

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-111944- -00013-0000

Fecha: 2010-09-02 16:21:24 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 42

Señora

Alix Carmenza Céspedes de Vergel

Jefe de División de Nuevas Creaciones

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.140
DEL 23 DE ABRIL DE 2010, OFICIO NO. 05319 (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 06-111944-00003-0000 del 22 de julio de 2010:

1. Apoderado.

Notamos que en el Oficio No. 05319 del 23 de Abril de 2010 erróneamente se notifica al Dr. Juan Pablo Cadena Sarmiento. Por lo que solicitamos a su Despacho tener en cuenta para futuras notificaciones al Dr. Álvaro Correa Ordóñez actual apoderado de la sociedad Bristol-Myers Squibb Company tal como se informó mediante memorial radicado el 24 de Junio de 2009. Anexamos copia de dicho memorial 06-111944-00010-0000 del 24 de junio de 2009 de cambio de apoderado para su información.

297
365
1287
205

2. Objeciones del Examinador

2.1 Excepciones a la patentabilidad:

Su Despacho establece que la reivindicación 40 debe retirarse del capítulo reivindicatorio ya que se relaciona con un método de tratamiento, lo que corresponde a una excepción de patentabilidad.

2.2 Claridad de la solicitud

Su Despacho sugiere que se revise los términos “material de configuración” y “aproximadamente” para que se defina claramente las reivindicaciones.

Se establece además que la reivindicación 15 no se acepta ya que el compuesto se está caracterizando por un proceso. Así mismo, para la reivindicación 23 se requiere que el compuesto se defina mencionando los datos del cristal que lo identifican y no haciendo referencia a una figura.

Con relación a la reivindicación 14 se cita que depende de una muy posterior, lo que crea una falsa dependencia.

2.3 Análisis de las Oposiciones:

Con relación a las oposiciones presentadas por Tecnoquímicas y Lafranco, en forma resumida su Despacho afirma lo siguiente:

D1 (US 5,849,911) presenta un método para preparar compuestos similares a los acá reclamados aunque falla al revelar la sal de bisulfato.

Por su lado, **D2** (US 6,087,383) revela dicha sal resaltando su solubilidad, disolución y biodisponibilidad inesperadamente mejoradas; sugiere además que existen diferentes formas cristalinas de una sal que pueden afectar el comportamiento del activo en términos fisicoquímicos y farmacocinéticas.

Por lo que su Despacho considerará a **D2** para realizar el análisis de patentabilidad de la

278 3
366
285
307

solicitud en estudio.

2.4 Determinación del estado de la técnica:

Su Despacho cita los siguientes documentos que afectarían el objeto de la presente solicitud:

D2 (US 6,087.383) y **D3** (Farmacia práctica Remington Ed. 17. Editorial Médica Panamericana. Cp.83. Preformulación.

2.5 Novedad

Su Despacho reconoce la novedad de la presente invención, ya que solo se presentan observaciones con relación al nivel inventivo.

2.6 Nivel Inventivo

Sobre el requisito del nivel inventivo, el Examinador establece los documentos **D2** (US 6,087.383) y **D3** (Farmacia práctica Remington Ed.17. Cp.83. Preformulación) afectan el nivel inventivo de las reivindicaciones 1 a 39.

En forma resumida el examinador establece:

"D2 revela la sal cristalina de bisulfato de atazanavir, sal que en su endoterma DSC muestra un inicio de pico aproximadamente en 165,6°C, lo que indica la posible presencia de la forma A. Sugiere que los cristales de esta sal pueden adoptar diferente forma estructural, lo que puede ser determinado por métodos como DSC (párrafo 18)....

D2 sugiere un cambio de los solventes empleados conduce a la obtención de cristales que difieren en el patrón de difracción de rayos X del compuesto, además revela que los diferentes materiales cristalinos poseen características fisicoquímicas diferentes entre sí.

Su Despacho además cita que *".....la solicitud se diferencia de D2 en el proceso de obtención específica de cristales con forma E3 y configuración C a partir de cristales de forma A, así como también el rendimiento del proceso.*

El efecto técnico que logra la diferencia no es inesperado, dado que es conocido que el cambio en los solventes conduce a la obtención de un cristal con características diferentes al original. Por otro lado, el proceso de la anterioridad muestra un rendimiento mayor al obtener la sal usando etanol como solvente.....La presente solicitud reclama un proceso de obtención de una estructura cristalina al cual el experto en la materia habría sido capaz de llegar a partir de los conocimientos revelados por D2 y D3, en tanto D2 ya presentaba

297 +
357
108
308

procesos para la obtención del cristal a partir de etanol, acetona e isopropanol. Por su lado, D3 ya revelaba que el cambio en ciertos factores fisicoquímicos durante el proceso conduciría a la obtención de un material cristalino con una estructura diferente. Otro aspecto a considerar es el rendimiento de la obtención de la sal, D2 presenta mayores que los acá reclamados.

Por otro lado, la presente solicitud reclama un estado cristalino de la sal bisulfato de atazanavir que se deriva de la naturaleza del estado sólido de la misma, propiedad de la sal de bisulfato atazanavir que ya había sido revelada por D2.

Concluye su Despacho que "...Al tener en cuenta los factores anteriores, no es posible reconocer el nivel inventivo para el proceso ni para las formas cristalinas reclamadas a lo largo del capítulo reivindicatorio ya que el experto en la materia al considerar las enseñanzas y sugerencias de D3 habría modificado el proceso de recristalización considerado en D2 para la obtención de nuevos cristales alternativos de la sal de bisulfato de atazanavir".

3. Argumentos a favor de la patentabilidad de la solicitud

3.1 Modificación 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 conformado por 21 reivindicaciones.

3.2 Excepción a la patentabilidad:

Informamos a su Despacho que la reivindicación 40 se retiró del capítulo reivindicatorio. Por lo tanto, la objeción con respecto a la excepción a la patentabilidad se supera ya que el nuevo pliego reivindicatorio no comprende reivindicaciones dirigidas a métodos de tratamiento terapéutico.

300 \$
268
267
309

3.3 Claridad de la solicitud

Informamos a su Despacho que el nuevo capítulo reivindicatorio no hace referencia a ninguna figura ni tampoco se presentan reivindicaciones que dependan de una reivindicación posterior. En consecuencia, se superan las observaciones para las anteriores reivindicaciones 14 y 23.

