



Organización y
Digitalización CSA Ltda

1001
064
QF

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

01-46808

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO NOVEDOSO CRISTAL DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXI-ETIL
CARBAMATO.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A01N 47/10

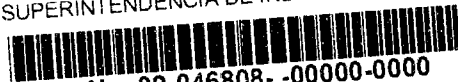
71. SOLICITANTE JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO BEERSE, BELGICA.

74. APODERADO JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C., 99/

10
11



No. 09-046808- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 15:48:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

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: **TAUBER, Michael**

Dirección: 4 Ransom Road, Apt. 11, Brighton, Massachusetts 02135, Estados Unidos de América.

Nacionalidad o domicilio: Estadounidense

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2007/021423

Fecha 5 de octubre de 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/063284 A3

Fecha 29 de mayo de 2008

6 TÍTULO (54) NOVEDOSO CRISTAL DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXI-ETIL CARBAMATO.

7

Clasificación Internacional (51)

A01N 47/10

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

10 de octubre de 2006

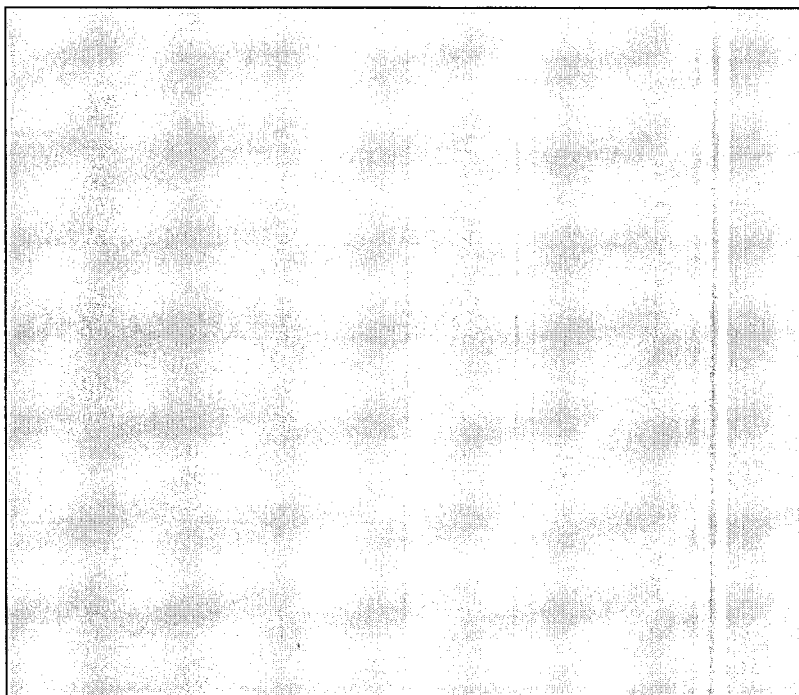
(31) Número de Solicitud

60/828,785

9 Comprobante de pago No. 09 - 30,637 // 09 - 25,172 // 09 - 25,219 Fecha 23/04/09 // 31/03/09 // 31/03/09

- ☒ 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 * Opinión escrita. *Notificación de un cambio de titular.

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

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046808- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 15:48:48
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONE
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 47

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 30,637
FECHA : ABRIL 23 DE 2009

**** CONSIGNACION ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODEY Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	111781530	23/04/2009	69,685,000.00

**** 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

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

P-2158
2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046808- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 15:48:48 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,172
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD I	
		99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	200,000.00
		TOTAL :	\$ 200,000.00

SON: CIENTO CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 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.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-046808 - 00000-0000

Fecha: 2009-05-08 15:48:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 47

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

CERTIFICACION DE EXCEDENTE : 09 - 25,219
FECHA : MARZO 31 DE 2009

***** CONSIGNACION *****

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

***** CONCEPTO *****

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

SOM: CINCUENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE 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 refiere a un novedoso cristal del
Ingrediente Farmacéutico Activo (API) (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil
5 carbamato, métodos para la preparación de este cristal, composiciones
farmacéuticas que comprenden este cristal, y métodos para tratar a un
paciente con este cristal.

