

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-076384- -00010-0000

Fecha: 2011-02-22 16:54:00 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 18

Doctor

José Luis Salazar

Director de Nuevas Creaciones (E)

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. 397**DEL 26 DE NOVIEMBRE DE 2010, OFICIO NO. 15371 (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 legal:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Claridad del capítulo reivindicatorio**

Con relación a las reivindicaciones 1, 10 y 15 su Despacho establece que el cristal debe caracterizarse por la definición de los valores $2\ \text{\AA}$ característicos de su espectro de difracción de rayos X, los cuales lo diferencian de los demás cristales del activo e igualmente se debe tener en cuenta temperaturas características del termograma de dicho cristal.

Se menciona que las reivindicaciones 2 y 3 no deben hacer referencia a los dibujos.

Se menciona además que las reivindicaciones 6,9 caracteriza un compuesto por su método de administración y que un polimorfo debe caracterizarse por su difractograma de rayos X o su DSC, divulgado de forma específica los puntos característicos de cada uno.

Con relación a la reivindicación 8 se menciona que no limita o aclara la materia reclamada.

Por último se menciona que la reivindicación 14 caracteriza un compuesto por ser “sustancialmente puro” esta expresión es ambigua. Lo mismo aplica para la expresión aproximadamente de las reivindicaciones 7 y 11.

1.2 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece que los documentos **D1**¹ (US 6596746) y **D2**² (Farmacia práctica Remington 19ª Edición) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 15 de la presente invención

En forma resumida el Examinador establece:

*“La diferencia con D1 es que el estado de la técnica no divulga el patrón de difracción de rayos X (valores 2θ), de 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 **estos solvatos siguen siendo útiles como inhibidores de la proteína tirosina cinasa.....***

D2 divulga que la obtención y caracterización de polimorfos es una labor rutinaria en el desarrollo preformulación de preparados farmacéuticos en donde la variación por ejemplo del disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación etc, permiten obtener diferentes formas cristalinas de una misma molécula con propiedades físicas y fisicoquímicas diferentes que modifican el desempeño de los compuestos (entre ellas la solubilidad, el punto de fusión, densidad, dureza, la velocidad de disolución, la

¹ Cyclic Protein Tyrosine Kinase Inhibitors

² Farmacia Practica Remington 19ª Edición EDIT. Medica Panamericana Cap 83 preformulación Poliformismo (páginas 2226-2231)

biodisponibilidad entre otras).

Establece su Despacho que la presente invención es obvia para un experto medio a la luz de la información contenida en D1 y D2. Del mismo modo, los solvatos reclamados reproducen en lo sustancial la función, los medios y el resultado del compuesto N-(2-cloro-6-metilfenil)-2—[[6-[4-(2-hydroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida divulgado en D1 ya que siguen siendo útiles como inhibidores de la proteína tirosina cinasa...

Por último, con relación a las reivindicaciones 12 y 13 que reclaman un proceso para obtener los solvatos que consiste en calentar y disolver el compuesto de la fórmula (IV) en una mezcla de solvente y cristalizar la mezcla mientras se enfría, establece su Despacho que D2 enseña métodos de obtención de polimorfos, que se fundamentan en recrystallizar el compuesto de una solución mediante enfriamiento.....

Concluye su Despacho que para el técnico medio sería obvio obtener diferentes solvatos de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2—[[6-[4-(2-hydroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazolcarboxamida, utilizando la técnica de recrystallización la cual es ampliamente conocida.

2. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

2.1 Modificaciones a una solicitud en trámite:

Con el objeto de atender a las observaciones del examinador, y de conformidad con el artículo 34 de la Decisión 486 que permite al solicitante en cualquier momento del trámite efectuar modificaciones siempre y cuando no se presente una ampliación de la invención originalmente presentada, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se efectuaron las siguientes modificaciones:

Se canceló la reivindicación 8 relacionada con un compuesto caracterizado porque es una molécula de agua por molécula de la fórmula (IV).

Se canceló el término “aproximadamente” de las reivindicaciones 7 y 11 y el término

“sustancialmente puro” se cambió por su definición tal como aparece en la memoria descriptiva de la presente invención, en la página 30.

“sustancialmente puro significa un compuesto que tiene una pureza mayor al 90%, incluyendo 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99 y 100%.

Por otro lado, informamos a su Despacho que se incluyó en las reivindicaciones 1 y 10 los valores 2θ característicos de su espectro de difracción de rayos X. La reivindicación 15 ya incluía dichos valores.

Con relación a la observación de su Despacho en cuanto a que las reivindicaciones 2 y 3 no deben hacer referencia a la descripción o a los dibujos.

