



Organización
Digitalización CSA LT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

RT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-35814

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

CRISTAL NOVEDOSO DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXIETIL
CARBAMATO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K 31/27

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

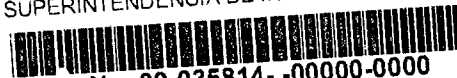
DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,



No. 09-035814- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 15:46:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención



Patente de Modelo de Utilidad



Capítulo I-

Ver folios 34



Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V.**

Dirección: Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica.

Nacionalidad o Domicilio: Beerse, Bélgica.

Lugar de Constitución : Bélgica

Teléfono:

Fax:

E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**

Dirección: Cra. 11 No. 86-53 piso 6

Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889

E-mail: Jiescobar@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Número 39.779.452T.P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **PETERSON, Matthew**

Dirección: 25 Downey Street, Hopkinton, Massachusetts 01748, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/021502

Fecha 5 de octubre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/045391 A2

Fecha 17 de abril de 2008

6 **TÍTULO (54)**

CRISTAL NOVEDOSO DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXIETIL
CARBAMATO.

7

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/27

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

6 de octubre de 2006

(31) Número de Solicitud

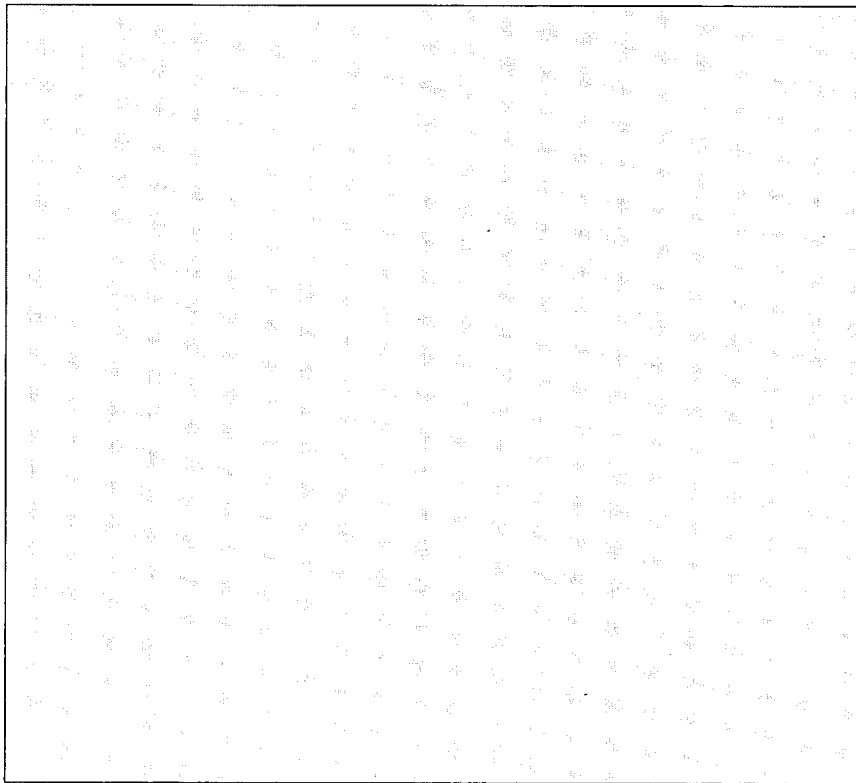
60/828,392

9 **Comprobante de pago No.** 09 - 25,119 // 9 - 13,439

Fecha 31/03/09 // 18/02/09

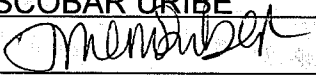
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona 17.154
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035814- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 15:46:22 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,119
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111723194	31/03/2009	80,435,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	540,000.00

SO. QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2159

2

NIT : 80017608

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-035814- -00000-0000

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 9 - 13,439

FECHA : FEBRERO 18 DE 2009

Fecha: 2009-04-07 15:46:22 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CO. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	107996851	18/02/2009	58,595,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	50,000.00
		TOTAL :	\$ 50,000.00

SON: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL ASUNTO No.

ESTA CERTIFICACION DE EXCEDENTE DE PAGO SOLO PODRA SER UTILIZADA
COMO PARTE DE LA CANCELACION DE UNA TARIFA VIGENTE Y NO PODRA SER
SUSTITUIDA POR NINGUN RECIBO.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un cristal novedoso de
(S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato, composiciones farmacéuticas
5 que comprenden este cristal y métodos para elaborar y utilizar este cristal.

10

15

8A*igp*aom*our

20 P09/487F

CRISTAL NOVEDOSO DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXIETIL**CARBAMATO****CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención se relaciona con un cristal novedoso de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato, composiciones farmacéuticas que comprenden este cristal y métodos para elaborar y utilizar este cristal.

10

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Suministrar un agente farmacéutico activo (API) a un paciente requiere más que sólo identificar una molécula y su uso. Un API debe formularse para suministro a un paciente y esta formulación (aunado a la actividad del API) es evaluada por dependencias reguladoras como la Dirección General de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicinas (EMA). La FDA evalúa la formulación en cuanto a, otras propiedades, propiedades de suministro, estabilidad, consistencia y controles de fabricación. Un factor importante para determinar las propiedades de una formulación en particular es la forma del API. Se sabe que los API existen como formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, hidratos y solvatos. Las formas para cada API son diferentes. Aunque se sepa que existe un API en particular como un polimorfo o un solvato, tal vez otro

API exista en forma amorfa. Esta diversidad de formas es importante porque cada polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa diferente pueden tener diferentes propiedades como estabilidad, solubilidad e higroscopicidad.

