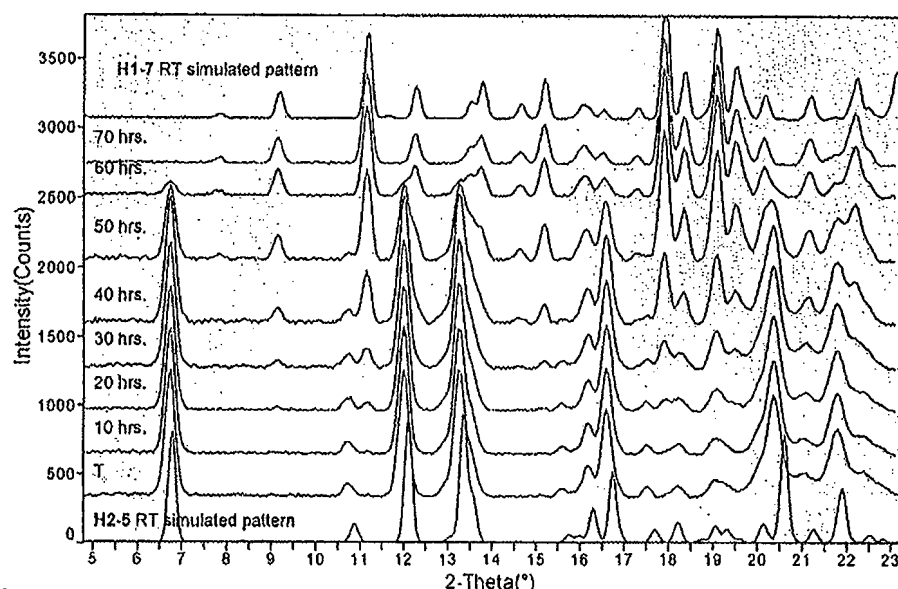
found to lose half or all of the dichloromethane depending on the drying conditions used.

7. Internal screening at BMS of the free base material was carried out both by hand using traditional wet chemistry experiments performed sequentially and automated via robotics. The automated screen consisted of one round of 12 solvents alone or with one of 4 anti-solvents (one of which as water) and a second round of 34 antisolvents for a total of 82 combinations. Crystallinity was assed by powder X-Ray diffraction (pXRD). NMR was used to check for the presence of solvent in the dried products. If NMR showed the presence of solvent for a dried crystalline product, it was assumed that a solvate was present. None of the automated experiments resulted in crystallisation of the free base or formation of the monohydrate. The free base was found to have high propensity to form solvates with organic solvents, even in mixed water/organic solvent systems. Details of some of the solvates found are provided in Annex 1.
8. An external screen for crystalline forms of dasatinib was also commissioned from a specialised third party. This screen looked at 178 different experiments/combinations. Material for the screening was supplied by BMS to the external company as the lyophilized acetate salt (amorphous). The initial screening involved 78 capillary experiments, each done in triplicate. These were followed by over 100 traditional (20 mg) experiments including fast/slow solvent evaporations, slurrying (some with ultrasound agitation), anti-solvent addition, and the use of temperature in various ways. Roughly half of the traditional crystallization experiments involved the use of water as an anti-solvent or co-solvent. Despite this, the external screen did not identify the crystalline monohydrate as a possible crystalline form, further illustrating that formation of the crystalline monohydrate is not routine.
9. Several unsuccessful attempts were made to directly crystallise the desolvated neat form, and in each case the X-ray powder diffraction pattern of the "wet" product would differ from the pattern for the "dry" product, denoting the presence of a weak solvate. As mentioned above, in general a crystalline structure was considered to be stable by the formulation team if the same X-ray powder diffraction pattern was observed whether done in a slurry or with the dried powder. If the X-ray powder diffraction patterns did not match, then the crystalline structure had changed when subjected to the isolation/drying conditions, and that particular crystalline structure was not considered stable. This is illustrated by the pXRD patterns for the crystalline monohydrate and the ethanol and methanol solvates in Annex 2.
10. As shown on page 1 of Annex 2, the crystalline monohydrate shows an identical X-ray powder diffraction pattern for the slurry and isolated powder forms of the compound. However, both the methanolate and ethonolate forms show a different X-ray diffraction pattern for the slurry form, indicating that when forming a slurry a different crystalline solvate is formed (see pages 2 and 3 of Annex 2 respectively). The spectra in this Annex also contain simulation X-ray powder diffraction patterns confirming that alternative solvates have been formed.
11. It was found that it is not suitable to prepare the crystalline monohydrate directly via crystallisation from water due to solubility problems. The monohydrate form of compound (IV) has limited solubility in water, except at low pH due to its dibasic nature. The solubility of a saturated solution of monohydrate (pH 6.0) at 24±1°C was 0.008 mg/mL (insoluble by USP definition). Compound (IV)