Mi representada informa a su Despacho que en éste caso en particular no es posible definir dichas reivindicaciones sino haciendo referencia a las figuras.

Nótese, por ejemplo, el patrón de difracción de polvo de rayos X para el compuesto de formula (IV), mostrado en la figura 1, efectivamente actúa como una huella dactilar (fingerprint) caracterizando una forma particular cristalina.

Mientras que el patrón de difracción puede representarse por una lista de picos, el patrón de difracción en su totalidad, tal como se representa en la figura 1 (información detallada, también como el tamaño y la forma de los picos relativos a cada uno), es distintivo de tal forma cristalina única. Las características de la forma cristalina del compuesto de la formula (IV), pueden, por lo tanto, definirse solamente de manera integral haciendo referencia a la figura 1. No hay sustituto en términos de palabras o formula para definir la forma cristalina con la misma extensión o alcance como se presenta al hacer referencia a la figura 1. Por lo tanto, en este caso particular se considera que sí es aceptable que las reivindicaciones 2 y 3 hagan referencia a las figuras.

No obstante lo anterior, para dar mayor claridad al pliego reivindicatorio, se ha incluido las figuras 1 y 2 en las reivindicaciones 2 y 3 respectivamente.

Por otro lado, las reivindicaciones 6, 9 en las que se caracteriza un compuesto por su método administración se cancelaron del pliego reivindicatorio.

2.2 Nivel inventivo

Su Despacho ha reconocido la novedad de la presente invención. Por lo tanto, el requisito a sustentar 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”*.

Contrario a lo que plantea el Examinador, el documento del 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, principalmente por lo siguiente:

En el nuevo pliego reivindicatorio la reivindicación 1 se dirige al monohidrato cristalino del compuesto de la formula (IV), y la reivindicación 6 se dirige al solvato de butanol cristalino del compuesto de la formula (IV).

Nótese que aunque el compuesto de la formula 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.

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.

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**.

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

Mi representada informa que 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.

Adicionalmente, mi representada contrató a una compañía especialista para identificar formas cristalinas estables del compuesto de fórmula 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 fórmula 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 fórmula IV se calentó en N-metilpirrolidona para formar una solución saturada, seguido del enfriamiento y adición de agua la cual causa precipitación del monohidrato.

Se trae a colación lo establecido por El Manual Andino para el examen de solicitudes de patentes de invención³ 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.

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.

³ MANUAL PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCIÓN EN LAS OFICINAS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL DE LOS PAÍSES DE LA COMUNIDAD ANDINA, OMPI, 2004

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 formula IV con estabilidad mejorada. Por lo tanto, la reivindicación 1 se considera inventiva con relación al arte previo.

Por otro lado, la forma de butanolato del compuesto de formula IV es un intermediario útil en la preparación de la forma del monohidrato, tal como se ilustra en el ejemplo 5. Existen muchas ventajas de proceso para la forma butanolato.

El aislamiento del butanolato proporciona unos medios efectivos y eficientes de purificación que conducen a perfiles de impureza y de potencia constantes y como medios para retirar los subproductos de la reacción.

El butanolato es químicamente estable y no higroscópico, con rendimientos y procesos de fabricación que son constantes, confiable y reproducible a través de una variedad de escalas.

Además, el aislamiento del solvato de butanol permite que la reacción y el aislamiento sean llevados en un solvente único, facilitando la fabricación y reduciendo el uso y desperdicio del solvente. Ninguna de estas ventajas son identificadas en **D1**, y no hay nada en este documento que lleve a la persona experta a siquiera intentar aislar la forma de solvato de butanol cristalino del compuesto de formula IV. Por lo que la reivindicación 6 es también inventiva con respecto a **D1**.

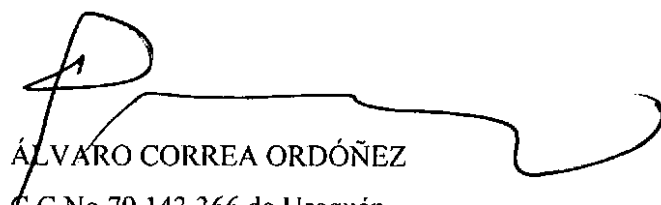
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que la patente Europea No. 1711481 equivalente a la presente solicitud colombiana ha sido otorgada. 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,

