

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-111944- -00018-0000

Fecha: 2011-08-23 16:52:13 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/II Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 44

Doctor

José Luis Salazar

Jefe de División de Nuevas Creaciones (C)

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. _____ S. _____ D. _____

Referencia: Expediente No. 06.111.944

Solicitud de Patente de Invención titulada: "Proceso para preparar bisulfato de atazanavir y nuevas formas"

Solicitante: Bristol Myers Squibb Company

RESPUESTA AL AUTO NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA NO.137**DEL 8 DE ABRIL DE 2011, OFICIO NO. 06117 (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 en mi memorial del 8 de julio de 2011:

1. Objeciones del Examinador**1.1 Claridad:**

Su Despacho establece que *"los cristales tipo II del bisulfato de atazanavir revelados por el estado de la técnica D2 son los reclamados en esta solicitud bajo el nombre Forma A de bisulfato de atazanavir. Lo anterior conduce a una falta de precisión en la materia reclamada y a una confusión por parte del técnico medio dado que el estado del arte se refiere a un cristal tipo II y se refiere al mismo bajo el nombre Forma A"*.

El examinador sugiere hacer las aclaraciones necesarias en la materia que se desea reclamar.

1.2 Concisión:

Reivindicaciones 9 y 10:

Su Despacho considera que la reivindicación 10 no es concisa y muestra la unión entre los procesos reclamados en las reivindicaciones 1 y la 9, y establece lo siguiente:

“la diferencia entre las reivindicaciones 9 y 10 es la extensión del proceso ya que en la 9 se presenta el proceso para obtener el patrón C a partir de los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir y en la 10 se presenta el mismo proceso partiendo desde la base libre de atazanavir, es decir, desde el proceso reivindicado en la reivindicación 1 y llegando hasta la preparación de un granulado para la elaboración de formas farmacéuticas.....”

Menciona además su Despacho que se procede a estudiar la reivindicación 9 que presenta la característica técnica esencial del proceso reclamado para obtener el patrón C de bisulfato de atazanavir”.

Reivindicación 14:

Su Despacho menciona que la definición de la base de la reivindicación 14 es muy amplia y carece de concisión. El examinador sugiere hacer una restricción de las bases reclamadas.

1.3 Soporte en la descripción y concisión:

Reivindicación 11:

Con relación a la reivindicación 11, menciona su Despacho *que la descripción no soporta que los datos de volumen de ácido sulfúrico obtenidos por medio de la ecuación ($V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times [\text{tiempo} / \text{tiempo}_{\text{total}}]^3$) conduzcan a la obtención del material de interés en el proceso reclamado en la reivindicación 1. Además, cada variable esta definida de una manera dependiente de la del volumen de ácido y del tiempo y no es posible determinar con exactitud a que valor específico se está haciendo referencia con cada una de dichas expresiones. Por lo que no se considera concisa la definición de estas variables.*

1.4 Nivel inventivo

Su Despacho establece que los documentos D2¹, D3² y D5³ afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 21 por las siguientes razones:

El examinador afirma que D2 es el documento más cercano y que la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 1, y el procedimiento de D2 consiste en la adición de ácido sulfúrico con una velocidad incremental. Se establece que la velocidad incremental de adición del ácido sulfúrico según D2 ya había sido descrito por D5 que se refiere a las características que afectan el resultado de un procedimiento de cristalización.

Concluye su Despacho que la reivindicación 1 no cumple con el requisito de nivel inventivo ya que el experto en la materia, incluiría la velocidad incremental de adición de ácido sulfúrico. Por lo cual se considera obvio el procedimiento reclamado.

Así mismo, su Despacho establece que la reivindicación 9 carece de nivel inventivo debido a lo siguiente:

D2 es el documento más cercano, la diferencia entre la invención, definida en la reivindicación 9, y el procedimiento de D2 consiste en la adición de un paso adicional en la que la sal se expone a una humedad relativa del 95% por 24 horas y luego se somete a secado. Sin embargo, el efecto logrado por condiciones de exposición a una alta humedad relativa por un periodo de tiempo prolongado ya había sido descrito por D3 que se refiere a los factores externos que afectan la configuración de un cristal.

En consecuencia, para el experto en la materia el efecto de la exposición de un cristal de forma A de bisulfato de atazanavir a una humedad relativa alta por un periodo de tiempo prolongado, no sería inesperado o sorprendente.

El examinador tampoco reconoce el nivel inventivo de la reivindicación 10 por considerar que el procedimiento conjuga lo reclamado en la reivindicación 1 y en la 9.

¹ US 6,087,383-Bisulfate SALT HIV protease inhibitor

² Farmacia práctica Remington Ed. 17, Editorial Médica Panamericana Cp. 83. Preformulación.

³ Advanced drug delivery reviews

1.5 Otros comentarios

Con relación a la respuesta presentada para el anterior estudio de fondo, el examinador menciona que:

“ D2 anticipaba el empleo de acetona como solvente en el proceso de obtención del cristal tipo II, el cual se denomina forma a en la presente solicitud. Igualmente, el paso de granular en húmedo es presentado en la reivindicación 10....(....)”

Se observa que D2 sí revela la adición de ácido sulfúrico gota a gota, lo cual muestra que D2 ya contemplaba que la velocidad de adición del ácido podía afectar el resultado obtenido.

El hecho de obtener un material de una configuración determinada al someter un cristal a una temperatura o humedad relativa determinada, no es inesperado.

Se considera que la velocidad de adición del antisolvente y su efecto sobre el tamaño de partícula no es inesperada, por el contrario, es considerado un factor relevante en el campo de cristalización como se ve en el documento D5.

La persona versada esperaría que las partículas entre mayor tamaño de partícula tienen mayor velocidad de filtración, mejores propiedades de secado. Por lo tanto, se consideran que estas ventajas no son inesperadas o sorprendentes.

D3 presenta enseñanzas básicas para un técnico medio, relacionadas con la cristalización de compuestos y las diferentes variables que pueden influir en el resultado alcanzado por un proceso de este tipo.

2. Respuesta a las observaciones del examinador:

2.1 Claridad, concisión y soporte.

Con relación a la observación del examinador de que se aclare porqué los cristales del bisulfato de atazanavir formados por el proceso de la reivindicación 1 se refieren a cristales de forma A mientras que en la patente US 6,087,383 de Singh, los cristales del bisulfato de

atazanavir preparados en los ejemplos se refieren como formula II.

Al respecto, se aclara que los cristales de la forma A preparados en la reivindicación 1 de la presente invención y los cristales de formula II preparados en los ejemplos de Singh son bisulfato de atazanavir. Sin embargo, los cristales de la reivindicación 1 de la presente invención son más grandes y tienen una distribución de tamaño de partícula deseado y las otras propiedades deseadas debido al proceso por el cual es preparado, dichas propiedades fueron discutidas en la respuesta anterior presentada ante su Despacho el 2 de septiembre de 2010, esto es, agregar ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incremental, lo que es opuesto a los cristales obtenidos por la adición constante gota a gota del ácido sulfúrico tal como se revela en Singh. Los cristales en cada caso son diferentes en tamaño de partícula y en la distribución del tamaño de partícula. Con el fin de diferenciar los cristales de la presente invención de los cristales de Singh, los cristales de la presente invención se refieren como cristales de Forma A, opuesto a los cristales de formula II preparados por Singh.

Con relación a las reivindicaciones 10,17 y 18 que presentan la ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

Más adelante se presentan los argumentos los cuales demuestran que dichas reivindicaciones están claramente soportadas en la descripción originalmente presentada.

Con relación a la reivindicación 14:

Mi representada argumenta que cualquier base puede ser empleada. La base actual empleada no es importante. El ejemplo emplea fosfato de potasio como una base (ver página 40, Ejemplo 1, Parte C).

No obstante lo anterior para seguir la sugerencia del examinador se han incluido las bases de la reivindicación 15 en la reivindicación 14, y por lo tanto, se cancela la reivindicación 15.

Es decir, la reivindicación 14, que con la nueva numeración corresponde a la reivindicación 13 queda de la siguiente forma:

13. El proceso como se define en la Reivindicación 10 en donde la base es NaOH, KOH, Mg(OH)₂, K₂HPO₄, MgCO₃, Na₂CO₃, KCO₃, trietilamina, diisopropiletilamina o N-metilmorfolina y el disolvente orgánico es cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

Con el fin de superar la observación de la reivindicación 10, se presenta un nuevo pliego reivindicatorio en el cual se canceló la reivindicación 10.

2.2 Argumentos a favor del nivel inventivo:

La reivindicación 1 de la presente invención se dirige a un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, que emplea la adición de ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incrementada, cuyos cristales tienen un tamaño de partícula deseado y una distribución de tamaño de partícula deseada, que incluye los pasos de:

- (1) *hacer reaccionar una solución de base libre de atazanavir en un disolvente orgánico, que es acetona, o una mezcla de acetona y N-metilpirrolidona, con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de 15% en peso de la base libre de atazanavir;*
- (2) *agregar semillas de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción,*
- (3) *a medida que se forma cristales de bisulfato de atazanavir, agregar ácido sulfúrico concentrado adicional en múltiples etapas a una velocidad incrementada para efectuar la formación de cristales de bisulfato de atazanavir, y*
- (4) *secar el bisulfato de atazanavir para formar cristales de Forma A.*

El proceso de la reivindicación 18 (que depende de la reivindicación 1) para la adición del ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incrementada, para preparar la sal de bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, se emplea una técnica de cristalización cúbica modificada. Por lo tanto, la reivindicación 18 que depende de la

reivindicación 1, definirá en forma independiente el proceso donde

- (1) La base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico para proporcionar una solución de base libre de atazanavir,
- (2) La resultante base libre de atazanavir en solución reacciona con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de 15% en peso de la base libre de atazanavir;
- (3) agregar semillas de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción,
- (4) a medida que se forma cristales de bisulfato de atazanavir, se agrega ácido sulfúrico concentrado adicional en múltiples etapas a una velocidad incrementada de acuerdo a la siguiente ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

donde

V_{tiempo} = Volumen del ácido sulfúrico agregado durante el periodo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

$\text{tiempo}_{\text{total}}$ = Tiempo de cristalización total o tiempo total para cargar el ácido, para efectuar la formación de los cristales de bisulfato de atazanavir.