Algunas formas de un API pueden formularse en una formulación que sea aprobada por la FDA, mientras que otras formas están desprovistas de las propiedades requeridas para satisfacer las elevadas normas reglamentarias de la FDA. Incluso si un API en particular puede existir en más de una forma adecuada para su formulación, diferentes propiedades de una forma API pueden afectar el proceso de manufactura, la estabilidad en anaquel, ruta de administración, biodisponibilidad y otras características importantes del producto. Por ejemplo, la capacidad para mejorar o modular la estabilidad o higroscopicidad puede disminuir los costos de fabricación al reducir la necesidad de cámaras de humedad controlada o reducir la necesidad de empaquetar un API en un embalaje resistente a la humedad. Además, estos mismos cambios pueden incrementar la estabilidad en anaquel del producto, mejorando así las posibilidades de distribución del producto y afectando los costos. En otro ejemplo, una forma de un API puede tener mayor disponibilidad que otra forma. Elegir la forma de mayor biodisponibilidad permite la administración de una menor dosis de fármaco a un paciente.

Así, aumentar la diversidad de formas de un API en particular incrementa las oportunidades para identificar la forma idónea para la formulación. Además, incrementar la diversidad en formas aumenta la

posibilidad de encontrar formas mejoradas que pueden reducir los costos de fabricación, incrementar la estabilidad en anaquel, ofrecer nuevas rutas de administración y ofrecer nuevas opciones de formulación.

(S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato es útil para tratar

5 trastornos del sistema nervioso central y actualmente está en pruebas clínicas para tales trastornos. (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato y métodos para elaborar esta molécula se divulgan en la patente US 6,103,759. Los solicitantes han descubierto que (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato puede formar un cristal novedoso que posee propiedades físicas distintas y

10 una estructura de cristal diferente que las formas previamente conocidas de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato. Este descubrimiento incrementa las oportunidades para la identificación de una formulación mejorada adecuada para su aprobación por la FDA y por la capacidad de modificar los procesos de elaboración, su estabilidad en anaquel, ruta de

15 administración, biodisponibilidad y otras características de producto.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con un cristal forma β de (S)-

20 (+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato. La invención también contempla métodos para elaborar el cristal novedoso de forma β . La invención también contempla composiciones farmacéuticas que comprenden este cristal novedoso de forma β . Composiciones y métodos de la invención son útiles en

el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades incluyendo, entre otras, convulsiones, epilepsia, apoplejía, espasmos musculares, dolor neuropático y migraña.

5

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra mediciones de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de un cristal representativo forma β .

La figura 2 ilustra la medición de calorimetría con barrido diferencial (DSC) de un cristal representativo forma β .

La figura 3 es la estructura molecular del compuesto (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato.

15

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención está dirigida a un cristal novedoso forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato útil para tratar y/o prevenir trastornos del sistema nervioso central como epilepsia, apoplejía, espasmos musculares, dolor neuropático y migraña.

20

En una primera modalidad, la presente invención comprende un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato. En un aspecto de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene un pico de difracción de rayos X

de polvo a alrededor de 10.0 grados 2-theta. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10.0 y 11.7 grados 2-theta. En un aspecto adicional de la

5 invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo en alrededor de 10.0, 11.7 y 12.8 grados 2-theta. En un aspecto incluso adicional de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de

10 polvo a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8 y 19.4 grados 2-theta. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4 y 20.0 grados 2-theta. En un aspecto adicional de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por

15 un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0 y 22.2 grados 2-theta. En un aspecto incluso adicional de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4,

20 20.0, 22.2 y 23.3 grados 2-theta. En un aspecto de esta invención, un cristal forma β se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0, 22.2, 23.3 y 25.7 grados 2-theta. En otro aspecto de esta

invención, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X de polvo alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0, 22.2, 23.3, 25.7 y 27.3 grados 2-theta. En otra modalidad, un cristal forma β está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la figura 1. En incluso otro aspecto de la invención, un cristal forma β se caracteriza por una transición endotérmica a alrededor de 133 grados C. En un aspecto adicional de esta invención, un cristal forma β está caracterizado por una medición de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente similar a la DSC de la figura 2. En un aspecto de esta invención, un cristal forma β es sustancialmente puro.

En otra modalidad, la presente invención comprende un método para tratar a un mamífero que sufre de una enfermedad como convulsiones, epilepsia, apoplejía, estados musculares, dolor neuropático, trastornos del sistema nervioso central y migraña, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato. En otra modalidad, dicho mamífero es un humano.

Las formas de dosificación farmacéutica de un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato se pueden administrar de diferentes formas incluyendo, sin restricción, administración oral. Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación orales son formas de dosificación de ejemplo. Opcionalmente, la forma de dosificación oral es una

forma de dosificación sólida, como una tableta, una capleta, una cápsula de gelatina dura, una cápsula de almidón, una cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o una cápsula de gelatina elástica suave. Formas de dosificación líquidas también pueden proporcionarse mediante la presente invención, incluyendo ejemplos no restrictivos como una suspensión, una solución, jarabe o una emulsión. En otra modalidad, la presente invención incluye la preparación de un medicamento que comprende un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato. Un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato puede administrarse mediante medios de liberación controlada o demorada.

Al igual que las cantidades y tipos de excipientes, las cantidades de tipo específico de ingrediente activo en una forma de dosificación pueden diferir dependiendo de factores tales como, sin restricción, la ruta mediante la cual va a administrarse a mamíferos. Sin embargo, formas de dosificación típicas de la invención comprenden un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato en una cantidad desde alrededor de 0.10 mg a alrededor de 1.00 g, desde alrededor de 0.2 mg a 500.0 mg, o desde alrededor de 1.0 mg a alrededor de 250.0 mg. Ejemplos no restrictivos incluyen dosificaciones de 0.2 mg, 0.50 mg, 0.75 mg, 1.0 mg, 1.2 mg, 1.5 mg, 2.0 mg, 3.0 mg, 5.0 mg, 7.0 mg, 10.0 mg, 25.0 mg, 50.0 mg, 100.0 mg, 250.0 mg y 500.0mg. Las dosificaciones, empero, pueden variarse dependiendo del requerimiento de los pacientes, la severidad de la condición que se está

tratando y el compuesto que se está empleando. Se puede emplear una administración ya sea diaria o una dosificación post-periódica.

El cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato de la presente invención también puede utilizarse para preparar formas de dosificación farmacéutica distintas a las formas de dosificación oral descritas arriba, como formas de dosificación tópicas, formas de dosificación parenterales, formas de dosificación transdérmicas y formas de dosificación por vía mucosa. Por ejemplo, tales formas incluyen crema, lociones, soluciones, suspensiones, emulsiones, ungüentos, polvos, parches, supositorios y similares.

El cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato de la presente invención puede caracterizarse mediante los datos TGA o DSC o mediante cualquier número de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez o cualquier número entero individual de picos de ángulo o 2-theta de la PXRD, o mediante cualquier combinación de los datos adquiridos de las clínicas analíticas descritas arriba.

Aunque se ha descrito la invención respecto a varias modalidades, deberá observarse que esta invención es también capaz de una amplia variedad de modalidades adicionales y otras dentro de la esencia y alcance de las reivindicaciones anexas.

El cristal de la presente invención se analizó utilizando los siguientes métodos.

Calorimetría de barrido diferencial

El análisis DSC de cada muestra se realizó utilizando un calorímetro de barrido diferencial Q1000 (TA Instruments, New Castle DE, E.U.A), que utiliza Advantage para serie QW, versión 1.0.0.78, Thermal Advantage versión 2.0 (©2001 TA Instruments-Water LLC), con los siguientes
5 componente: QDdv. Exe versión 1.0.0.78 compilación 78.2; RHBASE.DLL versión 1.0.0.78 compilación 78.2; RHCOMM.DLL versión 1.0.0.78 compilación 78.0; RHDLL.DLL versión 1.0.0.78 compilación 78.1; un TGA.DLL versión 1.0.0.78 compilación 78.1. Adicionalmente, el software de análisis
10 utilizado fue Universal Analysis 2000 para Windows 95/95/2000NT, versión 3.1E, compilación 3.1.0.40 (©2001 TA Instruments-Water LLC).

Para todos los análisis DSC, se pesó una alícuota de una muestra en una bandeja de aluminio estándar (bandeja parte # 900786.091; tapa parte # 900779.901) o una bandeja estándar de aluminio (bandeja parte
15 # 900793.901; tapa parte #900794.901 (TA Instruments, New Castle DE E.U.A.)). Ejemplos no solvatados se cargaron en bandejas estándares y se sellaron ya fuera mediante plegado para muestras secas o ajuste por presión para muestras húmedas (como suspensiones). Las muestras solvatadas (incluyendo hidratos) se cargaron en bandejas herméticas y se sellaron
20 herméticamente. La bandeja de muestra se cargó en el calorímetro de barrido diferenciado Q1000, que está equipado con un automuestreador, y se obtuvo un termograma al calentar individualmente el mismo utilizando el software de control a una velocidad de 10°C/minuto de $T_{\min}$ (típicamente 30°C) a $T_{\max}$

(típicamente 300°C) utilizando una bandeja de aluminio vacía como referencia. Se utilizó nitrógeno seco (nitrógeno comprimido, grado 4.8 (BOC Gases, Murray Hill, NJ E.U.A)) como gas de purga de muestra y se fijó a un caudal de 50 ml/minuto. Se revisaron las transiciones térmicas y se analizaron
5 utilizando un software de análisis provisto con el instrumento.

Difracción de rayos X de polvo

Las patrones de difracción de rayos x de polvo se obtuvieron utilizando ya fuera un difractómetro de rayos X a D/Max Rapid (Rigaku/MS, The Woodlands, TX, E.U.A.) o un Bruker D8 Discover con difractómetro
10 GADDS (Bruker-AXS Inc., Madison, WI, E.U.A.).

El difractómetro de rayos X D/Max Rapid se equipó con una fuente de cobre ($\text{Cu}/K_{\alpha}1.5406\text{\AA}$), etapa manual x-y y un colimador de 0.3 mm. Se cargó una muestra en un tubo capilar de cuarzo de 0.3 mm (Charles
15 Supper Company, Natick, MA, E.U.A.) al cortar en sección el extremo cerrado del tubo y golpetear el extremo abierto y pequeño del tubo capilar en un lecho de la muestra en polvo o en el sedimento de una muestra en suspensión. El tubo capilar cargado se montó en un soporte que colocó y acomodó en la etapa x-y. Se adquirió un difractograma utilizando software de control (RINT
20 Rapad Control Software, Rigaku Rapad/XRD, versión 1.0.0 (©1999 Rigaku Co.)) bajo condiciones ambientales a un nivel de energía de 46 kV a 40 mA en modo de transmisión, mientras que oscilaba alrededor del eje omega de 0-5 grados a 1 grado/segundo, y que giraba alrededor del eje phi sobre 360

grados a 2 grados/segundo. El tiempo de exposición fue 15 minutos a menos que se especifique lo contrario.

El difractograma obtenido se integró de 2-theta desde 2-40 grados y chi (1 segmento) a partir de 0-36 grados en un tamaño escalonado de 0.02 grados utilizando la utilidad cylInt en el software RINT Rapid display (RINT Rapad display software, versión 1.18 (Rigaku/MSD)) provisto por Rigaku con el instrumento. El valor de conteos oscuros se estableció a 8 conforme a la calibración del sistema por parte de Rigaku. No se utilizaron descompensaciones omega, chi, o phi o normalización para la integración.