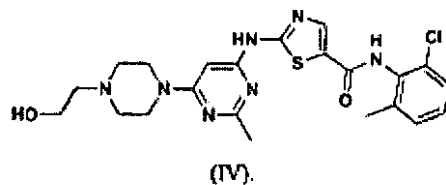


ÁLVARO CORREA ORDÓÑEZ
C.C.No.79.143.366 de Usaquén
T.P.20.281

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

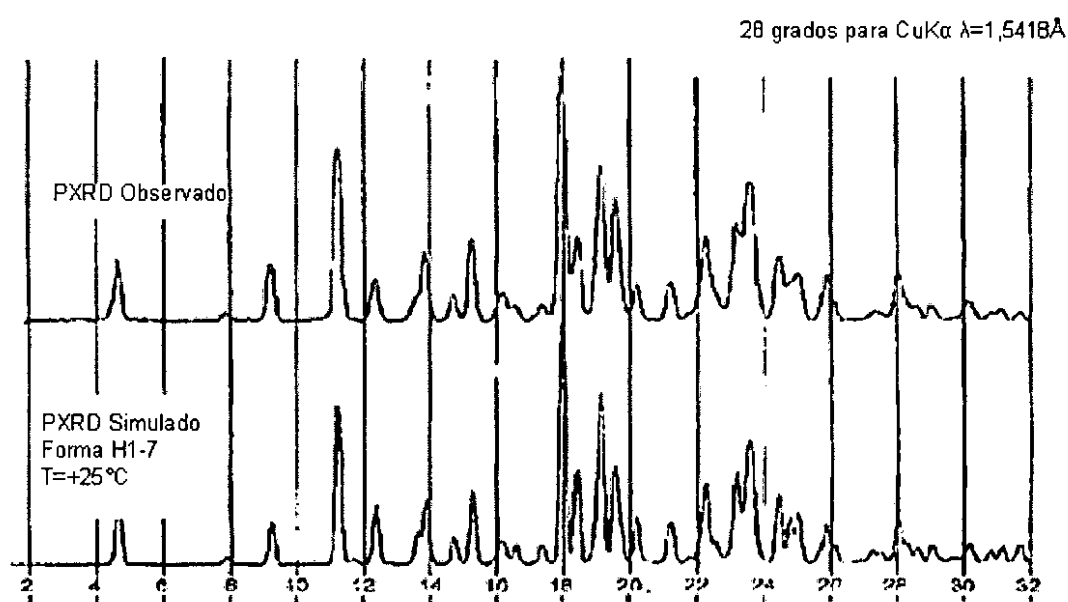
REIVINDICACIONES

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

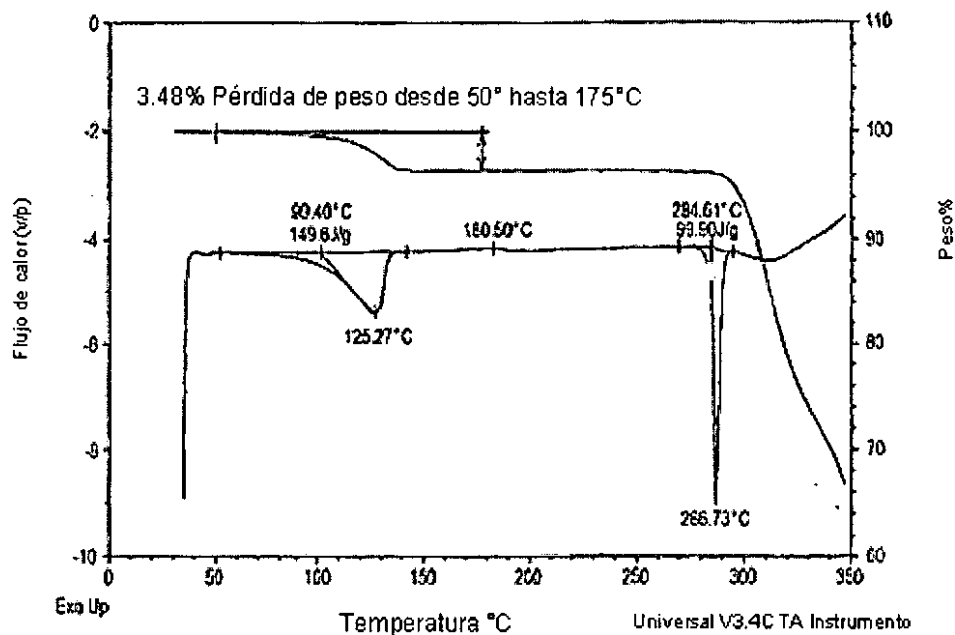


caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X (CuK α $\lambda=1,5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de: 18.0 ± 0.2 , 18.4 ± 0.2 , 19.2 ± 0.2 , 19.6 ± 0.2 , 21.2 ± 0.2 , 24.5 ± 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: $a(\text{\AA}) = 13.8632(7)$;
 $b(\text{\AA}) = 9.3307(3)$;
 $c(\text{\AA}) = 38.390(2)$;