contains a pyrimidinyl-amino structure and a dual substituted piperazine group, both of which can potentially ionize between pH 1 to 9. Consequently, the aqueous solubility is expected to be pH-dependent at biologically relevant pH values. The Table below shows the solubility determined using solid monohydrate in water at 24+/-1°C. The increase in solubility between pH 4.5-7 is attributed to the ionization of the substituted piperazine nitrogen. The second and most significant increase in solubility appears to occur at pH 4.0, where the second ionization is thought to be occurring. When both basic centers are ionized below pH 2.5, compound (IV) appears to have significant aqueous solubility of greater than 20 mg/mL, in which region salt formation could occur.

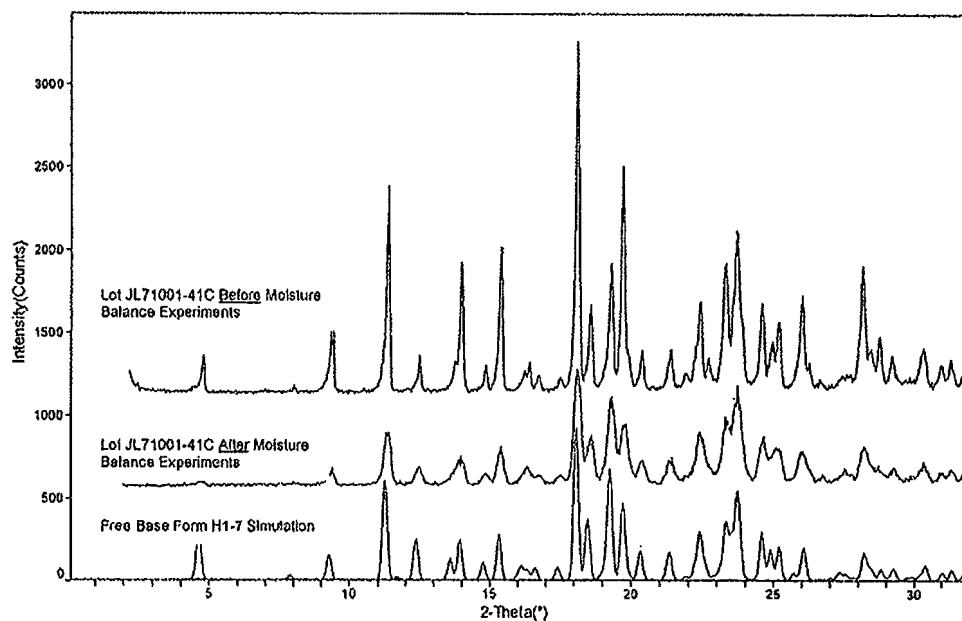
pH	Solubility (mg/mL)
2.64	18.42
2.99	9.66
3.64	2.06
3.99	0.695
4.28	0.205
4.41	0.124
4.52	0.079
4.90	0.063
5.34	0.020
5.44	0.016
5.62	0.016
5.96	0.008
6.99	<0.001
8.86	<0.001
11.08	0.003

- 12. The fact that water is present does not mean that the monohydrate will automatically be formed. The monohydrate was in fact first produced unexpectedly, during experiments aimed at preparing a very pure form of the neat free base for use as an analytical reference standard. These experiments involved heating compound (IV) in N-methylpyrrolidone (NMP) to form a saturated solution, followed by cooling and addition of water which caused precipitation of the monohydrate.
- 13. A crystalline dihydrate of compound (IV) was also identified, but this is less stable than the monohydrate. Heating the amorphous free base in water above 60°C or a solution of the monoacetate salt in water above 60°C results in formation of the dihydrate. The dihydrate is stable indefinitely in water at room temperature. However, the isolated dihydrate form was found to be unstable and to dehydrate under typical room temperature conditions to the neat form.
- 14. An aqueous slurry of the dihydrate was seeded at room temperature with crystals of the monohydrate, and the slurry periodically examined for crystal formation by pXRD (see Figure below). In less than 70 hours, all of the dihydrate form (H2-5) had converted to the monohydrate (H1-7) form.



pXRD experiment showing conversion from base form dihydrate to monohydrate

15. This experiment demonstrated that even at essentially unit water activity, the monohydrate is thermodynamically more stable than the dihydrate, which is a metastable form.
16. Moisture Balance data showed that upon dehydration of the monohydrate form (60°C under N₂ atm.), complete stoichiometric re-hydration (1 mole H₂O:1 mole drug) occurs at a relative humidity of ~5% for temperatures ranging from 25°C through 50°C. In addition, the material does not further absorb water into the crystal lattice at relative humidities above 5% for the same temperature range (up to 65% at 45°C and 35% at 50°C). The powder XRD patterns collected before and after the Moisture Balance work (see below) show no apparent changes in the crystal structure caused by dehydrating and re-hydrating the lattice, indicating that the bulk monohydrate is kinetically and thermodynamically very stable at relative humidities at or above 5% for such temperatures.