Así mismo, se supera la observación de su Despacho con relación a las reivindicaciones que reclaman un compuesto caracterizándolo por el proceso de obtención ya que el nuevo pliego reivindicatorio no incluye reivindicaciones de producto por procedimiento.

Adicionalmente, se canceló la expresión “aproximadamente” del capítulo reivindicatorio.

Ahora bien, con relación al término “material de Configuración C”, mi representada aclara a su Despacho lo siguiente:

En el nuevo pliego reivindicatorio se cancelaron las reivindicaciones que relacionan material de configuración C como una nueva composición de materia. Por lo tanto, las reivindicaciones que conforman el nuevo pliego reivindicatorio se dirigen a métodos para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A y a métodos para preparar el material de Patrón C de bisulfato de atazanavir.

El término “material de Configuración C” que en inglés corresponde a “Pattern C material” es un término claro y conciso. Las nuevas reivindicaciones 9 y 10 se relacionan con la preparación del material de Configuración C.

Dicho término se describe en la descripción de la solicitud en la página 11, líneas 6 a 22 y en las figuras 6 a 8.

Presentamos con este escrito nuevamente las figuras 7 y 8 ya que en la traducción en la figura 7 se omitió la parte Configuración C DSC y en la traducción de la figura 8 se omitió la parte Configuración C TGA, que sí aparece en las figuras 7 y 8 del texto en inglés PCT/US2005/015333 (folios 57 y 58).

307 6
36A
226
30
310

Por lo anteriormente, consideramos que las nuevas reivindicaciones que incluyen el término "material de Configuración C" son claras y concisas.

Por otro lado, en las nuevas reivindicaciones 1 y 10 se indica que el ácido sulfúrico concentrado se agrega en múltiples etapas a una velocidad incrementada. El sustento para esta modificación se encuentra en las reivindicaciones anteriores 1 y 34.

La nueva reivindicación 20 (que depende de la reivindicación 1) incluye la ecuación de cristalización de adición cúbica (de la reivindicación 11 y de la reivindicación anterior 34).

La nueva reivindicación 21 (que depende de la reivindicación 10) incluye la ecuación de cristalización de adición cúbica (de la reivindicación 11 y de la reivindicación anterior 34).

3.4 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, los documentos del arte previo citado no afectan el nivel inventivo de la presente solicitud por cuanto no es posible derivar la presente invención a partir de las enseñanzas presentadas en los documentos **D2** (US 6.087.383) y **D3**¹ (Farmacia práctica Remington Ed. 17. Editorial Médica Panamericana. Cp 83. Preformulación), tal como se demuestra a continuación:

En primer lugar, tal como se enunció anteriormente, se presenta un nuevo pliego de reivindicaciones modificado que comprende 21 reivindicaciones.

Se hace notar a su Despacho que en las reivindicaciones 1 y 10 el disolvente orgánico se limitó a "acetona, o una mezcla de acetona y N-metilpirrolidona". Se eliminó del capítulo reivindicatorio el etanol y la mezcla de etanol y acetona. Es decir, el nuevo pliego reivindicatorio **no** cubre el empleo de etanol como un disolvente para la base libre de

¹ Polimorfismo (páginas 2226-2231)

302 7
310
311

atazanavir.

Así mismo, se eliminó de la reivindicación 10 el paso de granular en húmedo.

En segundo lugar, es importante aclarar que en la descripción de la presente solicitud se mencionó que el documento D2 describe la sal bisulfato de atazanavir y que el ejemplo 3 de dicho documento describe la preparación de bisulfato de atazanavir en la forma de cristales tipo II los cuales son una forma cristalina e higroscópica hidratada y cristales tipo I los cuales parecen ser una forma cristalina anhidra/desolvatada.

Sin embargo, dicho documento no sugiere ni revela el proceso de la presente invención para la preparación de cristales de forma A del bisulfato de atazanavir usando la adición de ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incrementada para lograr la formación de los cristales de forma A del bisulfato de atazanavir que tienen propiedades benéficas mejoradas.

Además, mi representada asevera que la presente invención es patentable frente al arte previo Singh et (D2), por las siguientes razones:

Singh et al., describe en el Ejemplo 4, cristales granulados húmedos de la parte A de bisulfato de atazanavir (Forma A) para formar una granulación húmeda que cuando se seca puede formar un material de Patrón C. Sin embargo, los solicitantes han modificado la reivindicación 10 para eliminar el método de granulación en húmedo.

Singh et al., no enseña ni sugiere la preparación de cristales en Patrón C de bisulfato de atazanavir tal como se reivindica en la reivindicación de proceso 10 modificada. Singh et al., no describe ni sugiere:

- suspender los cristales de bisulfato de atazanavir Forma A en agua y secar la suspensión para formar material de Patrón C; ó
- someter los cristales de bisulfato de atazanavir Forma A tanto a humedad relativa alta de o mayor a 95% RH durante al menos 24 horas para formar material de Patrón C; ó
- mezclar cristales de bisulfato de atazanavir Forma A con uno ó más excipientes de formulación y granular en húmedo la mezcla resultante para directamente formar material de Patrón C en mezcla con los excipientes.

La reivindicación 10 cubre un proceso para preparar material de Patrón C de bisulfato de atazanavir empleando cristales de bisulfato de atazanavir Forma A, dicha Forma A es preparada mediante tratar una base libre de bisulfato de atazanavir con semillas de la Forma A y luego con ácido sulfúrico en múltiples etapas a velocidad de adición incremental.

La presente invención no pretende reivindicar de ninguna manera que la forma cristalina A del bisulfato de atazanavir sea un compuesto nuevo, lo que se desea proteger es un proceso para preparar bisulfato de atazanavir en la forma de cristales de Forma A.

Adjunto a este memorial se presenta una 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.

Como se señala en la Declaración del Dr. Kim y como se aprecia en Singh et al., en el Ejemplo 1 de Singh et al., una suspensión de base libre de atazanavir en un solvente orgánico, que puede ser etanol (reivindicación 7), es tratada con ácido sulfúrico concentrado que se agrega gota a gota a la suspensión de base libre de atazanavir durante 90 segundos, para obtener una solución en la cual luego se siembran semillas de cristales de bisulfato de atazanavir para obtener la Forma A de cristales de bisulfato de atazanavir.