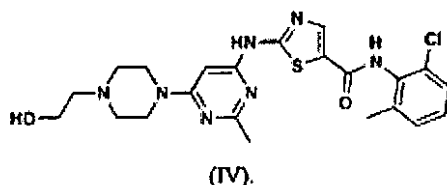
Volumen = $4965.9(4) \text{\AA}^3$

Grupo de espacio pbca

Moléculas/celula unitaria 8

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

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



caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de: $5.8.0\pm 0.2$, 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , y 26.2 ± 0.2 .

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

Dimensiones de células: $a(\text{\AA}) = 22.8102(6)$;
 $b(\text{\AA}) = 8.4691(3)$;
 $c(\text{\AA}) = 15.1436(5)$;

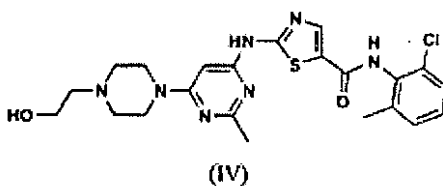
Volumen= $2910.5(2) \text{\AA}^3$

Grupo de espacio $P2_1/a$

Moléculas/célula unitaria 4

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

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

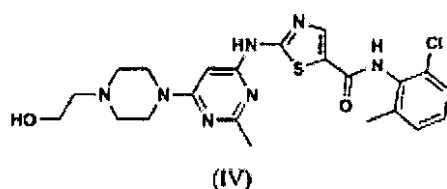


Caracterizado porque comprende calentar y disolver el compuesto de la fórmula (IV) en una mezcla de etanol/agua y cristalizar el monohidrato de la mezcla de etanol/agua mientras se enfría.

9. 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.

10. Compuesto de conformidad con las reivindicaciones 1-3 y 6, caracterizado porque el compuesto tiene una pureza de 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, y 100%.

11. Solvato de etanol cristalino del compuesto de la fórmula (IV)



Caracterizado porque cuenta con un patrón de difracción de polvo de rayos X ($\text{CuK}\alpha$ $\lambda=1,5418\text{\AA}$ a una temperatura de alrededor de 23°C) que comprende cuatro o más valores 2θ seleccionados del grupo que consiste de 5.8 ± 0.2 , 11.3 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 17.2 ± 0.2 , 19.5 ± 0.2 , 24.1 ± 0.2 , 25.3 ± 0.2 , y 26.2 ± 0.2 .