El tamaño de partícula del cristal y la morfología de los cristales de la sal de bisulfato de atazanavir en la Forma A formados dependen en la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se encontró que cuando se agrega el ácido sulfúrico a una velocidad incrementada de acuerdo a la ecuación cúbica de la reivindicación 18, el proceso proporciona cristales de bisulfato de atazanavir relativamente más grandes, y

mejor definidos, junto con un rango de tamaño de partícula más estrecho y muy pocos finos, que los obtenidos via de cristalización de velocidad constante, como se revela en el documento D1

La cristalización de adición de la reivindicación 18 proporciona una menor torta de filtro compresible, lo que ayuda en el lavado y extracción del licor en la torta efectiva, también como la obtención de un producto más fácilmente seco con menos fragmentos duros que el producto cristalizado con una velocidad de adición constante.

El tamaño de partícula del cristal y la morfología de los cristales de la sal de atazanavir de Forma A formados por la proceso de la presente invención dependen de la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se encontró que cuando el ácido sulfúrico se agrega en múltiples etapas a una velocidad incrementada (como se define en la reivindicación 1) el proceso proporciona cristales de bisulfato de atazanavir relativamente más grandes, y mejor definidos, junto con un rango de tamaño de partícula más estrecho y muy pocos finos, que los obtenidos por la cristalización de velocidad constante, como se revela en el documento D1.

La velocidad lenta del flujo inicial del ácido se ha mostrado a favor del crecimiento del cristal con respecto a la nucleación secundaria. Por lo tanto, como el área superficial incrementa con el tamaño de partícula, el lecho de la semilla es capaz de aceptar la velocidad incrementada del flujo del ácido sin inducir a una segunda nucleación. La velocidad lenta de adición inicial da tiempo para que los cristales crezcan más grandes, incrementando el tamaño medio. La cristalización de adición del ácido sulfúrico en etapas múltiples proporciona una menor torta de filtro compresible, lo que ayuda en el lavado y extracción del licor en la torta efectiva, también como la obtención de un producto más fácilmente seco con menos fragmentos duros que el producto cristalizado con una velocidad de adición constante.

La presente invención es patentable con respecto al arte previo más cercano citado por su Despacho, documento D1.

D1 revela la sal de bisulfato de atazanavir que se prepara como se describe en el ejemplo 1

de dicho documento. Por lo que, como se observa del ejemplo 1 de D1 todo el ácido sulfúrico requerido se agrega en una sola etapa de adición (por un periodo de 90 segundos) a la mezcla de la base libre y etanol. Después, se agregan las semillas de cristales y el heptano para formar el cristal pastoso del cual se obtiene los cristales de la sal de bisulfato II.

Los ejemplos 2 y 3 del documento D1 revelan procedimientos similares al ejemplo 1 donde todo el ácido sulfúrico requerido se agrega en una sola etapa de adición a la mezcla de la base libre y etanol. Después, se agregan las semillas de cristales y el heptano para formar el cristal pastoso del cual se obtiene los cristales de la sal de bisulfato II.

Los ejemplos 2 y 3 revelan procedimientos similares al ejemplo 1 donde todo el ácido sulfúrico se agrega a la base libre en una sola etapa.

Por lo tanto, D1 revela un procedimiento para formar cristales de bisulfato del atazanavir a lo que se refiere como "cristalización no controlada", esto es que todo el ácido sulfúrico se agrega a la base libre en una sola etapa de adición (por un periodo de 90 segundos).

Las páginas 23 a 28 de la presente invención claramente establecen los resultados inesperados beneficiosos obtenidos al emplear el proceso de la invención donde los cristales de tamaño medio consecuente de partícula y la distribución consecuente del tamaño de partícula se obtienen preferiblemente a través de la cristalización de adición (en etapas múltiples) versus la cristalización no controlada del documento D1.

Es importante aclarar que no se ha mencionado ningún documento que revele o sugiera un proceso que incluya la adición en etapas múltiples del ácido sulfúrico a una velocidad incrementada en la preparación de cristales en forma A del sulfato de atazanavir (tal como se define en la reivindicación 1 de la solicitud en estudio) o que tal adición en etapas múltiples a una velocidad incrementada proporcionaría un producto de un tamaño de partícula consecuente y deseable y una distribución de tamaño de partícula consecuente y la cual es segura y eficaz comparada con los cristales no deseados obtenidos en el proceso de cristalización no controlado (de una sola etapa de adición del ácido sulfúrico) revelado en D1.

Además, D1 falla en revelar o sugerir la etapa de siembra de cristales entre la adición inicial del ácido sulfúrico y adiciones posteriores del ácido sulfúrico.

Como se observa de la reivindicación 1, inicialmente reacciona el ácido sulfúrico con menos de 15% en peso de la base libre de atazanavir antes de la siembra. En D1 reacciona todo el ácido sulfúrico con la base libre de atazanavir en una velocidad constante de adición no controlada por 90 segundos, y después se agrega las semillas.

Los inventores de la presente invención no solamente invierten las etapas de siembra y de adición del ácido sulfúrico sino que tienen una etapa de adición inicial del ácido sulfúrico (no enseñada por D1), la etapa de siembra y las adiciones restantes del ácido sulfúrico a una velocidad incrementada (no se enseñan en D1). Por favor, nótese que la presente solicitud obtiene diferentes resultados a los obtenidos en D1.

En la descripción de la solicitud en estudio, claramente se establece que hasta la presente invención (donde se requiere la adición del ácido sulfúrico en etapas múltiples) no había enseñanza o sugerencia en el arte previo de cómo preparar cristales de bisulfato de atazanavir con una distribución de tamaño de partícula consecuente y el tamaño de partícula media consecuente y la torta de filtro compresible requerida, lo que ayuda en el lavado y extracción del licor en la torta efectiva, también como la obtención de un producto más fácilmente seco con menos fragmentos duros que los cristales preparados por el proceso de cristalización a una velocidad de adición constante del documento D1.

Por favor, nótese que D1 no enseña la etapa de agregar una cantidad inicial del ácido sulfúrico y luego sembrar, y luego agregar el restante ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incrementada como se define en las reivindicaciones 1 y 18 de la presente invención.

D1 agrega 100% del ácido sulfúrico (aún por 90 segundos) y luego agrega semillas. No se agrega ácido sulfúrico después de la siembra en D1.

Además, D1 agrega ácido sulfúrico gota a gota por 90 segundos. En D1 no existe ninguna sugerencia ni enseñanza de agregar ácido sulfúrico en etapas múltiples a una velocidad incrementada como se requiere por la presente invención. Se presume que la adición gota a

gota del ácido sulfúrico en D1 es a una velocidad constante y que no se lleva a cabo a una velocidad incrementada, ya que no existe revelación o sugerencia en dicho documento de lo contrario.

El proceso de la reivindicación 18 (que depende de la reivindicación 1) para la adición del ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incrementada, para preparar la sal de bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, se emplea una técnica de cristalización cúbica modificada. Por lo tanto, la reivindicación 18 que depende de la reivindicación 1, definirá en forma independiente el proceso donde

1. La base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico para proporcionar una solución de base libre de atazanavir,
2. La resultante base libre de atazanavir en solución reacciona con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de 15% en peso de la base libre de atazanavir;
3. agregar semillas de cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción,
4. a medida que se forma cristales de bisulfato de atazanavir, se agrega ácido sulfúrico concentrado adicional en múltiples etapas a una velocidad incrementada de acuerdo a la siguiente ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

donde

V_{tiempo} = Volumen del ácido sulfúrico agregado durante el periodo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

$\text{tiempo}_{\text{total}}$ = Tiempo de cristalización total o tiempo total para cargar el ácido, para efectuar la formación de los cristales de bisulfato de atazanavir.

El tamaño de partícula del cristal y la morfología de los cristales de la sal de bisulfato de atazanavir en la Forma A formados dependen en la velocidad de adición del ácido sulfúrico, que determina la velocidad de cristalización. Se encontró que cuando se agrega el ácido sulfúrico a una velocidad incrementada de acuerdo a la ecuación cúbica de la reivindicación 18, el proceso proporciona cristales de bisulfato de atazanavir relativamente más grandes, y mejor definidos, junto con un rango de tamaño de partícula más estrecho y muy pocos finos, que los obtenidos via de cristalización de velocidad constante, como se revela en el documento D1.

No hay ninguna enseñanza, sugerencia o motivación en D1 que hubiera motivado a una persona medianamente versada en la materia a modificar D1 para utilizar la adición del ácido sulfúrico en etapas múltiples a una velocidad incrementada después de la adición inicial del ácido sulfúrico y agregar semillas de cristales después de la adición inicial del ácido sulfúrico y antes de las adiciones posteriores del ácido sulfúrico.

Las enseñanzas, sugerencias o motivaciones deben venir del arte previo y no de la revelación de la presente invención. El arte previo debe sugerir la conveniencia de convertir la etapa única de adición de ácido sulfúrico en adición de etapas múltiples y emplear semillas entre la adición inicial del ácido sulfúrico y las adiciones posteriores del ácido sulfúrico. Estas enseñanzas no se encuentran en el documento D1.

Se ha demostrado que las partículas de los cristales del bisulfato de atazanavir producidos por el proceso reivindicado en la reivindicación 18 poseen inesperadamente propiedades mejoradas con respecto a los cristales de bisulfato de atazanavir producidos por el proceso de D1. Tales propiedades mejoradas son sorprendentes e inesperadas y por lo tanto, el proceso preparado para preparar los cristales no es obvio.

Por favor, nótese que en las páginas 38 a 48 de la descripción de la presente invención

donde se presenta el ejemplo 1. Las partes A a la C del ejemplo 1 relacionan la preparación de la base libre de atazanavir que es el material de partida para la preparación del bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A tal como se define en la reivindicación 1.

La parte D del ejemplo 1 (páginas 41 y 42 de la descripción) relaciona la formación de una solución de una base libre de atazanavir en un solvente orgánico como se definió en la reivindicación 1.

La preparación actual del producto de bisulfato de atazanavir de Forma A tal como se define en la reivindicación 1 se establece en la parte E del ejemplo 1 (páginas 43 y 44 de la descripción).