El Broker D8 Discover con difractómetro GADDS se equipó con una fuente de cobre ($\text{Cu}/K_{\alpha}1.5406\text{\AA}$), una etapa x-y-x controlada por computadora, un colimador de 0.5 mm y un detector de área Hi-Star. Las muestras se cargaron en un soporte de muestra propio al golpetear el soporte de la muestra en un lecho de polvo y al disponer los soportes en un bloque de 96 posiciones. El bloque luego se cargó en la etapa x-y-z y las posiciones de la muestra se ingresaron en el software. Se adquirió un difractograma utilizando software de control (GADDS-General Area Detector Diffraction System, (Broker, versión 4.1.14 (©1997-2003 Bruker-AXS.)) bajo condiciones ambientales en un parámetro de energía de 46 kV a 40 mA en modo de reflectancia. El tiempo de exposición fue 5 minutos a menos que se especifique lo contrario.

El difractograma obtenido se integró de 2-theta a partir de 2-40 grados y chi (1 segmento) a partir de 0-36 grados en un tamaño escalonado de 0.02 grados utilizando el software GADDS.

La intensidad relativa de los picos en un difractograma no necesariamente es una limitación del patrón PXRD, porque la intensidad pico puede variar de muestra a muestra, por ejemplo debido a las impurezas cristalinas. Adicionalmente, los ángulos de cada pico pueden variar en alrededor de ± 0.1 grados, o en alrededor de ± 0.05 . Todo el patrón en la mayor parte de los picos del patrón también pueden desplazarse en alrededor de ± 0.1 grados a alrededor de ± 0.2 grados debido a diferencias en calibración, parámetros y otras variaciones de instrumento a instrumento y de operador a operador. Todos los picos PXRD reportados en las figuras, ejemplos y en otras partes se reportan con un error de ± 0.1 grados 2-theta. A menos que se notifique lo contrario, todos los difractogramas se obtiene a alrededor de temperatura ambiente (a alrededor de 24 grados C a alrededor de 25 grados C).

Los siguientes ejemplos específicos ilustran la presente invención en mayor detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance en forma alguna.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de un cristal forma β

5

Se pesaron y transfirieron 136.93 mg de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietyl carbamato en un matraz cónico de 10 ml y que luego se selló con un septo de caucho. Se utilizó nitrógeno para purgar el matraz a temperatura ambiente durante 1 hora a través de dos agujas de entrada y salida. El

10 purgado del matraz continuó hasta que se calentó a 140°C en un baño de aceite por una hora y luego por otra hora hasta que se calentó 170°C después que la muestra se fundió. La muestra se enfrió a temperatura ambiente al remover el matraz a partir del baño de aceite. Algo del material se sublimó en la parte superior del matraz. Análisis PXRD indicaron que este material era la

15 forma A. el material restante se solidificó en el fondo del matraz. El análisis PXRD en el material indica el nuevo cristal forma β .

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato.

 2.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene un pico de difracción de rayos X de
10 polvo en alrededor de 10.0 grados 2-theta.

 3.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0 y 11.7 grados 2-theta.

15 4.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7 y 12.8 grados 2-theta.

 5.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1,
20 caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8 y 19.4 grados 2-theta.

6.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4 y 20.0 grados 2-theta.

5 7.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0 y 22.2 grados 2-theta.

10 8.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0, 22.2 y 23.3 grados 2-theta.

15 9.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0, 22.2, 23.3 y 25.7 grados 2-theta.

20 10.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de rayos X de polvo que tiene picos de difracción de rayos X a alrededor de 10.0, 11.7, 12.8, 19.4, 20.0, 22.2, 23.3, 25.7 y 27.3 grados 2-theta.

11.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por un patrón de

difracción de rayos X de polvo que es sustancialmente similar al patrón de difracción de rayos X de polvo de la figura 1.

12.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicha transmisión endotérmica a
5 aproximadamente 133 grados C.

13.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal está caracterizado por una medición de calorimetría de barrido diferencial sustancialmente similar a la DSC de la figura 2.

10 14.- Una composición farmacéutica que comprende el cristal de la reivindicación 1.

15 15.- Un método para tratar un mamífero que sufre de convulsiones, epilepsia, apoplejía, espasmos musculares, dolor neuropático, trastornos del sistema nervioso central o migraña, que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad efectiva de un cristal forma β de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato.

16.- El método de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho mamífero es un humano.

20 17.- Un método para hacer un cristal forma β que comprende los pasos de calentar (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxietil carbamato a al menos 140 grados C en un contenedor sellado, enfriar el material y recolectar el cristal.