10

15

20

4A/igp*

P09/492F

NOVEDOSO CRISTAL DE (S)-(+)-2-(2-CLOROFENIL)-2-HIDROXI-ETIL**CARBAMATO****CAMPO TECNICO**

5

La presente invención se refiere a un novedoso cristal del ingrediente farmacéutico activo (API) (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato, métodos para la preparación de este cristal, composiciones farmacéuticas que comprenden este cristal, y métodos para tratar a un

10 paciente con este cristal.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

El compuesto (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato es

15 un agente que se puede utilizar para tratar una variedad de trastornos tales como convulsiones, epilepsia, apoplejía, espasmos musculares, dolor neuropático, trastornos del sistema nervioso central y migraña. Su estructura, propiedades, utilidad y preparación se describen en el documento US 6,103,759, el cual se incorpora en su totalidad como referencia.

20

El suministro de un API a un paciente requiere más que simplemente identificar una molécula y su uso. Un API debe ser formulado para suministro a un paciente y esta formulación (además de la actividad de API) es evaluada por agencias reguladoras tales como la Administración de

Alimentos y Fármacos de E.U.A. (FDA) y la Agencia Europea de Medicinas (EMA). La FDA evalúa la formulación, entre otras propiedades, para propiedades de suministro, estabilidad, consistencia, y controles de fabricación. Un factor importante para determinar las propiedades de una formulación particular es la forma del API. Los API han sido conocidos por existir como formas amorfas, formas cristalinas, polimorfos, hidratos y solvatos. Las formas para cada API son diferentes. Aunque se puede saber que un API particular existe como un polimorfo o un solvato, se puede saber que otro API solamente existe en forma amorfa. Esta diversidad de formas es importante debido a que cada polimorfo, solvato, hidrato o forma amorfa diferente puede tener propiedades diferentes tales como estabilidad, solubilidad, e higroscopicidad.

Algunas formas de un API se pueden formular en una formulación que puede ser aprobada por la FDA, mientras que otras formas carecen de las propiedades requeridas para cumplir con los altos estándares reguladores de la FDA. Incluso si un API particular puede existir en más de una forma adecuada para formulación, las diferentes propiedades de una forma de API pueden afectar el procedimiento de fabricación, la estabilidad de anaquel, vía de administración, biodisponibilidad y otras características importantes del producto. Por ejemplo, la capacidad de 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 empacar un API en un empaque resistente a la humedad.

Además, estos mismos cambios pueden incrementar la estabilidad de anaquel del producto mejorando así las posibilidades de distribución de producto y afectando el costo. En otro ejemplo, una forma de un API puede tener mayor biodisponibilidad que otra forma. La selección de la forma con mayor
5 biodisponibilidad permite que se administre a un paciente una dosis de fármaco más baja.

Así, el incremento en la diversidad de formas de un API particular incrementa las oportunidades de identificar la forma ideal para formulación. Además, el incremento de la diversidad de formas aumenta la
10 posibilidad de encontrar formas mejoradas que puedan reducir los costos de fabricación, incrementar la estabilidad de anaquel, ofrecer nuevas vías de administración, y ofrecer nuevas opciones de formulación.

Los solicitantes han descubierto que el (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato puede formar un novedoso cristal que posee
15 propiedades físicas definidas y una estructura de cristal definida diferentes a las formas previamente conocidas de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato. Este descubrimiento incrementa las oportunidades para la identificación de una formulación mejorada adecuada para aprobación de la FDA y para la capacidad de afectar el procedimiento de fabricación, la
20 estabilidad de anaquel, la vía de administración, la biodisponibilidad y otras características del producto a través de la selección de la forma de cristal.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

Ahora se ha descubierto que se puede tener un novedoso cristal de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato.