La parte E del ejemplo 1 establece que la reacción de la solución de la base libre de atazanavir con una parte del ácido sulfúrico concentrado (10% del cambio total del ácido sulfúrico o 2 gramos del ácido sulfúrico). Tal como se ve en la tabla 1 de la página 44 de la descripción la cantidad exacta del ácido sulfúrico reacciona con la base libre de atazanavir en cada una de las cinco etapas posteriores establecidas. La velocidad de adición del ácido sulfúrico en cada una de las 5 etapas posteriores es separada y distinta una de la otra y se incrementa desde la etapa 1 hasta la etapa 5.

Como se puede ver de la tabla 1 de la página 44 reproducida abajo las cinco etapas adicionales del ácido sulfúrico se agregan por un total de 263 minutos o por alrededor de 4.5 horas. Estos datos se obtuvieron por experimentación y no por cálculo.

Tabla 1
Experimental

Etapas	mL/kg/h	mL(H ₂ SO ₄)/h	g(H ₂ SO ₄)/h	peso (acumulado) (g)	Duración (min)
1	4.62	0.579	1.065	1.065	60
2	6.93	0.868	1.597	2.662	60
3	16.55	2.073	3.814	6.476	60
4	30.26	3.790	6.974	13.45	60
5	48.47	6.071	11.171	17.732	23

$P_{total}= 17.8; V_{total}= 9.673913; \text{densidad} = 1.84$

Por favor nótese que el ejemplo 1, de la página 43 incorrectamente establece que los datos de la tabla 1 se obtuvieron utilizando la ecuación cúbica de cristalización de adición cuando, de hecho, no fueron obtenidos por cálculo sino por experimentación.

Sin embargo, los datos experimentales establecidos en el ejemplo 1 son similares a los datos calculados utilizando la ecuación de adición cúbica.

$$V_{tiempo} = V_{total} \times \left[\frac{tiempo}{tiempo_{total}} \right]^3$$

Donde V_{tiempo} es el volumen del ácido sulfúrico agregado durante el periodo transcurrido. Por ejemplo, cuando el tiempo es= 0 el $V_{tiempo}=0$, y cuando el tiempo= tiempo total el $V_{tiempo}=V_{total}$.

Para 17,8 g de ácido sulfúrico (densidad 1.84) para ser agregada por 263 minutos, el cálculo es como se muestra en la tabla de abajo:

$V_{total} = 17.8+1.84 = 9.673913$

Etapas	(Time/Time _{total})^3
1	0.01187
2	0.09499
3	0.32059
4	0.75992

5	1.00000
---	---------

Tabla A
Cálculo Actual

(P_{total} = 17.8; V_{total} = 9.673913; densidad = 1.84)

Etapas	Tiempo (min)	Velocidad g(H ₂ SO ₄)/h	peso (acumulado) (g)
1	60	0.211	0.211
2	120	1.479	1.691
3	180	4.016	5.707
4	240	7.820	13.527
5	263	11.148	17.800

Comparación experimental (como del ejemplo 1 de la invención) vs. calculado

(P_{total} = 17.8; V_{total} = 9.673913; densidad = 1.84)

Etapas	Tiempo (min) (acumulado)	Experimental g(H ₂ SO ₄)/h	Calculado por ecuación cúbica g(H ₂ SO ₄)/h	Peso experimental (acumulado) (g)	Peso calculado (acumulado) (g)
1	60	1.065	0.211	1.065	0.211
2	120	1.597	1.479	2.662	1.691
3	180	3.814	4.016	6.476	5.707
4	240	6.974	7.820	13.45	13.527
5	263	11.171	11.148	17.732	17.800

Adjunto se encuentra una gráfica del peso del ácido sulfúrico agregado (g) versus tiempo (min) la cual representa una curva que se basa en cinco puntos calculados (O) (uno para

cada etapa) calculado por la ecuación de cristalización cúbica de adición, cuyos datos se muestran en la tabla de arriba A. La gráfica también establece 5 puntos (cuadrados (□), uno para cada etapa) allegada experimentalmente y la cual corresponde a los datos establecidos en el ejemplo 1 y mostrados arriba.

El peso acumulado en la tabla A se ajusta exactamente a la ecuación cúbica de cristalización de adición (calculada) (ya que esta viene de una ecuación cúbica) ver la curva adjunta. El peso acumulado en la tabla 1 no se ajusta exactamente (a la experimentación actual llevada a cabo) (ver los cuadrados en la curva adjunta); Sin embargo, esto es muy cercano a la ecuación cúbica (ver curva (como se calculó)), dado de hecho que el ajuste de la bomba tiene algunas limitaciones físicas.

Los datos actuales calculados establecidos en la Tabla A se obtuvieron al utilizar la ecuación cúbica de cristalización de adición. Tanto en los datos calculados (Tabla A) como en los datos experimentales (Tabla 1), las cuatro últimas etapas son prácticamente las mismas. La primera etapa es un poco diferente porque las cantidades calculadas en la Tabla A era muy pequeña para utilizarse en la preparación experimental. Cuando grandes cantidades de base libre de atazanavir y el ácido sulfúrico se emplean como en un proceso comercial, las cantidades calculadas para todas las etapas serán usadas.

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, la presente invención definida por las actuales reivindicaciones no se sugiere ni se revelan en el documento D1 por lo tanto, el arte previo citado por su Despacho no puede hacer obvia la presente invención.

El examinador no da ninguna razón del por qué una persona medianamente versada en la materia habría sido motivada a modificar el proceso no controlado de D1 de adición del

ácido sulfúrico en etapa única para incluir la adición del ácido sulfúrico en etapas múltiples la cual se efectúa después de la etapa de adición inicial del ácido sulfúrico y la etapa de sembrado de los cristales.

El examinador está, en efecto utilizando la misma revelación de la presente invención para proporcionar motivación para modificar D1 ya que no existe tal motivación en dicho documento.

Con respecto a la observación del examinador en cuanto a que se presenta *un proceso para obtener bisulfato de atazanavir el cual presenta como característica técnica la velocidad de adición de ácido sulfúrico que obedece a la ecuación de cristalización de adición cúbica:*

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

Se observa que la descripción no soporta que los datos de volumen de ácido sulfúrico obtenidos por medio de dicha ecuación conduzcan a la obtención del material de interés en el proceso reclamado en la reivindicación 1. Además cada variable está definida de manera

dependiente de la del volumen de ácido y del tiempo y no es posible determinar con exactitud a que valor específico se está haciendo referencia con cada una de dichas expresiones. Por lo que no se considera concisa la definición de estas variables.

Al respecto, mi representada argumenta que las reivindicaciones 1, 10, 17 y 18 definen claramente el proceso de la invención que está sustentado en la descripción proporciona la información necesaria a la persona medianamente versada en la materia para llevar a cabo la presente invención.

Los solicitantes han revelado como preparar el bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, al emplear una reacción de formación de sal de bisulfato y una técnica de adición cúbica para una cristalización controlada y un control de tamaño de partícula de acuerdo con la presente invención.

Se considera que la descripción claramente sustenta la presente invención, y se ha proporcionado suficiente información para preparar los cristales del bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A que emplean la ecuación cúbica de adición tal como se reclama en la solicitud en estudio.

Como puede verse de la reivindicación 1, el ácido sulfúrico se agrega en múltiples etapas a una velocidad incrementada (la etapa 3 de la adición cúbica) después de que se agrega una cantidad inicial del ácido sulfúrico a la base libre de atazanavir, y la mezcla de reacción resultante se siembra con los cristales de forma A del bisulfato de atazanavir. Por favor, observar la página 5 y la página 6 de la solicitud de la presente invención.

Como se indica también en la descripción de la presente invención:

“Se agregó el ácido sulfúrico restante (17.8 g) durante casi 5 h en cinco etapas.....definido por una ecuación cúbica....”

Durante el “tiempo transcurrido” periodo (de 60 minutos para cada una de las etapas 1 a 4) donde el ácido sulfúrico se agrega, se forman los cristales.

El tiempo de cristalización total (t_{total}) o el tiempo total para recargar el ácido sulfúrico será el tiempo total diseñado para el proceso de formación completo del cristal de forma A, por lo que al tiempo total de cristalización, ha sido agregado a la reacción de la mezcla el volumen total del segundo reactivo para una reacción de conversión del 100%.

“El tiempo total de cristalización” es el tiempo acumulado total de la adición del ácido sulfúrico requerido para completar todas las cinco etapas.

Por lo tanto, el t_{total} representa el tiempo total de cristalización o el tiempo total para completar las etapas 1 a 5 de la recarga del ácido sulfúrico.

Los cálculos que emplean la ecuación de adición cúbica para llevar a cabo el proceso de la invención serán claros para aquella persona medianamente experta en la materia y puede explicarse como se muestra a continuación.

El proceso para preparar la sal de bisulfato de atazanavir en la forma A tal como se lleva a cabo en el Ejemplo 1 se emplea como el punto de partida. En el ejemplo 1, se lleva a cabo el proceso para preparar los cristales del bisulfato de atazanavir en la forma A de tal forma que se obtienen los cristales de la sal de bisulfato de atazanavir en la forma A de un tamaño y consistencia aceptable.

En este caso, una cantidad predeterminada de base libre de atazanavir se disuelve en un disolvente orgánico. El H_2SO_4 total será empleado en una proporción molar a molar con la base libre para dar 100% de la reacción de toda la base libre más una pequeña cantidad adicional del H_2SO_4 para conducir la reacción de formación de la sal hasta su terminación.

Una porción inicial del H_2SO_4 (será empleada menos del 15% de la cantidad total del H_2SO_4) se agrega por 7 minutos para ocasionar la formulación de la sal inicial y llevar la solución de la base libre al punto de saturación de su sal. Después la siembra de los cristales de la sal de bisulfato de atazanavir de forma A se agregan por un periodo (que resulta ser de 30 minutos) de esta forma la formación de la sal y cristalización comienza con la formación de los cristales de la sal en las semillas de esta forma se obtienen los cristales de tamaño y consistencia deseados (y se evita la nucleación primaria).

Después, las porciones del H_2SO_4 se agregan lentamente a la solución de base libre (sembrada) a una velocidad incrementada por encima de 5 etapas (y cada etapa que suma alrededor de 1 hora) y la cantidad de H_2SO_4 agregado en cada etapa se registró tal como se muestra en la tabla I de la página 26 en el ejemplo 1 de la descripción.

De lo anterior, el tiempo total (t_{total}) para el total de la cristalización se observa como alrededor de 5 horas con cada una de las 5 etapas siendo alrededor de 1 hora excepto para la última etapa que es alrededor de 30 minutos (tiempo para la siembra) poco menos de la hora. Después de 5 horas no se observó una cristalización adicional significativa.