En la presente invención, en el capítulo reivindicatorio modificado se reivindica, una solución de base libre de atazanavir en un solvente orgánico (que es acetona, o una mezcla de acetona y N-metilpirrolidona es tratada con una porción de ácido sulfúrico concentrado para formar una mezcla de reacción en la cual se siembran cristales bisulfato de atazanavir en su Forma A, y a medida que se forman los cristales de bisulfato de atazanavir en su Forma A, se agrega ácido sulfúrico concentrado adicional en múltiples etapas a una velocidad incrementada para efectuar la formación de cristales de bisulfato de atazanavir en su Forma A que tengan un tamaño de partícula y una distribución de tamaño de partícula deseados.

El Dr. Kim asegura en el párrafo 14 de su Declaración que:

“... propiedades físicas controladas de manera precisa de sulfato de atazanavir (Forma A) son críticas para una formulación exitosa y para el desempeño del producto cristalino lo

372
373

mismo que para su uso para formar finalmente un producto de fármaco de patrón C que tenga propiedades deseadas. El proceso de cristalización como se define en la reivindicación 1 de la solicitud objeto en donde el ácido sulfúrico es agregado en múltiples etapas a una velocidad incrementada a una solución de base libre de atazanavir imparte las propiedades físicas necesarias de tamaño y distribución de tamaño de las partículas a la sustancia cristalina de sulfato de atazanavir (Forma A), para asegurar el desempeño exitoso del producto fármaco final, incluyendo la seguridad y eficacia para el paciente.”

EL Dr. Kim asegura adicionalmente (comenzando al final de la página 4 de su Declaración):

“ . . . en una cristalización no controlada, en donde la cantidad completa de ácido sulfúrico es agregada antes de la siembra . . . , el tamaño de partícula de los cristales formados es mucho más pequeño y más variable de lote en lote que cuando la cristalización es controlada por múltiples etapas del protocolo de adición, tal como la cristalización de adición cúbica. Ver página 897 del documento de Soojin Kim et al., mencionado en el parágrafo 7 del presente, la figura 3 y la correspondiente explicación. Esta variabilidad e irreproducibilidad resulta en filtraciones difíciles (tortas de filtro compresibles), secado ineficiente (partículas finas empacadas densamente), y la necesidad de moler terrones duros de la sustancia fármaco seca. El control racional de la cristalización tal como en el proceso de la reivindicación 1 es por lo tanto vital.

El uso de la solución inicial de base libre de atazanavir, contrario a una suspensión según lo enseñó Singh et al., junto con la adición por etapas múltiples de ácido sulfúrico a velocidad incrementada, según la reivindicación 1, controla las propiedades críticas físicas del cristal mediante mantener una baja sobresaturación del producto en solución todo el tiempo. Al hacer esto se cambia la competencia entre nucleación y eventos de crecimiento del cristal a favor del último, lo que logra una distribución de tamaño de partícula más estrecha y en general cristales más grandes y más uniformes. Es específicamente la adición en etapas múltiples de ácido sulfúrico, es decir, la velocidad de adición incremental por lo cual disminuye la concentración de base libre, que mantiene la críticamente importante baja sobresaturación durante el proceso de cristalización. Luego el protocolo de adición en múltiples etapas, tal como la cristalización cúbica de la invención, logra consistentemente (1) las propiedades esperadas y requeridas del producto cristalino, (2) el producto cristalino que se filtra y seca más fácilmente para dar una forma en polvo con excelentes propiedades

308 10
322
379

de masa, y (3) finalmente el desempeño del producto fármaco consistentemente aceptable y por lo tanto la seguridad del producto fármaco.

Así, el proceso de cristalización controlado por múltiples etapas de la invención produce cristales de sulfato de atazanavir de Forma A con las propiedades físicas requeridas para fabricar exitosamente el producto fármaco seguro y eficaz.”

Adicionalmente, como se puede ver en Singh et al., y como lo estableció el Dr. Kim en el párrafo 15 de su Declaración:

“...El proceso descrito en Singh et al., y el proceso reivindicado en la solicitud objeto son fundamentalmente diferentes (ilustrado en las figuras de más adelante) y produce resultados completamente diferentes como se menciona enseguida:

(a) La base libre no está disuelta en el proceso de Singh et al. En todos los ejemplos de Singh et al., la base libre se encuentra suspendida en un solvente. Esta es una diferencia significativa y crítica ya que muestra el mecanismo de proceso fundamentalmente diferente del reivindicado aquí. Con base en los ejemplos de Singh et al., solo después de que 1 equivalente completo del ácido se ha agregado, resulta una solución clara y homogénea de la sal de bisulfato disuelta en el solvente, que se formó como resultado de la reacción entre la base libre y el ácido. Como puede verse de aquí en adelante, esta solución de sal de bisulfato altamente concentrada (sobresaturada) sufre una rápida y descontrolada precipitación de partículas después de la siembra.

En la presente invención según se reivindicó, la base libre está inicialmente en la forma de una solución completamente disuelta, lo cual es un requerimiento necesario y crítico para el proceso. La cantidad y composición de los solventes para disolver completamente la base libre no se lleva a cabo fácilmente mediante variaciones rutinarias en experimentos, ya que la base libre es altamente insoluble en la mayoría de los sistemas disolventes. Más aún, no es obvio a partir de Singh et al., que sea necesario disolver primero completamente la base libre, para poder obtener cristales que tengan el tamaño de partícula y la distribución de tamaño de partícula deseados. En ninguna parte de Singh et al., existe una divulgación o sugerencia de la necesidad de emplear base libre completamente disuelta para la cristalización. Como se verá de aquí en adelante, esta es una condición crítica y necesaria para llevar a cabo el proceso de cristalización mejorado de la invención para poder obtener cristales con propiedades superiores. No sería obvio para una persona versada en la técnica que es crítico tener una base libre completamente disuelta (contrario a una suspensión) para optimizar las propiedades del cristal.