5 En una modalidad, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6S\ N\ Cl$.

En otra modalidad, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6S\ N\ Cl$ y en donde dicho cristal comprende (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato.

10 En otra modalidad, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6S\ N\ Cl$ en donde dicho cristal es un co-cristal.

La invención también provee métodos para elaborar el novedoso cristal forma α .

15 La invención también provee composiciones farmacéuticas que comprenden este novedoso cristal forma α .

Las composiciones y métodos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades que incluyen, entre otras, convulsiones, epilepsia, apoplejía, espasmos musculares, dolor neuropático, trastornos del sistema nervioso central, y migraña.

20

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 ilustra mediciones de difracción de polvo por rayos X (PXRD) de un cristal forma α representativo;

5 la figura 2 ilustra una medición de calorimetría por barrido diferencial (DSC) de un cristal forma β representativo;

la figura 3 ilustra mediciones de análisis termogravimétrico (TGA) de un cristal forma β representativo; y

la figura 4 es la estructura molecular del compuesto (S)-(+)-2-(2-
10 clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Los solicitantes han descubierto que el (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-
15 hidroxi-etil carbamato puede formar un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6S\ N\ Cl$. Aunque los solicitantes creen que este cristal forma α es un co-cristal de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato y ácido toluensulfónico, es posible que este cristal forma α sea una sal de tosilato de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato. Las dificultades para analizar
20 la estructura individual de cristal de este cristal forma α han evitado que los solicitantes determinen con absoluta certeza si el cristal forma α es un co-cristal o una sal. A pesar de esto, los solicitantes han aislado el cristal forma α , han analizado el cristal forma α con difracción de polvo por rayos X para

identificar el patrón de cristal único de este cristal, y han identificado métodos reproducibles para elaborar este cristal forma α .

El término "co-cristal" como se utiliza en la presente, significa un material cristalino conformado por dos o más sólidos únicos a temperatura ambiente (22°C), al menos uno de los cuales es un formador de co-cristal. Los solvatos de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato que no comprenden adicionalmente un formador de co-cristal no son co-cristales de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, los co-cristales pueden incluir una o más moléculas de solvato en el retículo cristalino. Un API unido a un ácido o base en forma de una sal puede ser un sólido único, pero no puede ser por sí mismo dos sólidos únicos.

En una modalidad, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$. En un aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene un pico de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 grados 2-theta. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 y 16.0 grados 2-theta. En un aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6, 16.0 y 25.9 grados 2-theta. En un aspecto adicional de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos

de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 y 25.9 grados 2-theta. Incluso en otro aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 y 25.9 grados 2-theta. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvos por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3, 21.6 y 25.9 grados 2-theta. En un aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que es sustancialmente similar al patrón de difracción de polvo por rayos X de la figura 1. En un aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un termograma TGA que comprende aproximadamente 43% en peso de pérdida entre aproximadamente 25 grados C y aproximadamente 182 grados C. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por un termograma TGA sustancialmente similar al termograma TGA en la figura 3. Incluso en otro aspecto de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por una transición endotérmica en aproximadamente 69 grados C. En un aspecto adicional de esta invención, un cristal forma α está caracterizado por una medición de calorimetría de barrido diferencial (DSC) sustancialmente similar a la DSC en la figura 2. En un aspecto adicional de esta invención, un cristal forma α es sustancialmente puro. En otro aspecto de esta invención, un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$ en

donde dicho cristal comprende (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato.

En una modalidad adicional, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{21} H_{24} F N_5 O_7$, en donde dicho cristal comprende (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato y ácido toluensulfónico. Incluso en una

5 modalidad adicional, la invención provee un cristal forma α con la fórmula química $C_{21} H_{24} F N_5 O_7$ en donde dicho cristal comprende (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato y ácido p-toluensulfónico. En una modalidad adicional, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un cristal forma α con la fórmula química $C_{16} H_{18} O_6 S N Cl$.