De lo anterior, la cantidad de H_2SO_4 agregada (a una velocidad incrementada) en cada etapa por una hora se observó y se registró. El volumen (V) de H_2SO_4 (ml) requerido en cada etapa y el volumen total (V_{total}) para todas las 5 etapas pueden calcularse a partir de la densidad (1.84) del H_2SO_4 .

Cuando se requiera un escalonamiento del proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, el proceso de la invención que emplea la ecuación de adición cúbica podrá ser empleado. Para comenzar con el tiempo total de cristalización o el tiempo total para la carga del H_2SO_4 se asume como 5 horas (menos de la cantidad para cargar la porción inicial de H_2SO_4 y las semillas de la sal) y las 5 horas serán divididas en 5 etapas.

La cantidad total de la base libre será preseleccionada, por ejemplo 20 g. De la cantidad total de la base libre, la cantidad (total) del H_2SO_4 requerido para completar la cristalización puede ser calculado conociendo la cantidad total de la base libre, por ejemplo, asumiendo 1.15 equivalentes molares del H_2SO_4 se requiere por mol de la base libre (como se determinó por la experimentación anterior). Por lo tanto, si es disponible 20 g de la base libre, la cantidad total del H_2SO_4 a ser empleado será 20.8 g (asumiendo que se empleó el 98% de H_2SO_4).

La porción inicial del H_2SO_4 agregado a la solución de la base libre es la cantidad requerida para que solamente ocasione que la solución de la base libre alcance su punto de saturación con respecto a la formación de los cristales de la sal.

Esto asciende a 10% del H_2SO_4 o alrededor de 2 g.

La semilla de los cristales de la base libre de atazanavir de Forma A se agregaron para generar un lecho de siembra necesario para el crecimiento del cristal (por ejemplo, al emplear de 3 a 8% de semillas con base al peso de la base libre tal como se enseña en la descripción de la invención). La siembra se lleva a cabo por encima de un periodo de 30 minutos (a una velocidad incrementada).

A partir de entonces, la ecuación de adición cúbica se emplea para determinar la velocidad de adición del H_2SO_4 hasta formar los cristales de Forma A de la sal de bisulfato del tamaño y consistencia deseados.

Por lo tanto, en la etapa 1, que dura 60 minutos, la cantidad de H_2SO_4 a ser agregado se calcula como sigue. Basado en el cálculo que usa la siguiente ecuación, fueron calculados el peso y la velocidad de adición del segundo reactivo (ácido sulfúrico) para la adición continua (tabla 1):

(1)

$$V = V_{total} \left(\frac{t}{t_{total}} \right)^3$$

Aunque la velocidad no se describió específicamente en esta ecuación, una persona medianamente versada estaría en la capacidad de conocer que la velocidad es el volumen cargado por unidad de tiempo (específicamente, la derivada del volumen versus el tiempo). Por ejemplo:

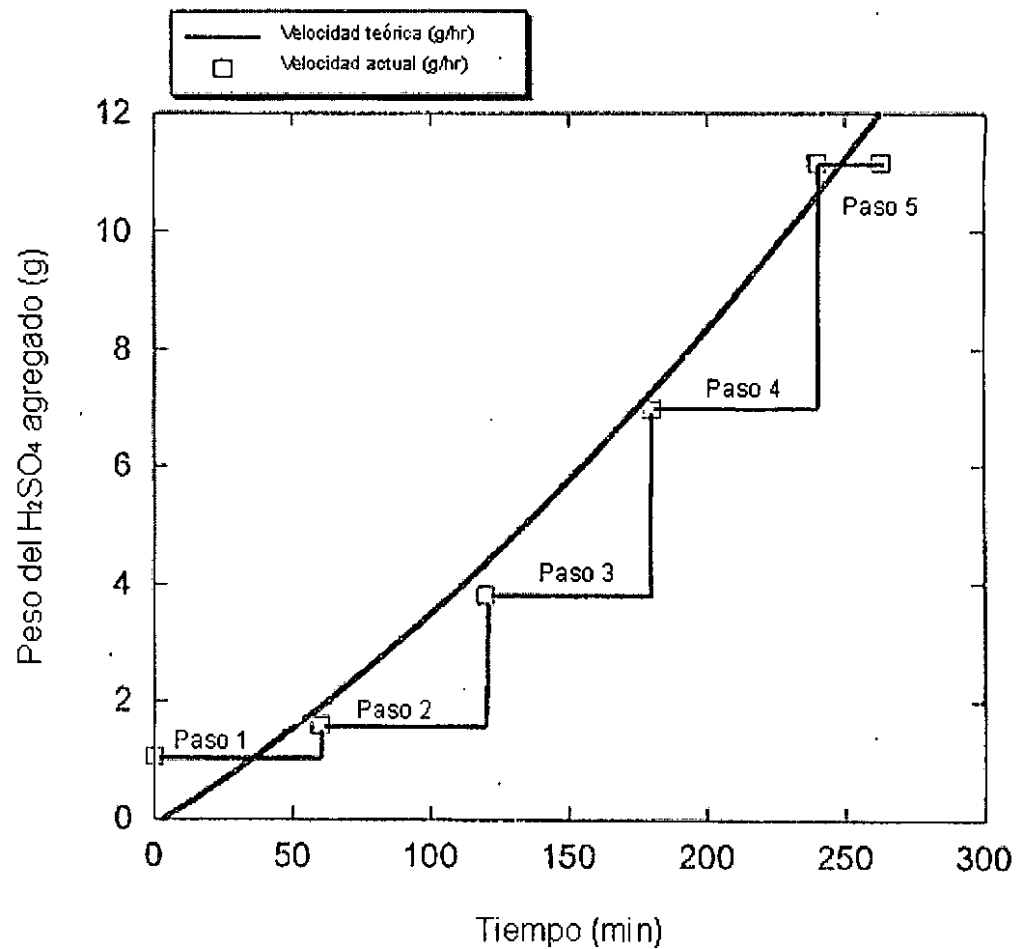
$$\text{velocidad} = \frac{dV}{dt} = 3 * V_{total} \frac{t^2}{t_{total}^3}$$

El t_{total} es la cantidad de tiempo prevista para la carga total del ácido. Normalmente esta alrededor de 5 horas.

Etapas	Velocidad de adición(g/horas)	Peso (acumulado) (g)	Tiempo (min)
1	0.211	0.211	60
2	1.479	1.691	120
3	4.018	5.707	180
4	7.820	13.527	240
5	11.148	17.8	263

La velocidad de adición sigue un perfil parabólico como se describió anteriormente en la ecuación (2).

Sin embargo, con el fin de lograr esto, se requeriría de una bomba que está digitalmente controlada por un algoritmo de programación. La mayoría de las bombas que se utilizan en la fabricación farmacéutica son diseñadas para desempeñar una carga lineal. (Es decir, una velocidad de flujo constante con un punto de ajuste). Para lograr la adición cúbica en una planta de fabricación, la carga total del ácido sulfúrico se interrumpió en varias etapas, como se muestra a continuación.



Cada carga se agregó en una porción y resultó un lodo que fue agitado por (60 minutos- tiempo requerido para la carga=tiempo transcurrido).

La carga del segundo reactivo (ácido sulfúrico) simplemente significa la carga del 90% del ácido.

t_{total} debería ser el tiempo de cristalización total.

Los cristales del producto farmacéutico resultante significan los cristales de la sal del producto farmacéutico, no la base libre.

El cálculo se hace en base a la ecuación:

$$V = V_{total} \left(\frac{t}{t_{total}} \right)^3$$

El ácido sulfúrico total requerido; 19.8 g, el tiempo total establecido para la cristalización = 5 horas (300 minutos).

Primero se agregan 2 g del ácido sulfúrico por 7 minutos para llevar la solución al punto de saturación para la adición de semilla y agitar por 30 minutos para generar un lecho de siembra para cristalización. El tiempo transcurrido total= 37 minutos.

Siguiendo el protocolo cúbico, el ácido sulfúrico restante {17.8g = 9.673913 mL (p/densidad =17.8/1.84)} para ser agregado por 263 minutos (300 – 37 minutos), el cálculo se muestra a continuación:

Los primeros 60 minutos de adición del volumen: $V = 9.673913 (60/263)^3 = 9.673913 (0.2281)^3 = 9.673913 \times 0.011874 = 0.114865 \text{ mL} = 0.211352 \text{ g}$ (vxd).

El volumen acumulado a 120 minutos: $V = 9.673913 (120/263)^3 = 9.673913 (0.09499)^3 = 9.673913 \times 0.09499 = 0.918922 \text{ mL} = 1.0690817 \text{ g}$.

El peso necesario para agregarse en la segunda hora: $1.691 - 0.211 = 1.479 \text{ g}$.

El volumen acumulado a 180 minutos: $V = 9.673913 (180/263)^3 = 9.673913 (0.684411)^3 = 9.673913 \times 0.32059 = 3.101362 \text{ mL} = 5.706506 \text{ g}$.

El peso necesario para agregarse en la tercera hora: $5.706506 - 1.691 = 4.016 \text{ g}$.

El volumen acumulado a 240 minutos: $V = 9.673913 (240/263)^3 = 9.673913 (0.912548)^3 = 9.673913 \times 0.759918 = 7.351376 \text{ mL} = 13.52653 \text{ g}$

El peso necesario para agregarse en la cuarta hora: $13.52653 - 5.706506 = 7.820 \text{ g}$.

El peso acumulado para la última adición: 9.673913 mL = 17.8 g.

El peso necesario para ser agregado en la última hora: $17.8 - 13.52653 = 4.2735$ g.

Tabla 1

Peso _{total} =	Tiempo (min)	Tiempo/ Tiempo _{total} ³	Peso (acumulado) (g)	Velocidad (g/min)	Velocidad (g/hr)
17.8	60	0.01187	0.211	0.004	0.211
V _{total} =	120	0.09499	1.691	0.025	1.479
9.673913	180	0.32059	5.707	0.067	4.016
Densidad =	240	0.75992	13.527	0.130	7.820
1.84	263	1.00000	17.800	0.186	11.148

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, es claro que el nuevo pliego reivindicatorio es inventivo con relación al arte previo citado por su Despacho.