Powder XRD patterns for the monohydrate form before and after dehydration/re-hydration.

17. In summary, the monohydrate of compound (IV) was not identified as the result of routine screening for crystalline forms, and once found, showed superior stability to other crystalline forms investigated.
18. I confirm that the above statements are accurate to the best of my knowledge.

George M. Derbin
George Derbin
Date: 11 - April - 2012
Place: Lawrenceville, NJ

Annex 1

Internal screen for crystalline forms of free base

Analysis of Results

Crystallinity was assed by powder X-Ray diffraction (pXRD). NMR was used to check for the presence of solvent in the dried products. If NMR showed the presence of solvent for a dried crystalline product, it was assumed that a solvate was present.

All samples were subjected to drying. More stable solvates will tend to retain higher levels of solvent after drying, whilst unstable solvates will tend to lose solvent.

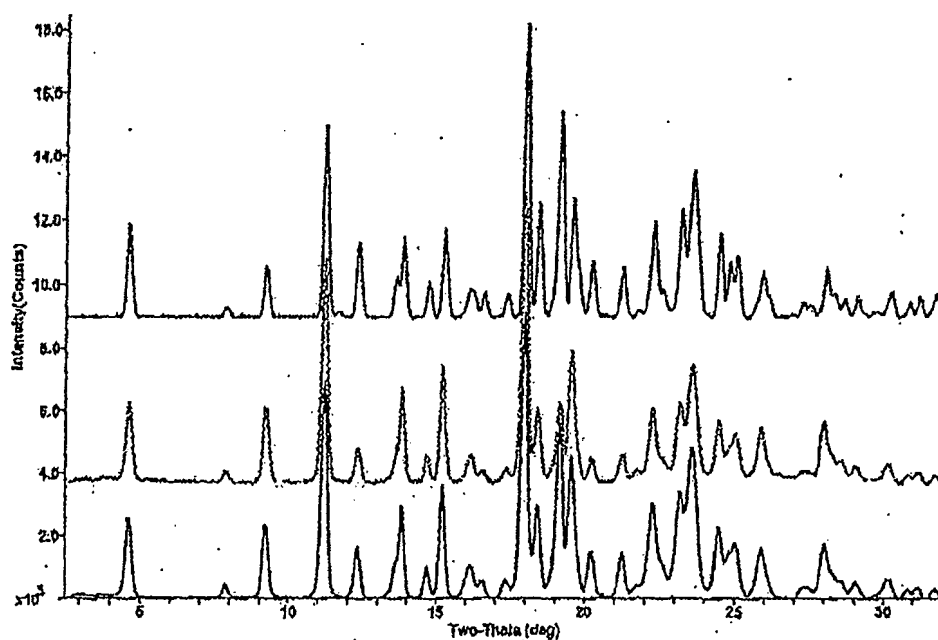
NMR results

Solvent / antisolvent system	Solvent detected by NMR
MeOH	trace solvents
DCM/heptane	trace solvents, (0.5 equiv. DCM after partial drying)
n-BuOH/iPrOH	0.5 equiv BuOH
MeOH/iPrOH	0.7 equiv iPrOH
THF/heptane	1.0 equiv THF
DME/heptane	1.0 equiv DME
BuOEtOH/nBuOAc	1.0 equiv BuOEtOH
BuOEtOH	1 equiv. BuOEtOH
BuOEtOH/heptane	1 equiv. BuOEtOH
BuOEtOH/iPrOH	1 equiv. BuOEtOH
DMF/iPrOH	0.5 equiv. DMF, 0.5 equiv iPrOH
DCM/iPrOH	0.15 equiv. DCM, 0.16 equiv. iPrOH
THF/water	1.0 equiv THF
THF/iPrOH	1.0 equiv. THF
iPrOAc	trace solvents
Propanediol	1.0 equiv. Propanediol
t-BuOAc	0.2 equiv. t-BuOAc
THF	1.0 equiv. THF
Acetone	2.0 equiv. Acetone
BuOH	0.67 equiv. BuOH
DME	0.5 equiv. DME
EtOH	0.2 equiv. EtOH
MIBK	> 1 equiv MIBK
MeTHF	0.25 equiv. MeTHF
NMP/MTBE	1.5 equiv. NMP
NMP/EtOH	0.35 equiv. NMP, 0.2 equiv. EtOH
NMP/ethylene glycol	>2 equiv. ethylene glycol