10 En una modalidad, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16} H_{18} O_6 S N Cl$, en donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene un pico de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3 grados 2-theta. En otra modalidad, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16} H_{18} O_6 S N Cl$, en

15 donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3 y 11.7 grados 2-theta. En una modalidad adicional, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16} H_{18} O_6 S N Cl$, en donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos

20 X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3, 11.7 y 16.3 grados 2-theta. Incluso en una modalidad adicional, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16} H_{18} O_6 S N Cl$, en donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que

tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3, 8.9, 11.7, 15.6 y 16.3 grados 2-theta. En otra modalidad, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, en donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3, 8.9, 11.7, 15.6, 16.3 y 17.9 grados 2-theta. En una modalidad adicional, la invención provee un cristal con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, en donde dicho cristal está caracterizado por un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 4.3, 8.9, 11.7, 15.6, 16.3, 17.9, 19.1 y 22.6 grados 2-theta.

Se ha encontrado que un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$ tiene propiedades mejoradas o diferentes en comparación con las formas previamente conocidas de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato. En particular, la forma α tiene una estructura de cristal definida y una composición química definida.

Las composiciones y métodos de la invención son útiles en el tratamiento o prevención de una variedad de enfermedades que incluyen, entre otras, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, y enfermedad infecciosa.

El análisis de la fase sólida para la presencia de un cristal forma α se puede llevar a cabo a través de métodos convencionales conocidos en la técnica. Por ejemplo, se pueden utilizar técnicas de difracción por rayos X para evaluar la presencia de cristales. Otras técnicas, utilizadas de manera

análoga, incluyen calorimetría de barrido diferencial (DSC), análisis termogravimétrico (TGA), espectroscopía infrarroja (IR), difracción única por rayos X de cristales y espectroscopía Raman. La figura 1 muestra mediciones de PXRD de cristales forma α representativos. La figura 2 muestra mediciones de DSC de cristales forma α representativos. La figura 3 muestra mediciones de TGA de cristales forma α representativos.

En una modalidad, la invención provee un método para elaborar un cristal con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, que comprende los pasos de cocristalizar (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato con ácido toluensulfónico y aislar el cristal. En otra modalidad, el uso de un exceso (más de 1 equivalente molar para un ácido toluensulfónico 1:1) de ácido toluensulfónico se puede utilizar para dirigir la formación de un cristal forma α . Dicho uso excesivo de ácido toluensulfónico para formar un cristal se puede emplear en solución o al momento de triturar (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato y ácido toluensulfónico para ocasionar la formación de cristal forma α .

El cristal forma α obtenido como resultado de dichos pasos de procedimiento se puede incorporar fácilmente en una composición farmacéutica (o medicamento) a través de medios convencionales. Las composiciones farmacéuticas y medicamentos pueden comprender además un diluyente, excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. En una modalidad, el cristal forma α y formulaciones que comprenden (S)-(+)-2-(2-

clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato, son convenientemente estables para uso farmacéutico.

Para preparar composiciones farmacéuticas a partir del cristal forma α descrito en esta invención, los portadores inertes, farmacéuticamente
5 aceptables, pueden ser ya sea sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, obleas y supositorios. Las tabletas, polvos, obleas y cápsulas se pueden utilizar como formas sólidas de dosificación adecuadas para administración oral. Ejemplos
10 de portadores farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación para diversas composiciones se pueden encontrar en A. Gennaro (ed.), The Science and Practice of Pharmacy, 20. sup.th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, Md., (2000).