Se revisó detalladamente las diferencias entre la presente invención y el arte previo más cercano D1. Se encuentra que el arte previo no revela ni sugiere el proceso de adición controlada de ácido sulfúrico en múltiples etapas para la preparación del bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A con un tamaño de partícula y una distribución de tamaño de partícula deseados y una etapa de siembra entre la adición inicial del H₂SO₄ y las adiciones posteriores del H₂SO₄.

Por otro lado, se nota que el examinador, efectúa un análisis de nivel inventivo equivocado e inadecuado, puesto que realizó un análisis ex-post facto (llamado hindsight, en inglés), al basar su análisis en la invención final, que como es obvio no la conocía el inventor cuando inició la investigación, y simplemente devolverse en el análisis de la invención y afirmar como obvio el proceso reclamado es inadmisibile.

El artículo 18 indica que el análisis *ex-post facto* realizado por el examinador no es admisible en el examen del nivel inventivo:

Artículo 18.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, 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.

La norma es clara cuando indica que el análisis debe realizarse con base en el estado de la técnica vigente al momento de la investigación, que como es lógico, no involucra la invención misma. Así además, lo ha indicado el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, cuando afirma:

“con el requisito del nivel inventivo, lo que se pretende es dotarle al examinador técnico de un elemento que le permita concluir que a la invención objeto de estudio no se habría podido llegar a partir de los conocimientos técnicos existentes en ese momento dentro del estado de la técnica, con lo cual la invención se constituye en un “paso” más allá de lo existente. (...)” (Subraya fuera del texto)⁴

El nivel inventivo es el requisito que evalúa el esfuerzo que tuvo que realizar el inventor para llegar finalmente a su invención. Por supuesto que la invención solo la encontró al final del proceso de investigación, y por lo tanto, no se puede seguir el análisis simplista de comenzar con el resultado encontrado por los inventores para llegar al proceso reclamado por la presente invención, y de manera errónea desvirtuar el nivel inventivo de la presente invención.

Con relación al documento D5 mi representada argumenta lo siguiente:

En dicho documento no existe revelación o sugerencia del proceso de la presente invención para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A donde la base libre de atazanavir reacciona con el ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad

⁴ Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina. Sentencia 82-IP-2003. Patente: “COMPUESTOS FARMACEUTICOS NOVEDOSOS DE 5-(2-IMIDAZOLINILAMINO) BENCIMIDAZOL., UTILES EN EL TRATAMIENTO Y LA PREVENCION DE DESORDENES RESPIRATORIOS, OCULARES E INTESTINALES”.

incremental para producir los cristales de Forma A con tamaño de cristal y distribución de tamaño de partícula deseado.

Por último, se anexa nuevamente copia de la Declaración del Dr. Soojin Kim (inventor de la presente solicitud), que fue también presentada en la Oficina de Patentes de los Estados Unidos, como prueba a favor del nivel inventivo de la presente invención.

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.

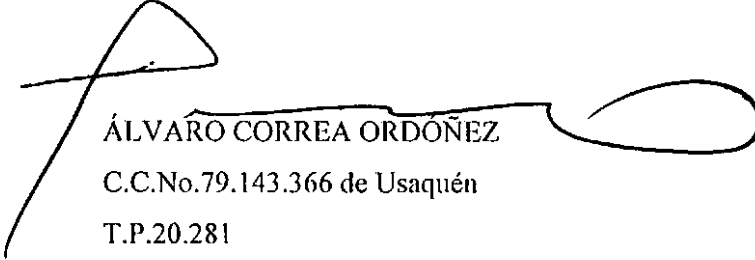
3. Solicitudes concedidas en otros países para esta misma invención.

Se reitera nuevamente a manera informativa, que las Oficinas de patentes de Australia, México, Sur África, y Rusia otorgaron patente a la invención equivalente a la presente solicitud colombiana. Así mismo en Estados Unidos de América la solicitud estadounidense se expidió en dos patentes No. US 7,829,720 y No. US 7,838,678.

En Europa y Perú aún está pendiente de decisión. 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: -Copia de la declaración de uno de los inventores de la presente solicitud
 Soojin Kim
 -Capítulo reivindicatorio modificado conformado por 18 reivindicaciones
 -Anexo 1 (Gráfica)

MGT/BOGDMS-739937-V1-P2006_111944-0820.DOC

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF SOOJIN KIM ET AL.

FOR: PROCESS FOR PREPARING ATAZANAVIR BISULFATE AND NOVEL FORMS

APPLICATION NO: 11/119,558

APPLICATION DATE: 05/02/2005

ART UNIT: 1621

EXAMINER: KUMAR, SHAILENDRA

CONFIRMATION NO: 2391

USPTO CUSTOMER NO: 23914

TRANSMITTED VIA EFS-WEB

Mail Stop AF

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION OF DR. SOOJIN KIM

To the Commissioner of Patents and Trademarks:

SOOJIN KIM DECLARES AS FOLLOWS:

1. She was awarded a Bachelor of Science in Chemical Engineering, with Distinction, from Cornell University in 1988.
2. She was awarded a Master of Science in Chemical Engineering from the California Institute of Technology (Cal Tech) in 1990.
3. She was awarded a Doctor of Philosophy in Chemical Engineering from the California Institute of Technology (Cal Tech) in 1994.
4. She was a Postdoc/Research Associate at Polytechnic Institute, Brooklyn, New York from 1994 to 1997 during which time she conducted research in nucleation kinetics, crystal growth, supersaturation, surface/interfacial science, and adhesion.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF SOOJIN KIM ET AL.

FOR: PROCESS FOR PREPARING ATAZANAVIR BISULFATE AND NOVEL FORMS

APPLICATION NO: 11/119,558

APPLICATION DATE: 05/02/2005

ART UNIT: 1621

EXAMINER: KUMAR, SHAILENDRA

CONFIRMATION NO: 2391

USPTO CUSTOMER NO: 23914

TRANSMITTED VIA EFS-WEB

Mail Stop AF

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

DECLARATION OF DR. SOOJIN KIM

To the Commissioner of Patents and Trademarks:

SOOJIN KIM DECLARES AS FOLLOWS:

1. She was awarded a Bachelor of Science in Chemical Engineering, with Distinction, from Cornell University in 1988.
2. She was awarded a Master of Science in Chemical Engineering from the California Institute of Technology (Cal Tech) in 1990.
3. She was awarded a Doctor of Philosophy in Chemical Engineering from the California Institute of Technology (Cal Tech) in 1994.
4. She was a Postdoc/Research Associate at Polytechnic Institute, Brooklyn, New York from 1994 to 1997 during which time she conducted research in nucleation kinetics, crystal growth, supersaturation, surface/interfacial science, and adhesion.

5. She is an author of about 40 scientific publications including articles in *Journal of Crystal Growth*, *Organic Process Research & Development*, and *Industrial and Engineering Chemistry Research*, dealing with crystallization and associated problems.

6. She is an inventor in 16 patents/patent applications dealing with various aspects of crystallization and novel crystalline forms including polymorphs of active pharmaceutical ingredients (API) and processes for preparing novel crystalline forms including polymorphs.

7. She is the lead author in the paper entitled "Control of the Particle Properties of a Drug Substance by Crystallization Engineering and the Effect on Drug Product Formulation", Soojin Kim et al., *Organic Process Research & Development*, 2005, 9(6):894-901 (Oct. 29, 2005) (hereinafter the Soojin Kim et al. paper).

8. She is a research scientist specializing in process research and development particularly in the areas of pharmaceutical process development and crystallization of active pharmaceutical ingredients (API) and formation of polymorphs.

9. She was employed at Bristol-Myers Squibb Company (BMS), New Brunswick, New Jersey from 1997 to 2007, during which time she advanced from Postdoctoral Fellow, Process R&D to Principal Scientist, Process R&D and conducted research in the areas of:

- a) improving bioavailability of a low solubility drug by crystallizing API submicron particles using a novel sono-impinging jet crystallization technique;
- b) developing of crystallization processes to control polymorph, purity, and particle size by crystallization, with successful execution in the BMS GMP Kilo-lab and pilot plant; and
- c) polymorphism, transformation and crystallization kinetics of Plavix® API.

As a lead crystallization scientist in the BMS Process Engineering Department, she was responsible for:

- d) development of a novel crystallization technique of reactive crystallization to control crystallization rate for improved crystal properties, later evolved into "Cubic crystallization", now used in the commercial process of Reyataz[®] (BMS's atazanavir bisulfate);
- e) development of crystal forms for APIs including the crystallization process of drug substance candidates, and scaled-up in the BMS Kilo-lab/GMP pilot plant;
- f) co-development of a novel proprietary technology leading to enhanced wetting/dissolution and improved flowability and compactibility; and
- g) co-development of a crystallization-induced dynamic resolution process for a key intermediate chiral compound, and scaled up in the pilot plant.

10. She is presently employed at Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut and has been since 2007 in the capacity of Senior Principal Scientist, Chemical Development and leads the Solid State/API Development group and is involved with research on solid state characterization, crystallization, development, particle engineering, filtration/drying, drug substance / drug product interface and API physical/powder properties.

11. She is an inventor in the subject patent application.

12. She is familiar with the prosecution of the subject patent application before the U.S. Patent and Trademark Office and is aware that the Examiner in charge of the subject application has rejected the claims thereof over U.S. Patent No. 6,087,383 (hereinafter Singh et al.).

In Example 1 of Singh et al., a suspension of atazanavir free base in an organic solvent, which may be ethanol (Claim 7), is treated with concentrated sulfuric acid which is added dropwise to the suspension of atazanavir free base over a 90 second period, to obtain a solution which is seeded with seed crystals of atazanavir bisulfate to obtain Form A crystals of atazanavir bisulfate.

In the present invention as claimed, a solution of atazanavir free base in an organic solvent (which may be ethanol (Claim 8)) is treated with a portion of concentrated sulfuric acid to form a reaction mixture which is seeded with crystals of Form A atazanavir bisulfate, and as crystals of

Form A atazanavir bisulfate form, additional concentrated sulfuric acid is added in multiple stages at an increasing rate to effect formation of Form A crystals of atazanavir bisulfate of desired particle size and particle size distribution.

13. She unequivocally states that the “drug substance” and “bisulfate salt of the API” referred to in the Soojin Kim et al. paper is the bisulfate salt of atazanavir which is prepared by the process of the invention where sulfuric acid is added in multiple stages at an increasing rate to a solution of atazanavir free base, which addition of sulfuric acid is controlled, preferably according to a cubic crystallization technique, as claimed in the present application.