(b) El proceso en Singh et al., de 'agregar ácido durante 90 segundos' ó 'gota a gota' es significativamente y materialmente diferente del proceso de la presente invención el cual involucra la adición controlada de ácido sulfúrico en múltiples etapas a una velocidad incremental durante la cristalización. Más aún, con la base libre no completamente disuelta, como en el proceso de Singh et al., cualquier variación de la adición de ácido (rápida o lenta) no hace ninguna diferencia en cómo procede la cristalización, porque al final de la adición del ácido (de cualquier manera, rápida o lenta) resulta una solución homogénea de 1 equivalente de sal de bisulfato completamente disuelta. Debido a que la solubilidad de la sal de bisulfato es muy baja en los sistemas de solvente descritos en los ejemplos de Singh et al., la solución permanece en un estado metaestable (no en equilibrio sino bajo un alto estado de energía) hasta que es sembrado; luego de la siembra ocurre una cristalización rápida, y todos los cristales del equivalente completo de la sal de bisulfato se precipitan en la solución. Esta cristalización sin control descrita en Singh et al., es causada por la alta sobresaturación inicial (la cual es la fuerza que impulsa la cristalización) de la solución de sal de bisulfato.

No es obvio para una persona versada en la técnica como controlar (ó ralentizar en inglés (show down)) tal rápida precipitación de cristales obtenidos en Singh et al., porque la termodinámica de la condición de reacción dada dicta que tal alta sobresaturación, y la rápida precipitación de cristales es el resultado natural de la alta sobresaturación. No sería obvio para la persona versada en la técnica como alterar la termodinámica del proceso de Singh et al., para bajar la sobresaturación y así hacer más lenta la cristalización.

Singh et al., no hace más lenta la cristalización por la adición en los "90 s" ó "gota a gota" para poder controlar el tamaño de partícula o para tener partículas más grandes deseadas, ya que bajo las condiciones generales descritas en la patente de Singh et al., es científicamente imposible lograr los resultados deseados con el simple ajuste de los volúmenes o proporciones. Parece que la adición de ácido sulfúrico en los "90 s" ó "gota a gota" en Singh et al., se llevó a cabo como un protocolo estándar para agregar ácido en cualquier reacción o proceso debido a razones de seguridad (por ejemplo, impedir generación de calor ó condiciones peligrosas tales como salpicado)."

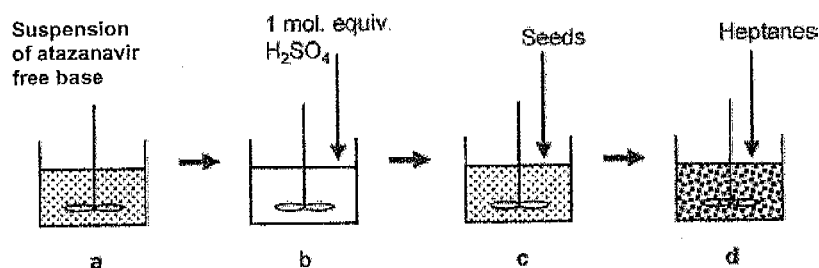
Como se ve en el párrafo 15 (c) en la Declaración de Kim:

"(c) En el proceso de Singh et al., las semillas son agregadas solo después de que 1 equivalente completo del ácido es agregado a la suspensión de la base libre. En ninguna parte de Singh et al., existe alguna sugerencia o divulgación alguna sobre la necesidad de

207 12
316
875

sembrar e iniciar la cristalización antes de que la cantidad total de ácido se haya agregado. Para aquellos versados en la técnica, no sería obvio el por qué es crítico sembrar antes de que se haya agregado la cantidad completa de ácido para poder obtener propiedades de cristal superiores. Sin embargo, es una condición crítica y necesaria en la presente invención para el proceso mejorado de cristalización para poder obtener cristales con propiedades superiores.

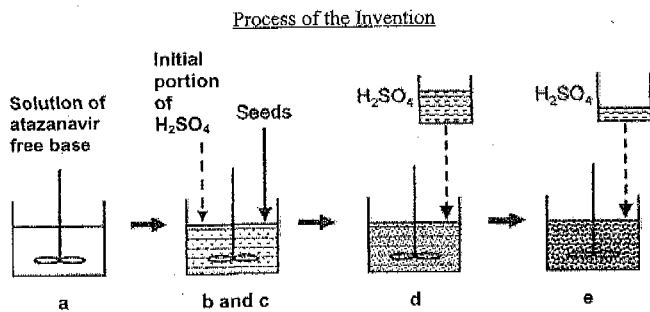
Singh et al. Process



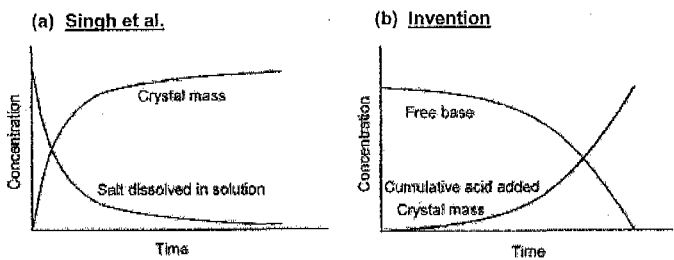
La Figura 1. Ilustración esquemática de la cristalización para la formación de sal de bisulfato de acuerdo con el ejemplo 1 en la patente de Singh et al. (a) Suspensión de base libre en etanol; (b) adición de ácido sulfúrico seguida por la formación de una solución de sal de bisulfato homogénea; (c) adición de las semillas seguida por una cristalización rápida; (d) adición de heptanos para incrementar la producción.

Un exotermo moderado y rápido, que incluye tanto calor de la reacción como calor de la solución, es generado en Singh et al., luego de la adición de ácido sulfúrico con una elevación de la temperatura de alrededor de 3°C en el laboratorio. A escala, el exotermo es controlado mediante la incorporación de una adición lenta del ácido.

300-13
37A
376



La Figura 2. Ilustración esquemática de la cristalización controlada con una adición incremental de ácido sulfúrico, descrita en la presente invención. (a) solución de base libre en acetona/NMP; (b) la adición de una porción de ácido sulfúrico a la solución de bisulfato de atazanavir; (c) adición de la semilla de cristal de bisulfato a la solución de base libre; (d) adición incremental de ácido sulfúrico a una velocidad incremental; (e) la cristalización de la sal continúa lentamente con la adición continua de ácido sulfúrico.



La Figura 3. Representación esquemática de las concentraciones cambiantes del bisulfato de atazanavir disuelto en la solución y de la masa de cristal después del sembrado para (a) la cristalización relativamente rápida descrita en el Ejemplo 1 de Singh et al., en donde todo el ácido es agregado antes del tiempo cero, y (b) la cristalización relativamente lenta de la presente invención en donde la adición del ácido se da en múltiples etapas a una velocidad incremental.