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones. Las preparaciones en aerosol adecuadas para
15 inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, los cuales pueden estar en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable, tal como un gas comprimido inerte, por ejemplo, nitrógeno. También se incluyen preparaciones en forma sólida que tienen la intención de ser convertidas, poco después de uso, en preparaciones en forma líquida para
20 administración ya sea oral o parenteral. Dichas formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los regímenes de tratamiento y dosificación específicos para cualquier paciente particular pueden variar y dependerán de una variedad de

factores, la edad, peso corporal, estado general de salud, sexo y dieta del paciente, el tiempo de administración, la velocidad de excreción, la combinación específica del fármaco, la severidad y curso de los síntomas que son tratados, la disposición del paciente a la condición que es tratada y el juicio del médico tratante. La determinación del debido régimen de dosificación para una situación particular está dentro de la pericia de la técnica. La cantidad y frecuencia de la administración de las composiciones de esta invención, o las composiciones farmacéuticas de la misma, pueden estar reguladas de acuerdo con el juicio del médico responsable, con base en los factores arriba indicados. Como lo apreciará un experto en la técnica, se pueden requerir dosis más bajas o más altas que las indicadas anteriormente.

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

Se obtuvieron patrones de difracción de polvo por rayos X usando ya sea un difractómetro de rayos X D/Max Rapid (Rigaku/MSO, The Woodlands, TX, U.S.A.) o bien un Bruker D8 Discover con difractómetro GADDS (Bruker-AXS Inc., Madison, WI, U.S.A.).

El difractómetro de rayos X D/Max Rapid estaba equipado con una fuente de cobre (Cu/K_{α} 1.5406Å), etapa x-y manual, y colimador de 0.3 mm. Una muestra se cargó en un tubo capilar de cuarzo de 0.3 mm (Charles Supper Company, Natick, MA, U.S.A.) al seccionar el extremo cerrado del tubo y bloquear el extremo abierto, 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 se colocó y ajustó en la etapa x-y. Se adquirió un difractograma utilizando software de control (RINT Rapid Control Software, Rigaku Rapid/XRD, versión 1.0.0 (©1999 Rigaku Co.)) bajo condiciones ambientales a un ajuste de potencia de 46 kV a 40 mA en modo
5 de transmisión, oscilando alrededor del eje omega de 0-5 grados a 1 grado/segundo, y girando alrededor del eje phi sobre 360 grados a 2 grados/segundo. El tiempo de exposición fue de 15 minutos a menos que se especificara lo contrario.

El difractograma obtenido estaba integrado de 2-theta de 2-40
10 grados y chi (1 segmento) de 0-36 grados a un valor de incremento de 0.02 grados usando la utilidad *cyllnt* en el software de despliegue RINT Rapid (RINT Rapid display software, versión 1.18 (Rigaku/MS)) provisto por Rigaku con el instrumento. El valor de conteos oscuros se ajustó a 8 según la calibración del sistema de Rigaku. No se utilizó normalización o
15 desplazamientos omega, chi o phi para la integración.

El Bruker D8 Discover con difractómetro GADDS estaba equipado con una fuente de cobre (Cu/K_{α} 1.5406Å), etapa x-y-z 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 registrado al bloquear el
20 soporte de muestra en un lecho de polvo y disponiendo los soportes en un bloque de 96 posiciones. El bloque luego se cargó sobre la etapa x-y-z y las posiciones de muestra se ingresaron en el software. Se adquirió un difractograma utilizando software de control (GADDS-General Area Detector

Diffraction System, (Bruker, versión 4.1.14 (©1997-2003 Bruker-AXS.)) bajo condiciones ambientales a un ajuste de potencia de 46 kV a 40 mA en modo de reflectancia. El tiempo de exposición fue de 5 minutos a menos que se especificara lo contrario.

5 El difractograma obtenido estaba integrado de 2-theta de 2-40 grados y chi (1 segmento) de 0-36 grados a un valor de incremento de 0.02 grados usando el software GADDS. La intensidad relativa de picos en un difractograma no es necesariamente una limitación del patrón de PXRD debido a que la intensidad de picos puede variar de muestra a muestra, por ejemplo, debido a impurezas cristalinas. Además, los ángulos de cada pico pueden variar en aproximadamente ± 0.1 grados, o en aproximadamente ± 0.05 . La totalidad de los picos del patrón o la mayor parte los picos del patrón también se pueden desplazar en aproximadamente ± 0.1 grados a aproximadamente ± 0.2 grados debido a diferencias en calibración, ajustes y
10
15 otras variaciones de instrumento a instrumento y de operador a operador.