14. She states that precisely controlled physical properties of atazanavir sulfate (Form A) are critical for successful formulation and crystalline product performance as well as for use in forming ultimate Pattern C drug product of desired properties. The crystallization process as defined in Claim 1 of the subject application where sulfuric acid is added in multiple stages at an increasing rate to a solution of atazanavir free base imparts necessary physical properties of desired particle size and particle size distribution to the atazanavir sulfate (Form A) crystalline substance, to ensure successful performance of the ultimate drug product, including safety and efficacy to the patient.

As will be seen hereinafter, the method of crystallization (controlled via multiple stage addition of sulfuric acid of the invention versus uncontrolled as in the cited Singh et al.) strongly affects average crystal size, morphology, and particle size distribution of the crystalline product. These properties in turn affect filtration and drying of crystalline product, and subsequent formulation process of drug product.

As will be seen hereinafter, in an uncontrolled crystallization, wherein the full amount of sulfuric acid is added prior to seeding (as in Singh et al.), the particle size of the crystal formed is much smaller and more variable batch-to-batch than when the crystallization is controlled by multiple stage addition protocol, such as cubic addition crystallization. See page 897 of the Soojin Kim et al. paper, mentioned in paragraph 7 hereof, Figure 3 and the explanation thereof. This variability and irreproducibility result in difficult filtrations (compressible filter cakes), inefficient drying (densely packed fine particles), and necessity for milling of hard lumps of dried drug

substance. Rational control of the crystallization as in the process as defined in Claim 1 hereof is therefore vital.

The use of the initial solution of atazanavir free base, as opposed to a suspension as taught by Singh et al., together with the multiple stage addition of sulfuric acid at an increasing rate, as claimed in Claim 1, controls the critical physical crystal properties by maintaining a low supersaturation of product in solution at all times. Doing so shifts the competition between nucleation and crystal growth events in favor of the latter, which accounts for the narrower particle size distribution and overall larger, more uniform crystals. It is specifically the multiple stage addition of sulfuric acid, i.e., increasing addition rate as free base concentration decreases, that maintains the critically important low supersaturation throughout the crystallization process. Following the multiple stage addition protocol, such as cubic crystallization of the invention, has consistently given (1) the expected and required properties of crystalline product, (2) the crystalline product that filters and dries easily into a powder form with excellent bulk properties, and (3) ultimately the consistently acceptable drug product performance and thus safety of the drug product.

Thus, the controlled multiple stage crystallization process of the invention produces atazanavir sulfate Form A crystals with the physical properties required to successfully manufacture safe and efficacious drug product.

15. She further states that the process described in Singh et al. and the process claimed in the subject application are fundamentally different (illustrated in figures below) and produce completely different results as outlined below:

(a) The free base is not dissolved in the Singh et al. process. In all of the Singh et al. examples, the free base is suspended in a solvent. This is a significant and critical difference as it shows the fundamentally different process mechanism from that claimed herein. Based on the Singh et al. examples, only after the full, 1 equivalent of the acid is added, there results a clear, homogeneous solution of the dissolved bisulfate salt in the solvent, which formed as a result of the reaction between the free base and the acid. As will be seen hereinafter, this solution of highly

A rapid, moderate exotherm, which includes both heat of reaction and heat of solution, is generated by Singh et al. upon the addition of sulfuric acid with a temperature rise of about 3 °C in the lab. On scale, the exotherm is controlled through the incorporation of a slow acid addition.

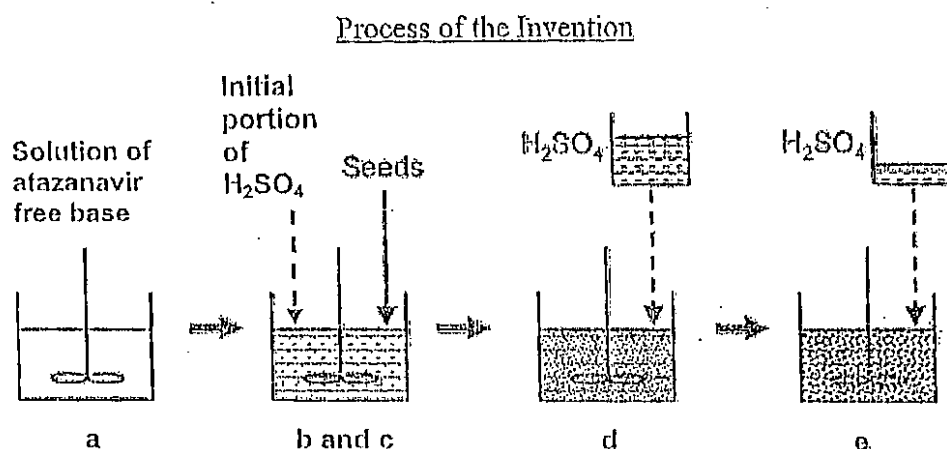


Figure 2. Schematic illustration of the controlled crystallization with an incremental addition of sulfuric acid, described in the present invention. (a) The free base solution in acetone/NMP; (b) the addition of a portion of sulfuric acid to the solution of atazanavir bisulfate; (c) the bisulfate seed crystal addition to the free base solution; (d) incremental addition of sulfuric acid at an increasing rate; (e) the salt crystallization continues slowly with continuous addition of sulfuric acid.

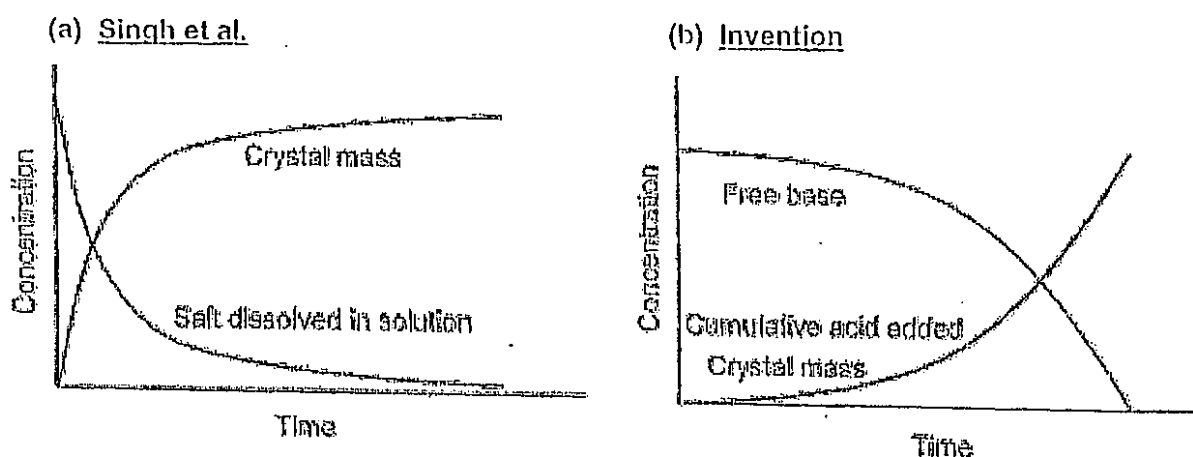


Figure 3. Schematic representation of the changing concentrations of the dissolved atazanavir bisulfate in solution and of the crystal mass after seeding for (a) the relatively rapid crystallization described in the Singh et al. Example 1, wherein all the acid is added prior to time zero, and (b) the

relatively slow crystallization of the present invention wherein the acid addition is in multiple stages at an increasing rate.

Figures 3(a) and 3(b) display the two entirely different crystallization mechanisms of the process of Singh et al. and the process of the present invention. The dissolved species in solution at the time when the crystallization starts (time zero) are completely different between the two processes.

In Singh's process (shown in Figure 3(a)), all the free base has been consumed by the reaction with all the sulfuric acid prior to the seeding point; the dissolved bisulfate salt which precipitates out rapidly is represented by the exponentially decreasing curve for its concentration in solution. The rapid crystal mass increase, inversely proportional to the decrease of the free base concentration, is the result of the uncontrolled, rapid precipitation of the fine particles caused by initial high supersaturation of the bisulfate salt in solution.

In the process (shown in Figure 3(b)) of the present invention, the free base is dissolved initially and throughout the crystallization, and its concentration in solution is managed by the controlled sulfuric acid addition. This results in the controlled extent of the reaction between the sulfuric acid and the free base. The crystals are formed as a result of the reaction between the free base and the incremental amount of the acid added continuously. Therefore, the crystal growth rate is managed by the controlled addition rate of the acid. Figure 3(b) shows that when the free base concentration is allowed to decrease slowly in the beginning and then gradually increase as the crystal surfaces increase (following the cubic addition profile), the crystal mass increases gradually in the beginning allowing the crystals to grow in a well-controlled fashion resulting in large particle size crystals.

(d) Unexpected results obtained by means of the present invention

(1) An unexpected result obtained in the process of the invention is that the process can produce the crystals of superior properties only by first obtaining a fully dissolved free base prior to the addition of the acid. It was expected by Singh et al. and others of ordinary skill in the art that

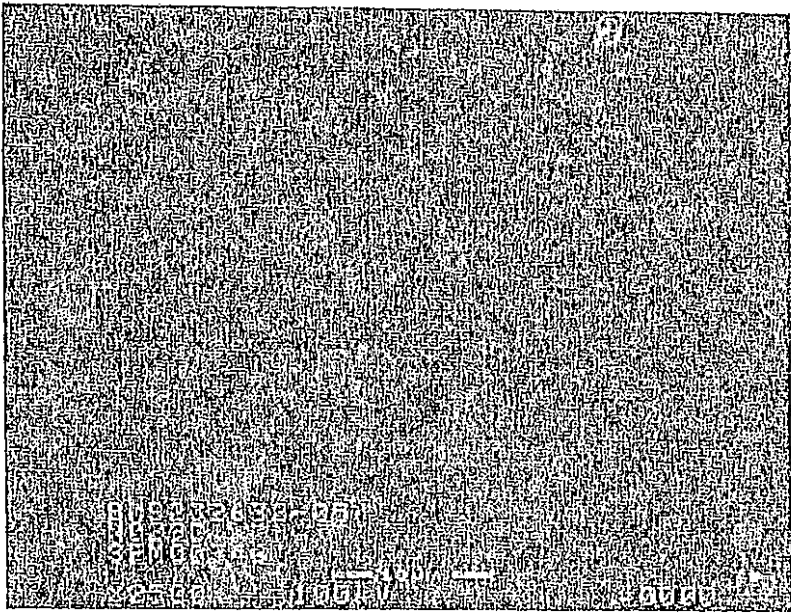
whether one starts with a suspension of free base (as opposed to a solution as in the present invention), there is no difference to the crystallization process and thus no difference as to how the crystals grow.