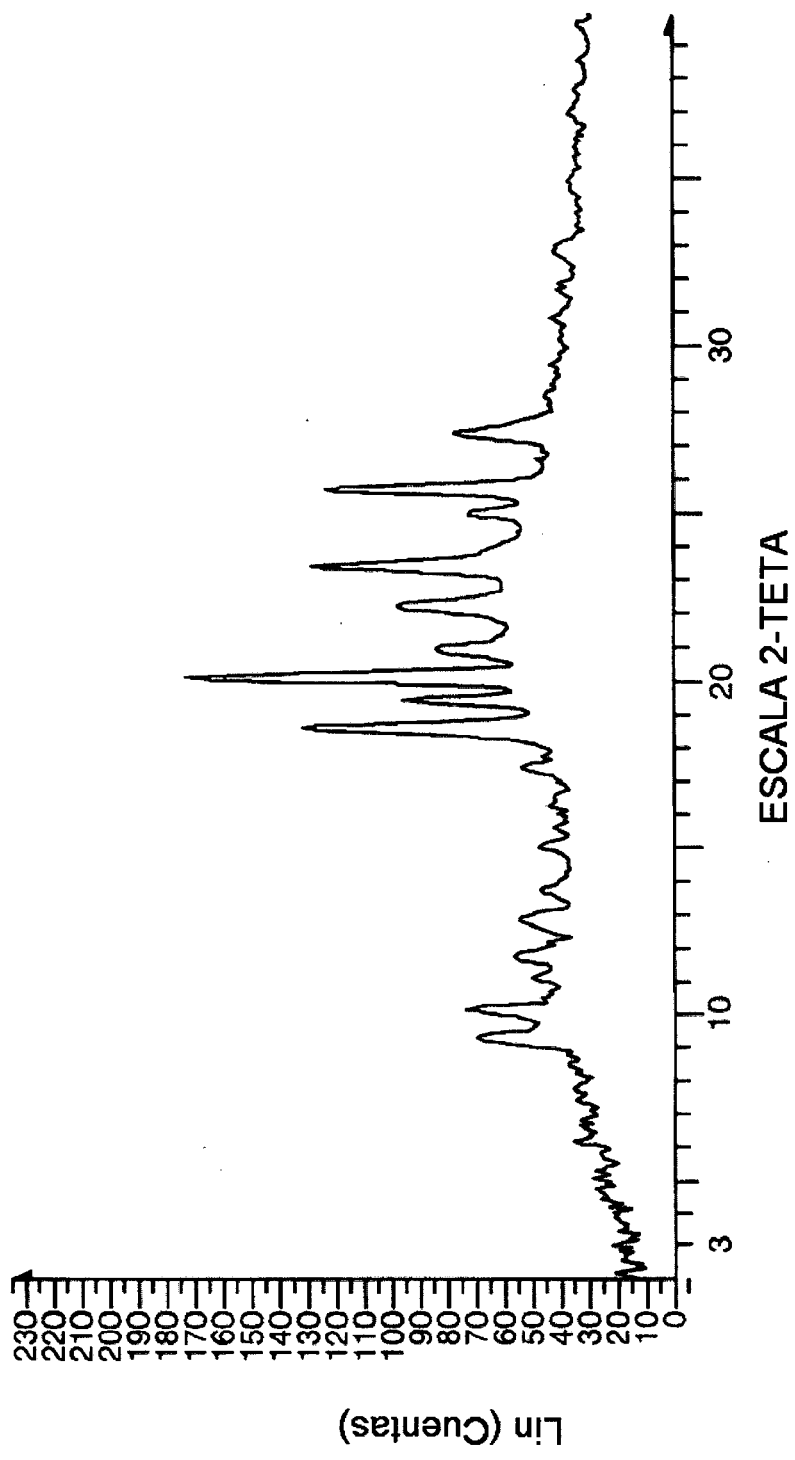


FIG. 1

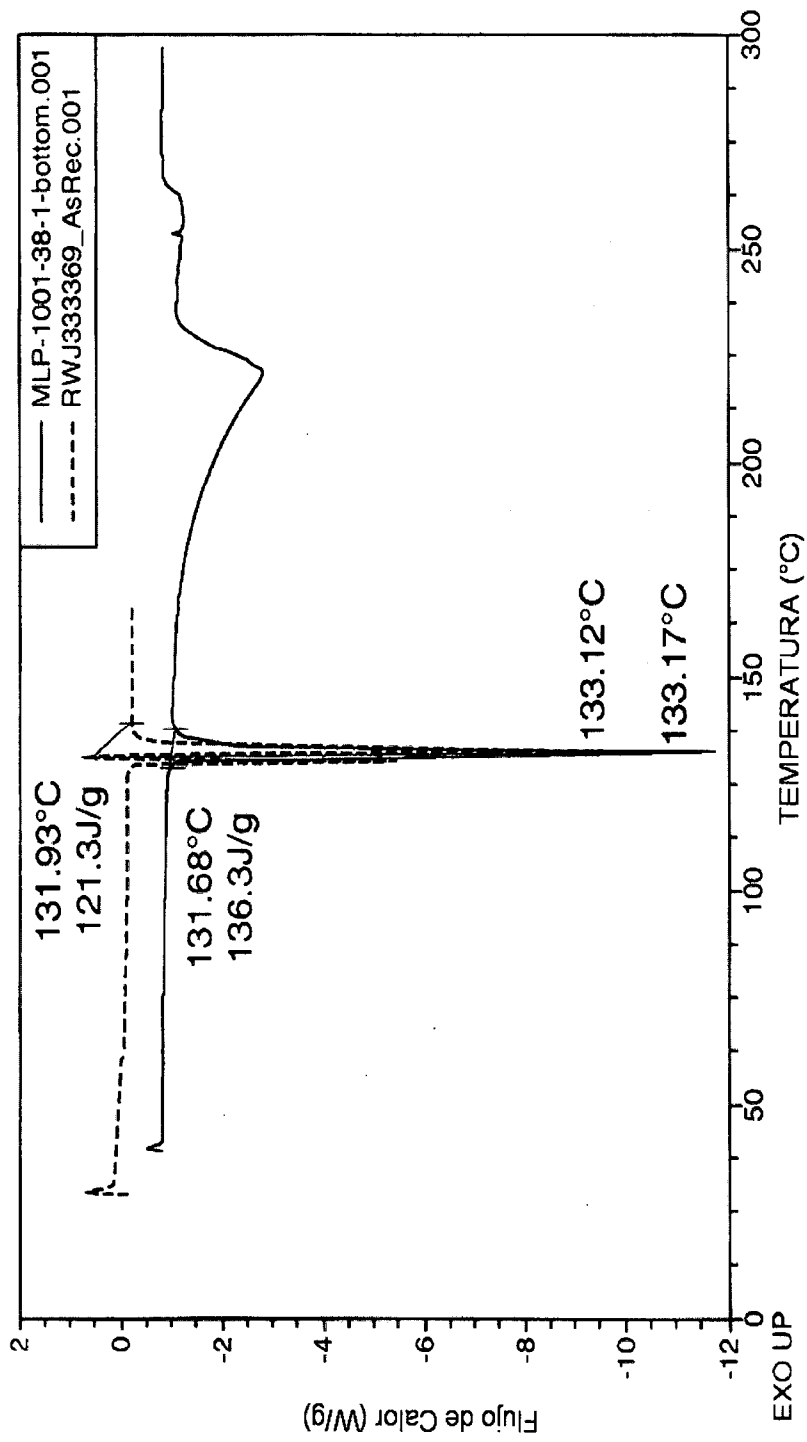
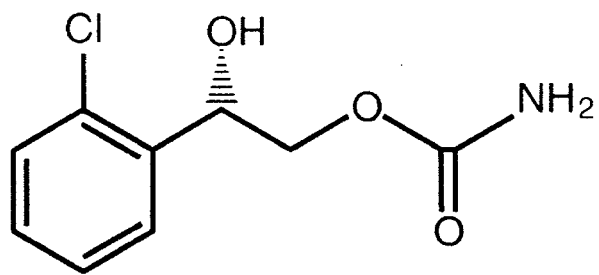