Abbreviations used in above Table

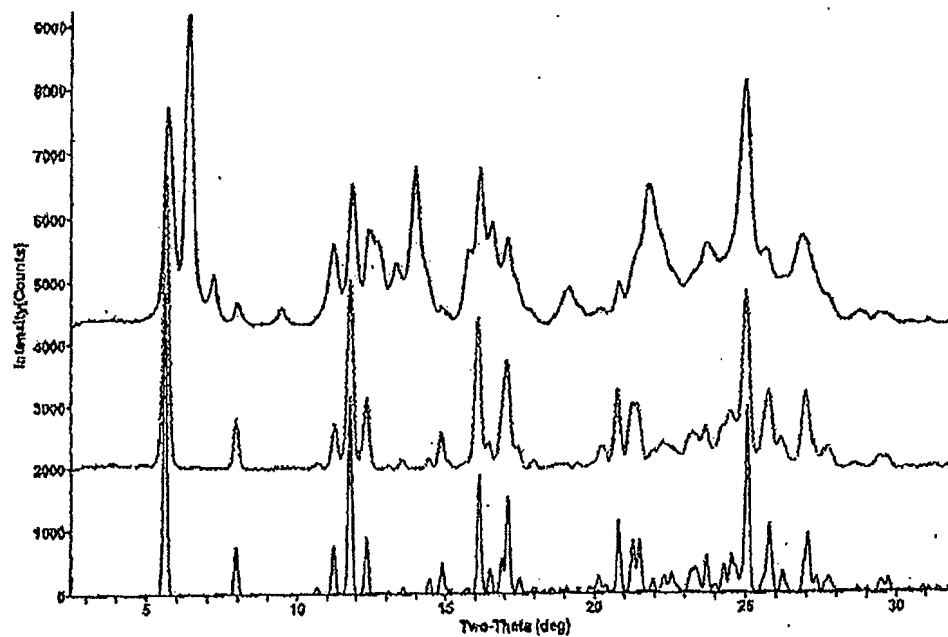
Abbreviation	Solvent
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidine
MeOH	methanol
EtOH	ethanol
THF	tetrahydrofuran
DCM	dichloromethane
n-BuOH	n-butanol
BuOEtOH	butoxyethanol
DME	dimethylether
iPrOH	iso-propanol
iPrOAc	iso-propylacetate
MIBK	methyl isobutyl ketone
MeTHF	methyl tetrahydrofuran
MTBE	methyl tert-butyl ether
t-BuOAc	tert-butyl acetate

Annex 2



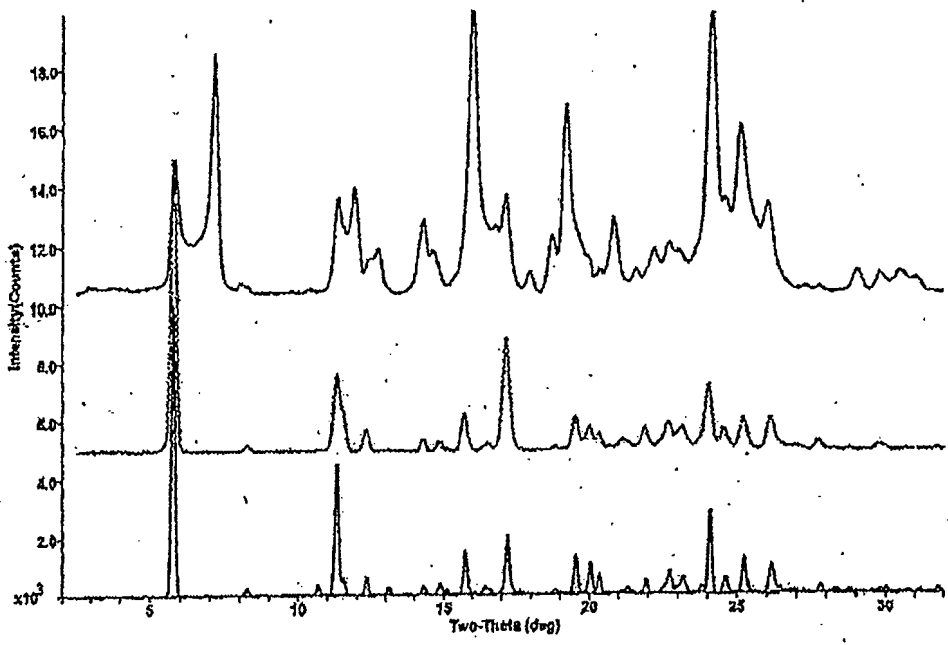
Top = monohydrate form H1-7 Simulated PXRD (T = RT)
Middle = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental slurry sample PXRD
Bottom = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental dried sample PXRD

Annex 2



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

Annex 2



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