309 14
318
327

Las Figuras 3(a) y 3(b) muestran los dos mecanismos de cristalización completamente diferentes del proceso de Singh et al., y del proceso de la presente invención. Las especies disueltas en solución en el momento cuando se inicia la cristalización (tiempo cero) son completamente diferentes en los dos procesos.

En el proceso de Singh (mostrado en la Figura 3(a)), toda la base libre ha sido consumida por la reacción con todo el ácido sulfúrico antes del punto de siembra; la sal de bisulfato disuelta que se precipita rápidamente está representada por la curva decreciente exponencialmente para su concentración en solución. El incremento rápido de la masa de cristal, inversamente proporcional al decrecimiento de la concentración de la base libre, es el resultado de la precipitación rápida y sin control de las partículas finas causada por la alta sobresaturación inicial de la sal de bisulfato en solución.

En el proceso de la presente invención (mostrado en la Figura 3(b)), la base libre está disuelta inicialmente y durante la cristalización, y su concentración en solución es manejada por la adición controlada del ácido sulfúrico. Esto resulta en la extensión controlada de la reacción entre el ácido sulfúrico y la base libre. Los cristales son formados como resultado de la reacción entre la base libre y la cantidad continuamente incremental del ácido agregado. Por lo tanto, la rata de crecimiento del cristal es manejada por la velocidad controlada de adición del ácido. La Figura 3(b) muestra que cuando la concentración de la base libre se le permite disminuir lentamente al principio y luego se incrementa gradualmente a medida que se incrementan las superficies de cristal (siguiendo el perfil de la adición cúbica), la masa de cristal se incrementa gradualmente al comienzo

310
319
318
15

permitiendo que los cristales crezcan de una manera bien controlada resultando en cristales con tamaño de partícula grande.”

En el párrafo 15(d) de la Declaración de Kim, se establecen los resultados inesperados obtenidos por medio de la presente invención, como sigue:

“(1) Un resultado inesperado obtenido en el proceso de la invención es que el proceso puede producir cristales con propiedades superiores solamente mediante primero obtener una base libre completamente disuelta antes de la adición del ácido. Se esperaba por lo divulgado en Singh et al y otros versados en la técnica que si uno inicia con una suspensión de base libre (contrario a una solución como en la presente invención), no existe diferencia en el proceso de cristalización y por lo tanto no hay diferencia en la manera en que crecen los cristales.

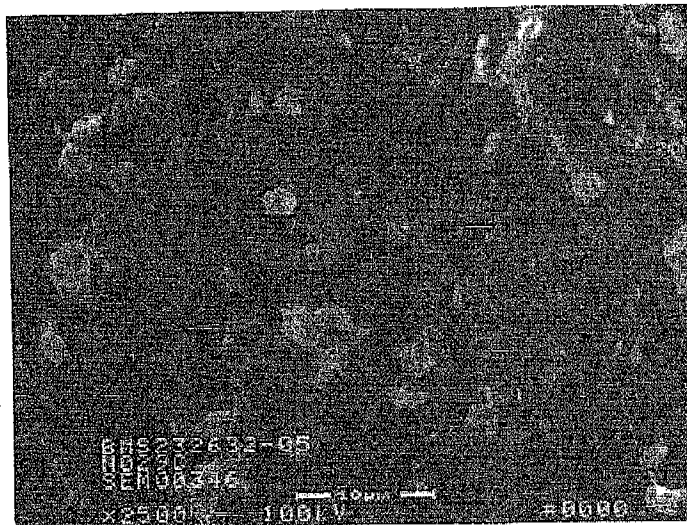
(2) un resultado inesperado es que el proceso de la invención produce cristales con propiedades superiores mediante la adición controlada del ácido sulfúrico después de sembrar. Se esperaba por Singh et al y otros versados en la técnica que el punto de siembra no hace diferencia al proceso de cristalización y por lo tanto no hay diferencia en las propiedades del cristal. Sin embargo, el punto de siembra apropiado que es antes de la adición de todo el ácido sulfúrico, es un requerimiento crítico y necesario para el crecimiento de cristales con propiedades superiores.

(3) Un resultado inesperado es que el proceso de la invención que usa una adición de ácido sulfúrico controlada, siguiendo particularmente el perfil cúbico, proporciona un tamaño de partícula más grande (lo que proporciona muchas ventajas que serán descritas más adelante). Una persona versada en la técnica no esperaba que el tamaño del cristal se pudiera controlar mediante la velocidad de adición del ácido, después de que la

cristalización es iniciada por la siembra. En la presente invención, la velocidad de adición de ácido afecta directamente el tamaño de partícula. Se ha encontrado que en el proceso de la invención, entre más lenta la adición de ácido, más grandes son las partículas obtenidas. De acuerdo con la presente invención, para poder obtener las partículas más grandes, se necesita que el ácido sea agregado muy lentamente durante un periodo de tiempo largo. Se ha encontrado que al agregar el ácido siguiendo el perfil cúbico de acuerdo con la presente invención, las partículas más grandes son obtenidas sin extender el tiempo de adición a una escala de tiempo impracticable. La adición en perfil cúbico que se inicia muy lentamente y luego gradualmente se incrementa produce partículas tan grandes como aquellas producidas por la adición extremadamente lenta durante periodos de tiempo sustancialmente más largos a velocidad constante.

(4) Tamaño de cristales producidos por la presente invención

Los cristales producidos por la adición en múltiples etapas de la invención tienen tamaños medidos de aproximadamente (promedio) 60µm (Figura 5), mientras que los cristales producidos por el proceso de Singh (Figura 4) tienen dimensiones (promedio) < 10 µm.

312 +
327
380

Cristales del proceso de Singh et al. (Ejemplo 1) (Figura 4) (tamaño promedio de partícula $< 10 \mu\text{m}$).