FIG. 2



(I-a)

FIG. 3

PCT

REQUEST

The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.

For receiving Office use only

PCT/US 07/21502	
International Application No.	
(05.10.07) 05 OCTOBER 2007	
International Filing Date	
PCT INTERNATIONAL APPLICATION RO/US	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) TPI5080WOPCT	

Box No. I TITLE OF INVENTION	
NOVEL CRYSTAL OF (S)-(+)-2-(2-CHLOROPHENYL)-2-HYDROXY-ETHYL CARBAMATE	
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)	
TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC. 29 HARTWELL AVENUE LEXINGTON, MASSACHUSETTS 02421 UNITED STATES OF AMERICA	
Telephone No. 781-674-7816	
Facsimile No. 732-524-2808	
Applicant's registration No. with the Office	
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.	
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)	
JOHNSON, Philip S. Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933 United States of America	
Telephone No. 781-674-7816	
Facsimile No. 732-524-2808	
Agent's registration No. with the Office	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	

Sheet No. 2

Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)*If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.*

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

PETERSON, Matthew
25 Downey Street
Hopkinton, Massachusetts 01748
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box*If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. *If, in any of the Boxes, except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *if more than one person is to be indicated as applicant and/or inventor and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below:*
 - (ii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant:*
 - (iii) *if, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor:*
 - (iv) *if, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box No. IV:*
 - (v) *if, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).*

Continuation of Box No. IV

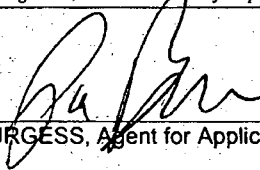
Additional agent(s):

Paul Burgess, Reg. No. 53,852
 Johnson & Johnson
 One Johnson & Johnson Plaza
 New Brunswick, NJ 08933
 United States of America

Sheet No. ...4...

Box No. V DESIGNATIONS				
The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents. However, ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection ☐ JP Japan is not designated for any kind of national protection ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection <i>(The check-boxes above may only be used to exclude (irrevocably) the designations concerned if, at the time of filing or subsequently under Rule 26bis.1, the international application contains in Box No. VI a priority claim to an earlier national application filed in the particular State concerned, in order to avoid the ceasing of the effect, under the national law, of this earlier national application.)</i>				
Box No. VI PRIORITY CLAIM				
The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:				
Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: regional Office	international application: receiving Office
item (1) October 6, 2006 (06/10/2006)	60/828,392	US		
item (2)				
item (3)				
☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.				
Transmit certified copy: the receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) <i>(only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office)</i> identified above as: ☐ all items ☒ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box				
Restore the right of priority: the receiving Office is requested to restore the right of priority for the earlier application(s) identified above or in the Supplemental Box as item(s) (_____). <i>(See also the Notes to Box No. VI: further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)</i>				
Incorporation by reference: where an element of the international application referred to in Article 11(1)(iii)(d) or (e) or a part of the description, claims or drawings referred to in Rule 20.5(a) is not otherwise contained in this international application but is completely contained in an earlier application whose priority is claimed on the date on which one or more elements referred to in Article 11(1)(iii) were first received by the receiving Office, that element or part is, subject to confirmation under Rule 20.6, incorporated by reference in this international application for the purposes of Rule 20.6.				
Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY				
Choice of International Searching Authority (ISA) <i>(if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):</i> ISA / US				
Request to use results of earlier search; reference to that search <i>(if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):</i> Date (day/month/year) Number Country (or regional Office)				
Box No. VIII DECLARATIONS				
The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) <i>(mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):</i>				Number of declarations
☐ Box No. VIII (i)	Declaration as to the identity of the inventor			:
☐ Box No. VIII (ii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent			:
☐ Box No. VIII (iii)	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application			:
☐ Box No. VIII (iv)	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)			:
☐ Box No. VIII (v)	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty			:

Sheet No. 5

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING		
This international application contains: (a) on paper, the following number of sheets: request (including declaration and supplemental sheets) : 5 description (excluding sequence listing and/or tables related thereto) : 7 claims : 2 abstract : 1 drawings : 3 Sub-total number of sheets : 18 sequence listing tables related thereto (for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below) Total number of sheets : 18 (b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii)) (i) ☐ sequence listing (ii) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: (additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): 1. ☒ fee calculation sheet : 1 2. ☐ original separate power of attorney 3. ☐ original general power of attorney 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: 5. ☐ statement explaining lack of signature 6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s): 7. ☐ translation of international application into (language): 8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material 9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column 10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers) (i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application) (ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802(b-quater) (iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column 11. ☒ other (specify): Transmittal letter; return postcard	Number of items
Figure of the drawings which should accompany the abstract: 1	Language of filing of the international application: US	
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).  Paul BURGESS, Agent for Applicants, Reg. No. 53852 (05.10.07)		

For receiving Office use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	IAP6 Rec'd PCT/PTO 05 OCT 2007
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid
2. Drawings: ☐ received: ☐ not received:	

For International Bureau use only
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 April 2008 (17.04.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/045391 A2

(51) International Patent Classification:

A61K 31/27 (2006.01) C07C 271/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/021502

(22) International Filing Date: 5 October 2007 (05.10.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/828,392 6 October 2006 (06.10.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 29 Hartwell Avenue, Lexington, MA 02421 (US).