(2) An unexpected result is that the process of the invention produces crystals of superior properties by controlled addition of the sulfuric acid after the seeding. It was expected by Singh et al. and others of ordinary skill in the art that the seeding point makes no difference to the crystallization process and thus no difference to the crystal properties. However, the proper seeding point that is before addition of all of the sulfuric acid, is a critical and necessary requirement for growing crystals of superior properties.

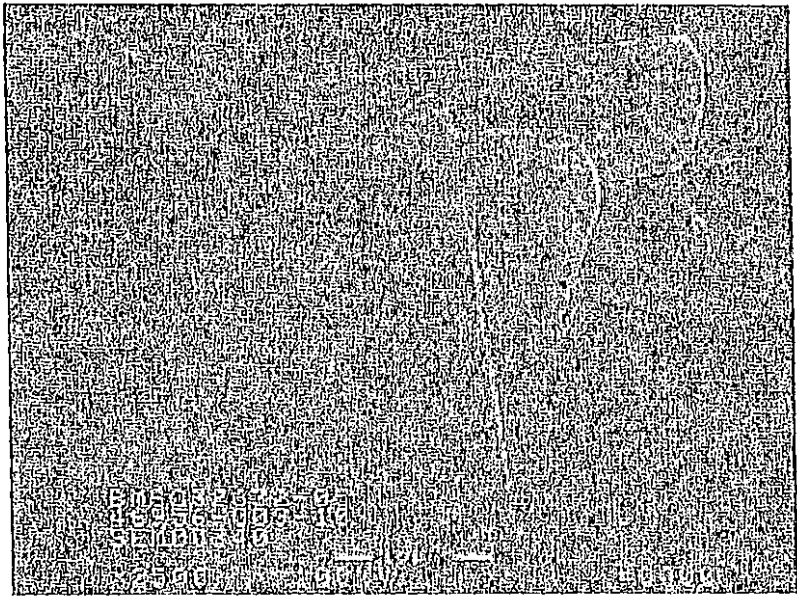
(3) An unexpected result is that the process of the invention using controlled sulfuric acid addition, especially following the cubic profile, gives larger particle size (which provides many advantages which will be described below). It was also not expected by one of ordinary skill in the art that the crystal size can be controlled by the addition rate of the acid, after the crystallization is initiated by seeding. In the present invention, the rate of acid addition directly affects the particle size. It has been found that in the process of the invention, the slower the acid addition, the larger the particles that are obtained. In accordance with the present invention, in order to obtain the largest particles, the acid needs to be added very slowly over a long period of time. It was found that by adding the acid following the cubic profile in accordance with the present invention, the largest particles are obtained without extending the addition time on a time scale that is impractical. The cubic profile addition which starts out very slowly and then gradually increases produces as large particles as those produced from extremely slow addition run over substantially longer time periods at a constant rate.

(4) Size of the crystals produced by the present invention

The crystals produced by the multistage addition of the invention are sized approximately (average) 60 μ m (Figure 5), whereas the crystal produced by Singh's process (Figure 4) are sized (average) <10 μ m.



Crystals from the process by Singh et al. (Example 1) (Figure 4)
(average particle size <10 μ m)

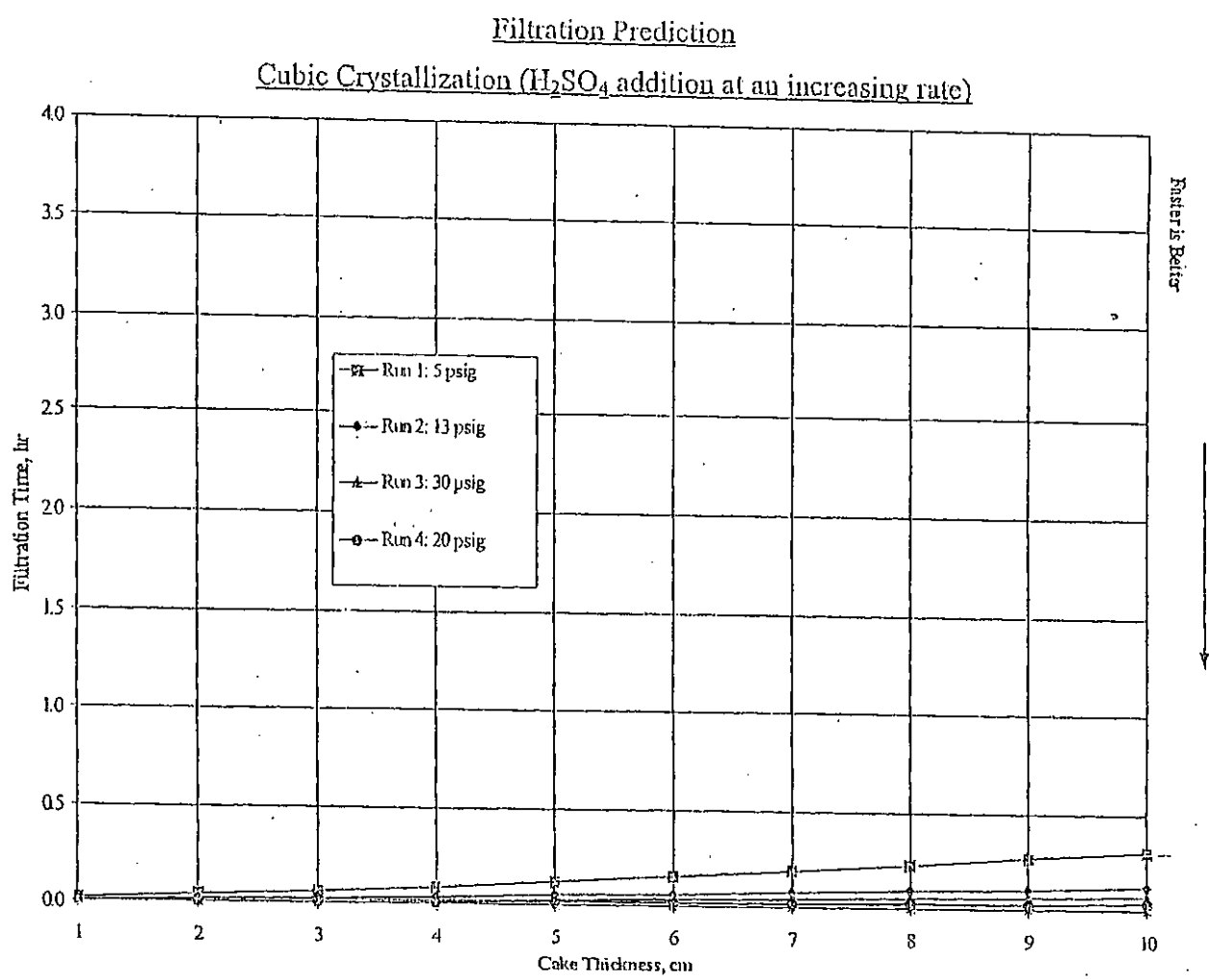


Crystals from the process of the invention — using cubic profile addition (Figure 5)
(average particle size 60 μ m)

(5) Unexpected advantages of crystals grown according to the process of the invention

(i) Faster filtration

One of the salient problems of the process described in the Singh et al. patent (Example 1) was a very slow filtration rate. The process described in Example 1 of the Singh et al. patent is the process that was used during the early development of atazanavir bisulfate. The slow filtration (typically 15-20 hrs for several kg-scale) led to reduced productivity and throughput and added cost. The process of the invention (with incremental addition of acid after seeding) produces particles that are substantially easier to filter. The filtration time is reduced more than ten-fold over the Singh et al. process for the same scale batches produced by the multistage addition at an increasing rate in accordance with the present invention. Figure 6 below shows the filtration rates of the crystals produced by the cubic addition protocol showing a significantly faster filtration rate for the cubic profile than the 15-20 hours required by Singh et al.



(Figure 6)

(ii) Easier control of the crystallization; consistency of the process

The process described in Singh et al. results in uncontrolled precipitation of the fine particles upon seeding. The process in the Singh et al. Example 1 had poor control and difficult operation, e.g. poor stirring due to the formation of very thick slurry upon rapid precipitation of fine particles, requiring additional agitation/aging to transform into a more stirrable, blended slurry. Singh et al. Example 2 describes the formation of "paste", which is consistent with the observation noted during the practice of the Singh et al. Example 1. The process of the present invention produces crystal slurries that are easier to stir and manage, without the need for extra hours of slurry aging as would be required in Singh et al. The process of the invention results in significant time savings and

increase of productivity, is consistent, batch-to-batch, and can be controlled and operated with ease in a controlled manner and demonstrated robust scale-up to manufacturing.

(iii) Better purity

The process described in Singh et al. results in a problematic filterable slurry and washed cake. The slow filtration and wash cycles can cause channeling in the wet cake during washes so that the product cake cannot be adequately washed to remove impurities. Moreover, the process of the present invention produces crystals that are easier to filter and wash. The more effective washing means better purity profile for the crystalline product produced by the process of the invention.

(iv) Easier/faster drying

The crystals produced by the Singh et al. Example 1 dried poorly. The fine, precipitated particles and the paste-like product of Singh et al. filtered slowly and also dried slowly. However, the crystals produced by the process of the invention are much easier to dry, reducing the processing time and increasing the productivity.

(v) Better crystalline quality

The crystals produced by the Singh et al. Example 1 were often partly amorphous, due to the rapid precipitation which often caused incomplete crystallization of the particles. Crystals of poor crystallinity can pose problems in product stability and inconsistent bioavailability. Therefore, high crystallinity of API is always preferred. The process of the invention consistently produces crystals that are highly crystalline and well-defined. This also results in improved batch-to-batch consistency of product quality.