Cristales del proceso de la invención – usando la adición con perfil cúbico (Figura 5) (tamaño de partícula promedio $60 \mu\text{m}$)

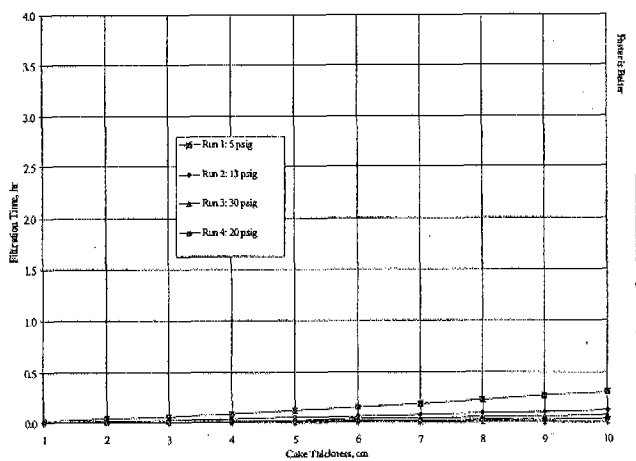
(5) Ventajas inesperadas de los cristales crecidos de acuerdo con el proceso de la invención

313 +8
322 301

(i) Filtrado más rápido

Uno de los problemas sobresalientes del proceso descrito en la patente de Singh et al.,(ejemplo 1) era una velocidad de filtrado muy lenta. El proceso descrito en el Ejemplo 1 de la patente de Singh et al., es el proceso que fue usado durante el desarrollo temprano del bisulfato de atazanavir. La baja filtración (típicamente 15 a 20 horas para varios kg a escala) llevó a una productividad y rendimiento reducidos y a costos adicionales. El proceso de la invención (con adición incremental de ácido después de la siembra) produce partículas que son sustancialmente más fáciles de filtrar. El tiempo de filtrado se reduce más de 10 veces con respecto al del proceso de Singh et al., para la misma escala de tandas producidas por la adición en múltiples etapas a una velocidad incremental de acuerdo con la presente invención. La siguiente figura 6 muestra las velocidades de filtrado de los cristales producidos por el protocolo de adición cúbica que muestra una velocidad de filtrado significativamente mayor para el perfil cúbico que las 15 a 20 horas requeridas para el de Singh et al.

Predicción de filtración
Cristalización cúbica (adición de H2SO4 a una velocidad incrementada)



(Figure 6)

(ii) Control de la cristalización más fácil; consistencia del proceso

El proceso descrito en Singh et al., resulta en una precipitación descontrolada de

314 +9
323
202

partículas finas luego de la siembra. El proceso de Singh et al., en el ejemplo 1 presenta un control pobre y una operación difícil, por ejemplo, agitación pobre debido a la formación de una pasta muy gruesa por la rápida precipitación de partículas finas, requiriéndose agitación/envejecimiento adicional para transformarla en una pasta mezclada que se deje revolver más fácilmente. El ejemplo 2 de Singh et al describe la formación de "pasta", que es consistente con la observación mencionada durante la práctica del Ejemplo 1 de Singh et al. El proceso de la presente invención produce pastas de cristal que son más fáciles de revolver y de manejar, sin la necesidad de horas extra de envejecimiento de la pasta como si lo requiere Singh et al. El proceso de la invención resulta en ahorros significativos en tiempo y en incremento de la productividad, es consistente, tanda a tanda y puede ser controlado y operado con facilidad de una manera controlada y demostró robustez en la producción a escala industrial.

(iii) Mejor pureza

El proceso descrito en Singh et al., resulta en una pasta problemática para el filtrado y una torta problemático para el lavado. La baja filtración y los ciclos de lavado pueden causar canalización en la torta húmeda durante los lavados de modo que la torta producto no pueda ser lavada adecuadamente para la remoción de las impurezas. Más aún, el proceso de la presente invención produce cristales que son más fáciles de filtrar y lavar. El lavado más efectivo significa un mejor perfil de pureza para el producto cristalino producido por el proceso de la invención.

(iv) Secado más fácil y rápido

Los cristales producidos por el Ejemplo 1 de Singh et al., tienen un secado muy pobre. Las partículas finas precipitadas y el producto similar a la pasta de Singh et al., tiene un filtrado lento e igualmente un secado lento. Sin embargo, los cristales producidos por el proceso de la invención son mucho más fáciles de secar, reduciendo el tiempo de procesamiento e incrementando la productividad.

(v) Mejor calidad cristalina

Los cristales producidos por el Ejemplo 1 de Singh et al., resultaron parcialmente amorfos, debido a la rápida precipitación lo que frecuentemente causó la cristalización incompleta de las partículas. Los cristales con una cristalinidad pobre pueden poner

315 20
324 303

problemas en la estabilidad del producto y biodisponibilidad inconsistente. Por lo tanto, la alta cristalinidad e API es siempre preferida. El proceso de la invención produce consistentemente cristales que son altamente cristalinos y están bien definidos. Esto también resulta en una consistencia mejorada tanta por tanta de la calidad del producto.

(vi) Propiedades mejoradas del producto en polvo

EL producto seco de Singh et al., del Ejemplo 1, usualmente era una torta compacta y dura, formado por partículas finas fundidas entre si durante el proceso de filtración y secado. Los pedazos compactos y duros no pueden ser fácilmente rotos mediante medios típicos sino que se requiere que sean molidos para obtener un polvo que pueda ser usado en formulación. La etapa de molido es costosa y consumidora de tiempo lo que frecuentemente resulta en polvos altamente electroestáticos con baja densidad de masa difíciles de trabajar con el mezclado en las formulaciones ó en la transferencia del polvo. Por otro lado, el proceso de la invención produce un producto seco con mejores propiedades de polvo, sin que se requiera una etapa de molienda. El producto seco del proceso de la invención es un polvo que fluye libremente con excelentes propiedades de flujo y mezclado y resulta en desempeño confiable y consistente en la formulación final del fármaco.”. (énfasis agregado)

Lo anterior establece claramente la singularidad, inventiva y patentabilidad de la presente invención cuando se compara con D2.

Como ya se discutió aquí antes, la Declaración de Kim establece que debido al hecho de que la presente invención que incluye la preparación de cristales de bisulfato de atazanavir Forma A requiere (1) que la base libre de atazanavir esté totalmente disuelta (y no en suspensión como en Singh et al.) y en solución en el solvente antes de hacerla reaccionar con ácido sulfúrico, (2) que la mezcla de reacción sea sembrada con cristales de Forma A antes de que todo el ácido sulfúrico se haya agregado (y no después como en Singh et al.) y (3) que el ácido sulfúrico sea agregado en múltiples etapas a una velocidad incremental, los solicitante fueron capaces de obtener cristales de bisulfato de atazanavir de la forma A con tamaño de partícula promedio grande de alrededor de 60µm, mientras que los cristales producidos por Singh et al., tienen un tamaño promedio de partícula < 10 µm. Así, debido a los cristales de tamaño de partícula relativamente pequeño de Singh et al., la velocidad de filtración es de 15 a 20 horas contrario a 0,3 horas requeridas por los solicitantes (Figura 6

315 24
325
330

de la Declaración de Kim).