(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): **PETERSON, Matthew** [US/US]; 25 Downey Street, Hopkinton, MA 01748 (US).

(74) Agents: **JOHNSON, Philip, S. et al.**; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08933 (US).

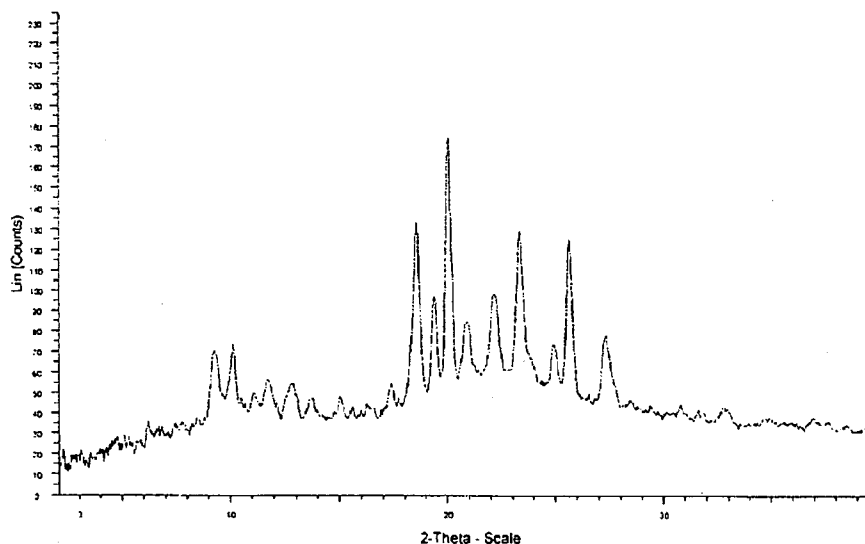
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

(54) Title: NOVEL CRYSTAL OF (S)-(+)-2-(2-CHLOROPHENYL)-2-HYDROXY-ETHYL CARBAMATE



(57) Abstract: The present invention relates to a novel crystal of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate, pharmaceutical compositions comprising this crystal and, and methods of making and using this crystal.

WO 2008/045391 A2

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43bis.1)

To: PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933

RECEIVED

MAR 17 2008

I & J PAT. DKT. SECTION

Date of mailing
(day/month/year)

13 MAR 2008

Applicant's or agent's file reference
TPI5080WOPCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

International filing date (day/month/year)

Priority date (day/month/year)

PCT/US 07/21502

05 October 2007 (05.10.2007)

06 October 2006 (06.10.2006)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
IPC(8) - A01N 47/10; A61K 31/27 (2008.01)
USPC - 514/489

Applicant TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-3201

Date of completion of this opinion

31 January 2008 (31.01.2008)

Authorized officer:

Lee W. Young

PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2007)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/21502

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a)).
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of:
 - a. type of material
☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
☐ on paper
☐ in electronic form
 - c. time of filing/furnishing
☐ contained in the international application as filed
☐ filed together with the international application in electronic form
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

5. Additional comments:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.

PCT/US 07/21502

Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-17	YES
	Claims	NONE	NO
Inventive step (IS)	Claims	NONE	YES
	Claims	1-17	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-17	YES
	Claims	NONE	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-16 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 6,103,759 A to Choi et al. (hereinafter 'Choi') in view of WO 2005/016900 A1 to Lopez et al. (hereinafter 'Lopez') and further in view of US 6,627,642 B1 to Kimura et al. (hereinafter 'Kimura').

Regarding claims 1 and 14-16, Choi discloses (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate (col 3, ln 23 to col 4, ln 31), effective in the treatment of disorders of the central nervous system, especially as anti-convulsive or anti-epileptic agents (Abstract). A method of treating a human suffering from convulsions or epilepsy comprises the oral administration of an effective amount of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate combined with a pharmaceutical carrier (col 7, ln 12-31; Claims 10-11). Choi does not expressly disclose a beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate. Lopez further discloses the hydrogen succinate salt of 4-((1R,3S)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine, methods of preparation thereof, and pharmaceutical compositions containing this salt for the treatment of schizophrenia [a CNS disease] (pg 1, ln 5-11), and migraine (pg 3, ln 10-14). One embodiment relates to the alpha crystalline form of the hydrogen succinate salt of 4-((1R,3S)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine which is characterized by X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry showing an endothermic transition. A further embodiment relates to the beta crystalline form of the hydrogen succinate salt of 4-((1R,3S)-6-chloro-3-phenylindan-1-yl)-1,2,2-trimethylpiperazine which is characterized by X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry showing an endothermic transition (pg 5, ln 10-23). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add the teachings of Lopez concerning a pharmaceutical composition utilizing different crystalline forms of a salt for the treatment of a CNS disease to the teachings of Choi concerning a pharmaceutical composition utilizing (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate for the treatment of a CNS disease as the technology is so similar (i.e., both teach a pharmaceutical composition utilizing a therapeutic for the treatment of a CNS disease), in order to practice the claim as described without undue experimentation and with regard to design choice. This would have provided for variation of the therapeutic crystalline form in order to have optimized formulation parameters, such as solubility and stability; such methodology being routine practice in the art. The combination of Choi and Lopez does not expressly disclose a specific motivation for utilizing one crystalline form over the other. Kimura further discloses a quinolinone derivative in the beta crystal form, useful as a pharmaceutical, and particularly as an antiallergic, possessing superior bioabsorption and stability (col 1, ln 35-41). A formulation is disclosed comprising the quinolinone derivative in the beta crystal form (col 1, ln 50 - col 2, ln 23). The beta crystal form demonstrates superior bioabsorption as compared with the alpha crystal form. Thus, a pharmaceutical formulation having for its active ingredient the beta crystal form demonstrates the most superior bioabsorption and stability as compared to the other known crystalline forms (col 1, ln 41-50). The various crystalline forms are characterized by X-ray powder diffraction and differential scanning calorimetry showing an endothermic transition (col 3, ln 28-39; col 4, ln 20 to col 5, ln 27). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add the teachings of Kimura concerning a pharmaceutical formulation having as its active ingredient the therapeutic in the beta crystal form, which demonstrates superior bioabsorption and stability as compared to the other known crystalline forms, to the teachings of the combination of Choi and Lopez concerning a pharmaceutical composition utilizing either the alpha or the beta crystalline form of the therapeutic for the treatment of a CNS disease as the technology is so similar (i.e., both the combination of Choi and Lopez, as well as Kimura, teach a pharmaceutical composition utilizing the beta crystalline form of the therapeutic for the treatment of a disease), in order to practice the claim as described without undue experimentation and with regard to design choice.