(vi) Improved product powder properties

The dry product of the Singh et al. Example 1 was usually a hard, compact cake, formed of fine particles fused together during filtration/drying process. The hard compact chunks could not be easily delumped by typical means but needed to be milled to get a powder that can be used in formulation. The milling step is a costly and time-consuming processing step which often results in highly electrostatic powders with low bulk density which are very difficult to work with in formulation blending or powder transfer. On the other hand, the process of the invention produces

dry product with superior powder properties, without the need for milling. The dry product by the process of the invention is a free-flowing powder with excellent flow and blending properties and results in consistent, reliable performance in the ultimate drug product formulation.

16. Further declarant sayeth not.

17. The undersigned declares further that all statements made herein of his own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that willful false statements and the like are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such willful false statements may jeopardize the validity of application Serial No. 11/119,558 or any patent issued thereon.

Date: *March 17, 2010*



SOOJIN KIM

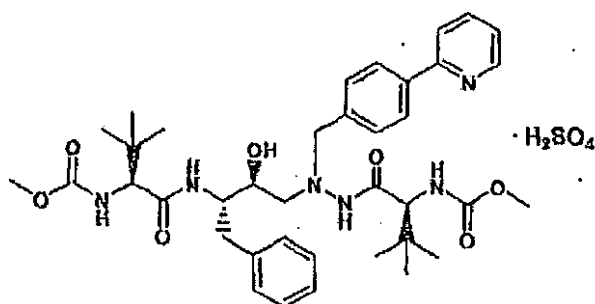
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A, que comprende hacer reaccionar una
5 solución de base libre de atazanavir en un disolvente orgánico, que es acetona, o una mezcla de acetona y N-metilpirrolidona, con una primera porción de ácido sulfúrico concentrado en una cantidad para reaccionar con menos de 15% en peso de la base libre de atazanavir, agregar semillas de
10 cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a la mezcla de reacción, a medida que se forma cristales de bisulfato de atazanavir, agregar ácido sulfúrico concentrado adicional en múltiples etapas a una velocidad incrementada para efectuar la formación de cristales de bisulfato de atazanavir, y
15 secar el bisulfato de atazanavir para formar cristales de Forma A.
2. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la solución de base libre de atazanavir se hace reaccionar
20 inicialmente con 5 a 15% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico empleado.
3. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la solución de base libre de atazanavir se hace reaccionar
25 inicialmente con 8 a 12% en peso de la cantidad total de ácido sulfúrico empleado.
4. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la base libre de atazanavir se hace reaccionar con la primera

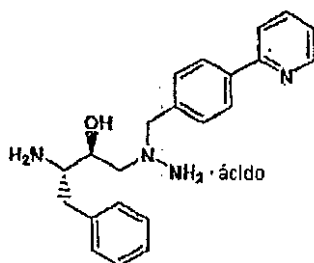
porción de ácido sulfúrico a una temperatura dentro del rango de 35 a 55°C.

5. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la
5 solución de base libre de atazanavir se calienta a una temperatura dentro del rango de 35 a 55°C antes de que reaccione con ácido sulfúrico.
6. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la
10 mezcla de reacción de base libre de atazanavir y ácido sulfúrico se siembra con 0.1 a 80% en peso de los cristales de Forma A basados en el peso de la base libre de atazanavir.
- 15 7. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde la mezcla de reacción sembrada se calienta a una temperatura dentro del rango de 35 a 55%.
8. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde el
20 disolvente orgánico para la base libre de atazanavir es una mezcla de acetona y N-metil pirrolidona.
9. Un proceso para preparar el material de Patrón C de
25 bisulfato de atazanavir, que comprende someter los cristales de Forma A de bisulfato de atazanavir a una humedad relativa alta de por lo menos 95% de HR durante por lo menos 24 horas y luego secar.

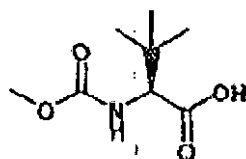
10. Un proceso para preparar bisulfato de atazanavir



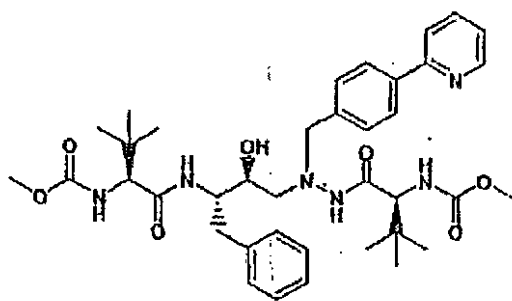
en la forma de cristales de Forma A, que comprende preparar una sal de triamina de la estructura



y sin aislar la sal de triamina, hacer reaccionar la sal de triamina con un éster activo de un ácido de la estructura



y una base en la presencia de un disolvente orgánico para formar una solución de la base libre de atazanavir de la estructura



y convertir la base libre a la sal de bisulfato correspondiente al tratar una solución de base libre en cloruro de metileno con N-metil pirrolidona y acetona, calentar la anterior mezcla para remover el cloruro de

metileno y tratar la anterior mezcla con ácido sulfúrico para formar la sal de bisulfato de la base libre en donde el ácido sulfúrico se agrega a una velocidad incrementada de acuerdo con la siguiente ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

donde

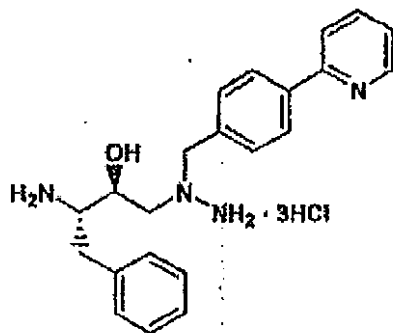
V_{tiempo} = Volumen del ácido sulfúrico agregado durante el periodo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

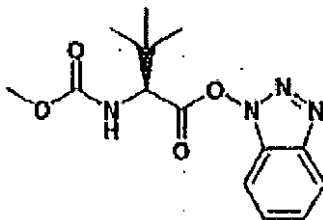
tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

$\text{tiempo}_{\text{total}}$ = Tiempo de cristalización total o tiempo total para cargar el ácido.

11. El proceso como se define en la Reivindicación 10 donde la sal de triamina es la sal de clorhidrato



12. El proceso como se define en la Reivindicación 10 en donde el éster activo del ácido tiene la estructura



13. El proceso como se define en la Reivindicación 10 en donde la base es NaOH, KOH, $\text{Mg}(\text{OH})_2$, K_2HPO_4 , MgCO_3 , Na_2CO_3 , KCO_3 ,

triethylamina, diisopropyletilamina o N-metilmorfolina y el disolvente orgánico es cloruro de metileno, acetato de etilo, dicloroetano, tetrahidrofurano, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida.

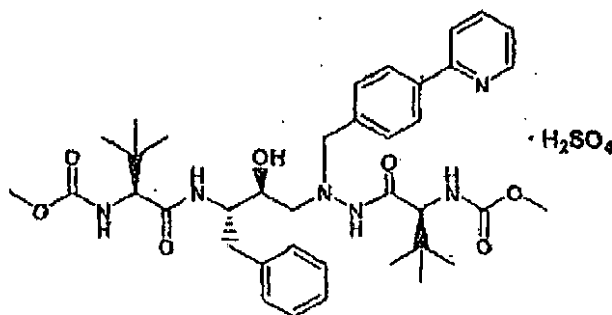
5

14. El proceso como se define en la Reivindicación 10 en donde la sal de triamina y el éster activo se hacen reaccionar a una temperatura dentro del rango de 30 a 40°C.

10 15. El proceso como se define en la Reivindicación 14 en donde la sal de triamina y el éster activo se hacen reaccionar en la presencia de K_2HPO_4 como la base y cloruro de metileno como el disolvente.

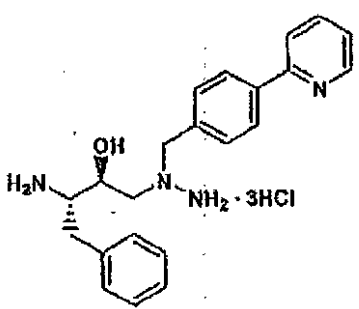
15 16. El proceso como se define en la Reivindicación 10 que incluye la etapa de sembrar la mezcla de base libre, acetona y N-metilpirrolidona con cristales de bisulfato de atazanavir.

20 17. Un proceso para preparar bisulfato de atazanavir

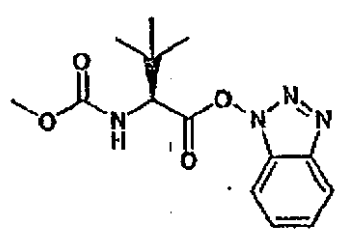


25

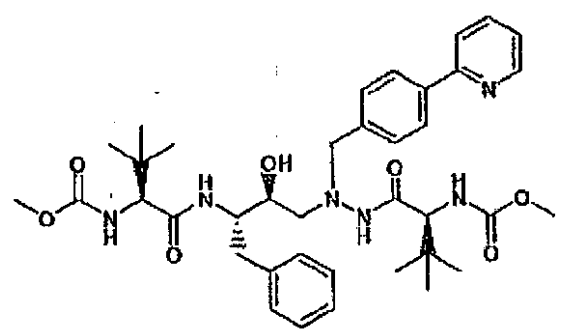
que comprende preparar una sal de cloruro ácido de triamina de la estructura



hacer reaccionar la sal de cloruro ácido de triamina con un éster activo de estructura



y K₂HPO₄ en la presencia de cloruro de metileno para formar una solución de la base libre de la estructura



en cloruro de metileno, y convertir la base libre a la sal de bisulfato correspondiente a través de una técnica de cristalización cúbica en donde se agrega el ácido sulfúrico a una velocidad incrementada de acuerdo con la siguiente ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

donde

V_{tiempo} = Volumen del ácido sulfúrico agregado durante el periodo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

tiempo_{total} = Tiempo de cristalización total o tiempo total
para cargar el ácido.

- 5 18. El proceso como se define en la Reivindicación 1 en donde se
agrega el ácido sulfúrico a una velocidad incrementada de
acuerdo con la siguiente ecuación

$$V_{\text{tiempo}} = V_{\text{total}} \times \left[\frac{\text{tiempo}}{\text{tiempo}_{\text{total}}} \right]^3$$

10 donde

V_{tiempo} = Volumen del ácido sulfúrico agregado durante el
periodo transcurrido

V_{total} = Volumen total de ácido que representa el 90% de carga

tiempo = Tiempo transcurrido en la cristalización

15 tiempo_{total} = Tiempo de cristalización total o tiempo total
para cargar el ácido.

ANEXO 1 - GRAFICA