Adicionalmente, como se ve en la Declaración de Kim, los cristales de Forma A de la presente invención para preparar material de Patrón C son más fáciles de manejar, tienen mejor pureza debido a que son más fáciles de lavar, más rápidos de secar, tienen mejor calidad de cristalino de modo que están mejor definidos, prueban propiedades mejoradas de producto en polvo y no requieren de molienda costosa y tienen excelentes propiedades de fluidez y mezclado en comparación con los cristales producidos por Singh et al. Así, el proceso de la invención según se definió en la reivindicación 10 para formar material de Patrón C a partir de cristales de Forma A (preparados como se definió en las reivindicaciones precedentes) es muy superior a y más eficiente que el proceso de Singh et al.

El examinador hace referencia al rendimiento de la sal de bisulfato en **D2**.

Como se demuestra de los argumentos arriba citados, la clave de la presente invención es emplear cantidades incrementales de ácido sulfúrico a una velocidad incrementada lo que origina una cristalización controlada, esto es lo que permite obtener cristales de bisulfato de forma A y que tienen un tamaño de partícula grande deseado.

Los cristales de forma A de la sal de bisulfato bien definidos y grandes obtenidos en la presente invención son esenciales para la calidad, fiabilidad, y seguridad del producto y son esenciales para el proceso de fabricación que producirá un producto de calidad, fiabilidad y consistencia deseada.

Tales cristales de sal de bisulfato no se pueden obtener utilizando el procedimiento de Singh et al. (**D2**) como se demostró con los argumentos anteriormente presentados.

El documento (**D3**) no se relaciona con la preparación de la sal de bisulfato de atazanavir ni tampoco revela ni sugiere agregar cantidades incrementales de ácido sulfúrico a la base libre de atazanavir con el objeto de producir los cristales de forma A deseados.

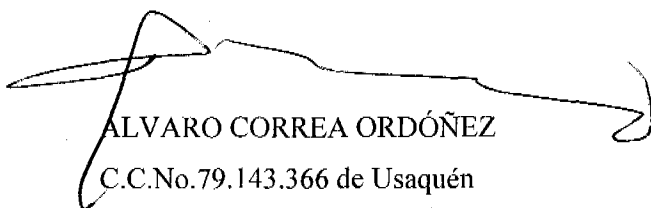
En este orden de ideas, tenemos que la invención propuesta por el solicitante si cumple con los requisitos de patentabilidad y de esta manera es susceptible de ostentar el título de patente de invención.

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

A manera informativa, pongo en conocimiento del Examinador que las Oficinas de patentes de Australia, México, Sur África y Rusia otorgaron patente a la invención equivalente a la presente solicitud colombiana. En Estados Unidos de América, 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.

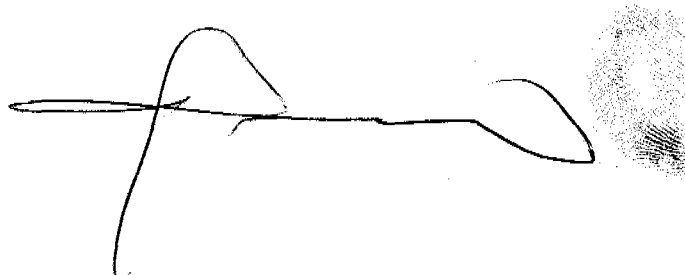
Atentamente,



ALVARO 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 que comprende 21 reivindicaciones
 Copia de memorial de cambio de apoderado
 Copia de las figuras 7 y 8

MGT/BOGDMS-#434809-V1-P2006_111944-0750.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.

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:

219 24
30X
338

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

concentrated (supersaturated) bisulfate salt undergoes a rapid, uncontrolled precipitation of the particles upon seeding.

In the present invention as claimed, the free base is initially in the form of a fully dissolved solution, which is a necessary and critical requirement for the process. The amount and composition of the solvents to fully dissolve the free base is not easily accomplished by routine variations in experiments, as the free base is highly insoluble in most solvent systems. Furthermore, it is not obvious from Singh et al. that it is necessary to fully dissolve the free base first, in order to obtain crystals of desired particle size and particle size distribution. Nowhere in Singh et al. is there any disclosure or suggestion of the necessity of employing fully dissolved free base for the crystallization. As will be seen hereinafter, this is a critical and necessary condition in carrying out of the improved crystallization process of the invention in order to obtain crystals with superior properties. It would not be obvious to one of ordinary skill in the art that it is critical to have a fully dissolved free base (as opposed to a suspension) to optimize the crystal properties.

(b) The Singh et al. process of "adding acid over 90 second" or "drop-wise" is significantly and materially different from the process of the present invention which involves controlled addition of sulfuric acid in multiple stages at an increasing rate during the crystallization. Moreover, with the free base not fully dissolved, as in the Singh et al. process, any variation of the acid addition (fast or slow) makes no difference as to how the crystallization proceeds, because at the end of the acid addition (in whatever the fashion, slow or fast) a homogeneous solution of a fully dissolved 1 equivalent of the bisulfate salt results. Because the solubility of the bisulfate salt is very low in the solvent systems described in the Singh et al. examples, the solution remains in a metastable state (not in equilibrium but under high energy state) until seeded; upon seeding a rapid crystallization occurs, and all crystals of the full equivalent of the bisulfate salt precipitate out of the solution. This uncontrolled crystallization disclosed by Singh et al. is caused by the high initial supersaturation (which is the driving force for crystallization) of the bisulfate salt solution.

It would not be obvious to one of ordinary skill in the art how to control (or slow down) such rapid precipitation of crystals obtained in Singh et al. because the thermodynamics of the given reaction condition dictates such high supersaturation, and the rapid precipitation of crystals is the natural result of the high supersaturation. It would also not be obvious to one of ordinary skill in the

art how to alter the thermodynamics of the Singh et al. process so as to lower the supersaturation and thus to slow down the crystallization.