Regarding claims 2-11, see the discussion set forth above for claim 1. The combination of Choi, Lopez and Kimura does not expressly disclose a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at specific degrees 2-theta for the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate. The characterization of the different crystalline forms of polymorphs utilizing a powder X-ray diffraction pattern was routine practice and well-known in the art at the time the invention was made. The characterization of the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate utilizing a powder X-ray diffraction pattern would not have involved an inventive step, nor undue experimentation, to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made.

Regarding claims 12-13, see the discussion set forth above for claim 1. The combination of Choi, Lopez and Kimura does not expressly disclose where the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate is characterized by specific differential scanning calorimetry measurements showing a specific endothermic transition. The characterization of the different crystalline forms of polymorphs utilizing differential scanning calorimetry showing an endothermic transition was routine practice and well-known in the art. The characterization of the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate utilizing differential scanning calorimetry showing an endothermic transition would not have involved an inventive step, nor undue experimentation, to one of ordinary skill in the art at the time the invention was made.

-----continued in Supplemental Box-----

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/21502

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of:
Box No. V 2. Citations and explanations:

Claim 17 lacks an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Choi in view of Lopez and Kimura and further in view of the article entitled "Preparation and characterisation of a new insoluble polymorphic form of glibenclamide" by Panagopoulou-Kaplani et al. (hereinafter "Panagopoulou-Kaplani").

Regarding claim 17, see the discussion set forth above for claim 1. The combination of Choi, Lopez and Kimura discloses a method of making the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate utilizing various recrystallization techniques (Kimura - col 6, ln 25-34). The combination of Choi, Lopez and Kimura does not expressly disclose a method of making the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate comprising the steps of heating (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate to a specific temperature in a sealed container, cooling the material, and collecting the beta crystalline product (sublimation). Panagopoulou-Kaplani further discloses a new crystalline form of glibenclamide, with higher melting point (218 degrees C) and lower solubility in simulated gastric and intestinal fluids, was arisen during an attempt to elucidate transitional phases by melting, cooling and reheating. The new form was obtained from the glassy state, by applying sublimation at 130 to 160 degrees C and was characterized by differential scanning calorimetry (DSC), X-ray powder diffraction (XRD) and solubility studies (Abstract). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to add the teachings of Panagopoulou-Kaplani concerning a method of making different crystalline forms of therapeutics comprising the steps of heating the therapeutic to a specific temperature in a sealed container, cooling the material, and collecting the new crystalline form of the therapeutic [sublimation] to the teachings of the combination of Choi, Lopez and Kimura concerning methods of making the beta crystalline form of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate utilizing various recrystallization techniques as the technology is so similar (i.e., both the combination of Choi, Lopez and Kimura, as well as Panagopoulou-Kaplani, teach physical methods of making new crystalline forms of therapeutics), in order to practice the claim as described without undue experimentation and with regard to design choice.

Claims 1-17 have industrial applicability as defined by PCT Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

NOTES TO FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ?

Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ?

Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 09-35814

Fecha: 07 de Abril de 2.009

Se certifica que:

Desde fecha 10 de Febrero de 1.997
del folio 88986 al folio 88991 del
libro de Protocolo No. 306, obra el poder No.
17154 conferido por JANSSEN PHARMACEUTICA
N.V. domiciliado(a) en BEERSE, BÉLGICA
a el (la) dr(a) JIMENA ESCOBAR URIBE Y/O
IGNACIO ESCOBAR URIBE.

Representante legal: los mismos

Facultad para desistir SI

Facultad para desistir: SI

Revisado: 202030



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE

PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐

Firma Responsable

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Fecha



No. 09-035814- -00000-0000

Fecha: 2009-04-07 15:46:22 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 34

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5,7y10'

Conmutador: 3 82 0840

Fax: 3505220

E-mail: info@sic.gov.co

www.sic.gov.co

Bogotá D.C. - Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

REFERENCIA	Radicación No.	9 35814
	Solicitud internacional	PCT/US2007/021502
	Fecha inicio fase nacional	06/05/2009
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	5548

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe aclarar si la solicitud corresponde al capítulo I o II del PCT por que la indicación en el petitorio no corresponde a los documentos del expediente, en caso necesario adjuntar los documentos que corresponden.

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

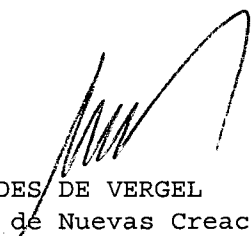
En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

Continúa en la página siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.: 9 35814



ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 15 MAYO 2009
adpall