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

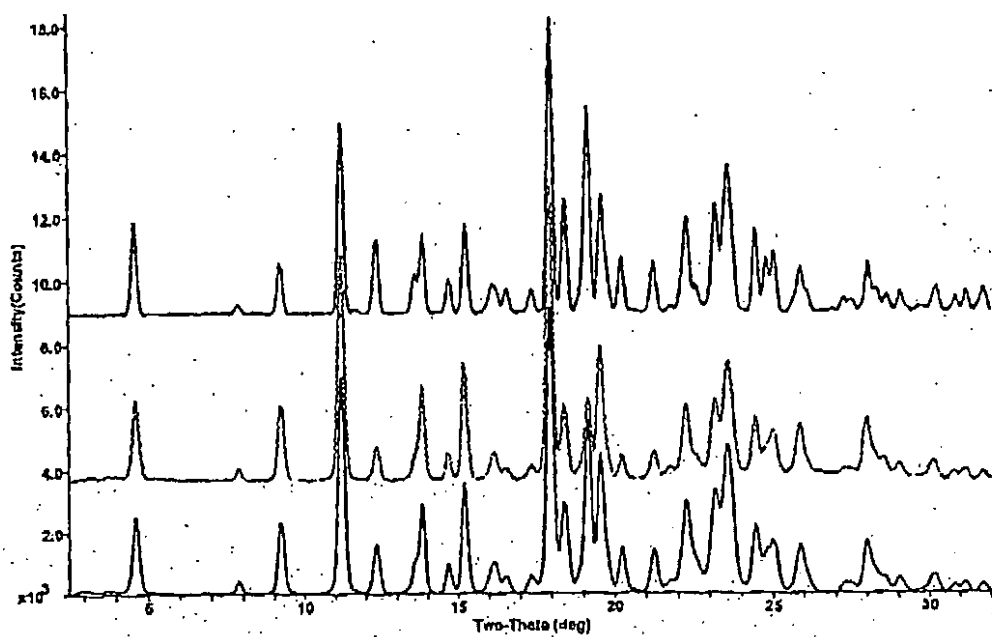
Goss I

Bissmire S

Seelmann I

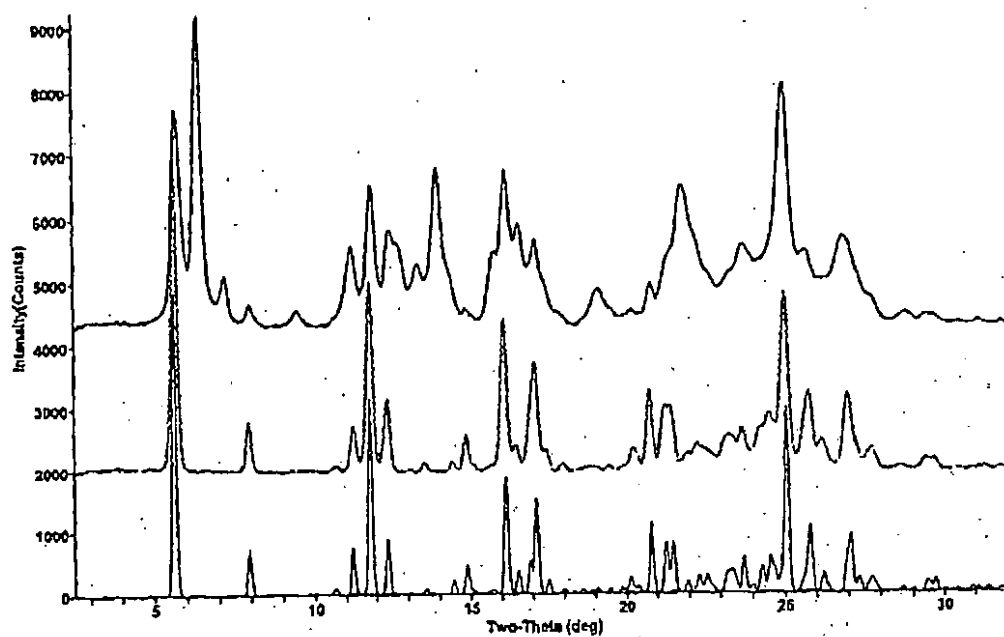


Annex 1



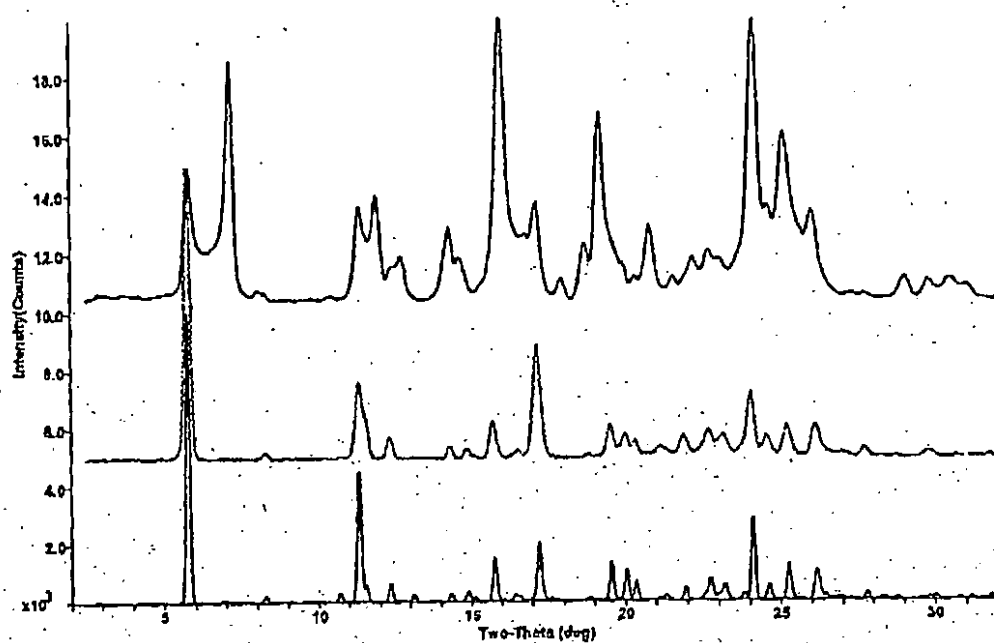
Top = monohydrate form H1-7 Simulated PXRD (T = RT)
Middle = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental slurry sample PXRD
Bottom = EtOH/H₂O (1:3, v/v) recrystallization, experimental dried sample PXRD

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 3



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