Singh et al. does not slow down the crystallization by the "90 sec" or "drop-wise" addition in order to control the particle size or for desire for larger particles, inasmuch as under the general conditions described in the Singh et al. patent, it is scientifically impossible to achieve the desired results with simple adjustment of the volumes or ratios. It appears that the "90 sec" or "drop-wise" addition of sulfuric acid in Singh et al. was carried out as a standard protocol for adding acid in any reaction or process due to safety reasons (e.g. to prevent heat generation or hazardous condition such as splashing).

(c) In the Singh et al. process, seeds are added only after 1 full equivalent of the acid is added to the free base suspension. Nowhere in Singh et al. is there any suggestion or disclosure for the necessity of seeding and initiating crystallization before the full amount of acid is added. For those of ordinary skill in the art, it would not be obvious as to why it is critical to seed before the full amount of acid is added in order to obtain superior crystal properties. However it is a critical and necessary condition in the present invention for the improved crystallization process in order to obtain crystals with superior properties.

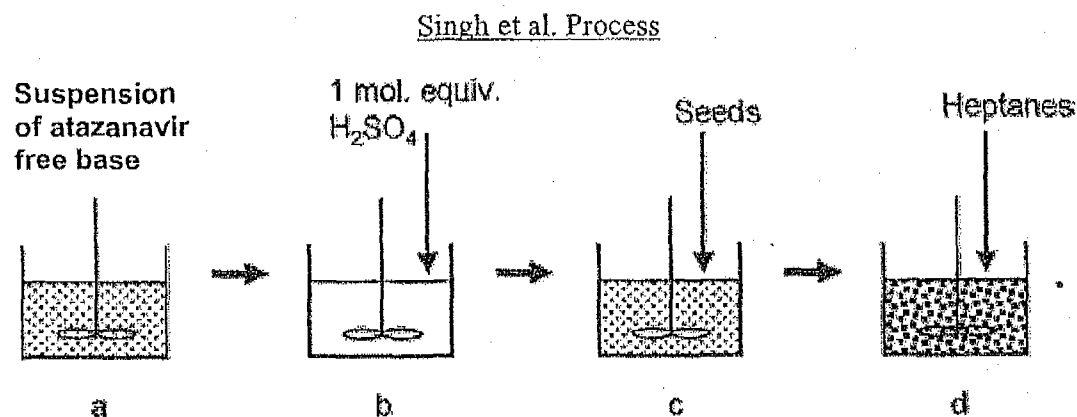


Figure 1. Schematic illustration of the crystallization for the bisulfate salt formation according to Example 1 in the Singh et al. patent. (a) Free base suspension in ethanol; (b) sulfuric acid addition followed by formation of homogeneous bisulfate salt solution; (c) seed addition followed by rapid crystallization; (d) heptanes addition for increased yield.

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.

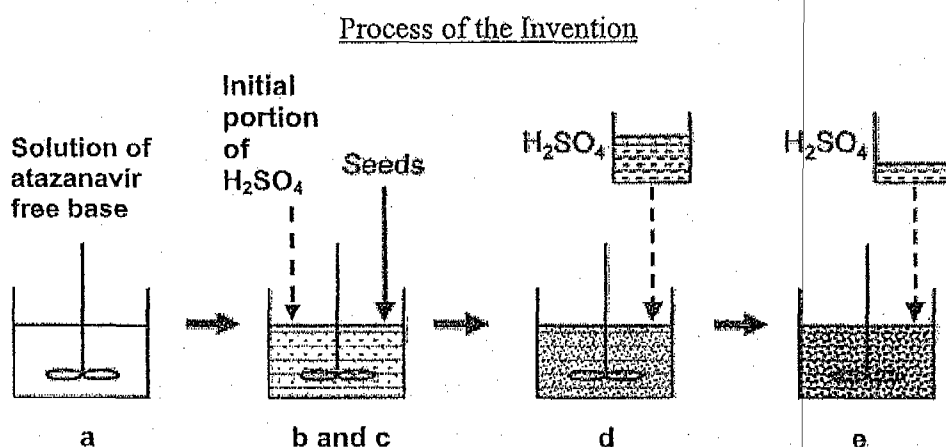


Figure 2. Schematic illustration of the controlled crystallization with an incremental addition of sulfuric acid, described in the present invention. (a) The free base solution in acetone/NMP; (b) the addition of a portion of sulfuric acid to the solution of atazanavir bisulfate; (c) the bisulfate seed 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.

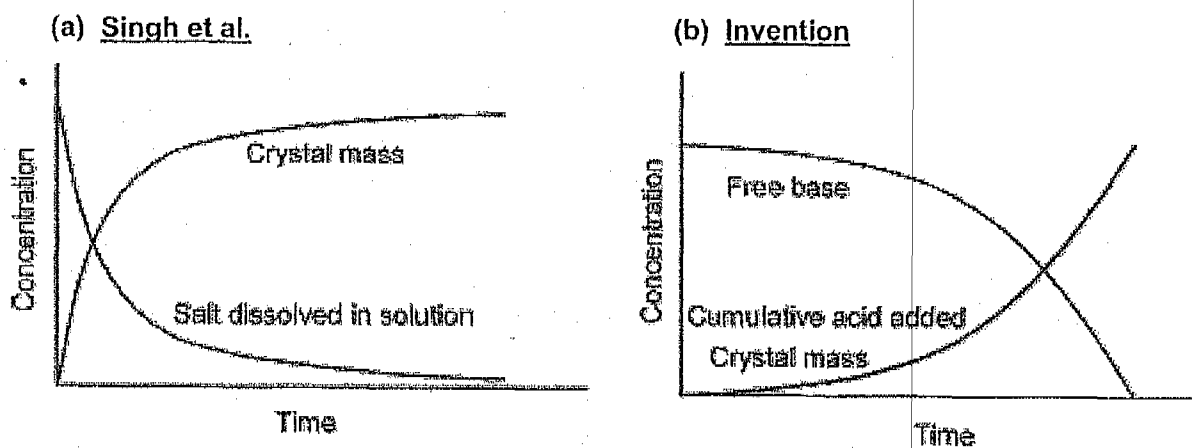


Figure 3. Schematic representation of the changing concentrations of the dissolved atazanavir bisulfate in solution and of the crystal mass after seeding for (a) the relatively rapid crystallization described in the Singh et al. Example 1, wherein all the acid is added prior to time zero, and (b) the