Todos los picos de PXRD reportados en las figuras, ejemplos, y en algún otro lugar de la presente se reportan con un error de aproximadamente ± 0.1 grados 2-theta. A menos que se indique lo contrario, todos los difractogramas se obtienen a temperatura aproximadamente ambiental (aproximadamente 24 grados C a aproximadamente 25 grados C).
20

Para datos de PXRD en la presente, incluyendo cuadros y figuras, cada composición de la presente invención puede estar caracterizada

por cualquiera de uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, u ocho o más de los picos de ángulo 2 theta.

Los siguientes ejemplos específicos ilustran la presente invención con más detalle. Sin embargo, no pretenden limitar su alcance de manera alguna.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Cocrystalización de un cristal forma α

15 mg de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato y 11.9 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado se trituraron en un molino de bolas durante 10 minutos. El sólido resultante se analizó mediante difracción de polvo por rayos X.

EJEMPLO 2

Cocrystalización de un cristal forma α

15 mg de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato, 11.9 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado, y 10 ul de hexano se trituraron en un molino de bolas durante 10 minutos. El sólido resultante se analizó mediante difracción de polvo por rayos X.

EJEMPLO 3**Cocrystalización de un cristal forma α**

5

30.2 mg de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato, 24.4 mg de ácido p-toluensulfónico monohidratado (relación molar 1:1) y 10 ul de hexano se trituraron en un wig-l-bug de acero junto con una bola de trituración durante 10 minutos. La muestra se dejó equilibrar durante la noche antes del análisis. El sólido resultante se analizó mediante difracción de polvo por rayos X.

10

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$.

2.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene un pico de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 grados 2-theta.

10 3.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos x que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 y 16.0 grados 2-theta.

15 4.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

20 5.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

6.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón

de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 y 25.9 grados 2-theta.

7.- Un cristal con la fórmula química $C_{21}H_{24}FN_5O_7$, en donde
5 dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que es sustancialmente similar al patrón de difracción de polvo por rayos X de la figura 1.

8.- El cristal de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque dicho cristal es un co-cristal.

10 9.- Un cristal forma α con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, en donde dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene un pico de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 grados 2-theta.

15 10.- El cristal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos x que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6 y 16.0 grados 2-theta.

20 11.- El cristal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

12.- El cristal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón

de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

13.- El cristal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón
5 de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 y 25.9 grados 2-theta.

14.- El cristal de conformidad con la reivindicación 9, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón
10 de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3, 21.6 y 25.9 grados 2-theta.

15.- Un cristal con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, en donde dicho cristal comprende (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato.

15 16.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal comprende ácido toluensulfónico.

17.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón
de difracción de polvo por rayos x que tiene picos de difracción de polvo por
20 rayos X en aproximadamente 13.6 y 16.0 grados 2-theta.

18.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón

de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 13.6, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

19.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 y 25.9 grados 2-theta.

20.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 y 25.9 grados 2-theta.

21.- El cristal de conformidad con la reivindicación 15, caracterizado además porque dicho cristal tiene la característica de un patrón de difracción de polvo por rayos X que tiene picos de difracción de polvo por rayos X en aproximadamente 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3, 21.6 y 25.9 grados 2-theta.

22.- Un método para elaborar un cristal con la fórmula química $C_{16}H_{18}O_6SNCl$, que comprende los pasos de cocrystalizar (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato con ácido toluensulfónico y aislar el cristal.

23.- Una composición farmacéutica que comprende el cristal de las reivindicaciones 1, 9 o 15.

24.- Un cristal obtenido a través de la cocrystalización de (S)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-hidroxi-etil carbamato con ácido toluensulfónico.

25.- Una composición farmacéutica que comprende el cristal de la reivindicación 24.

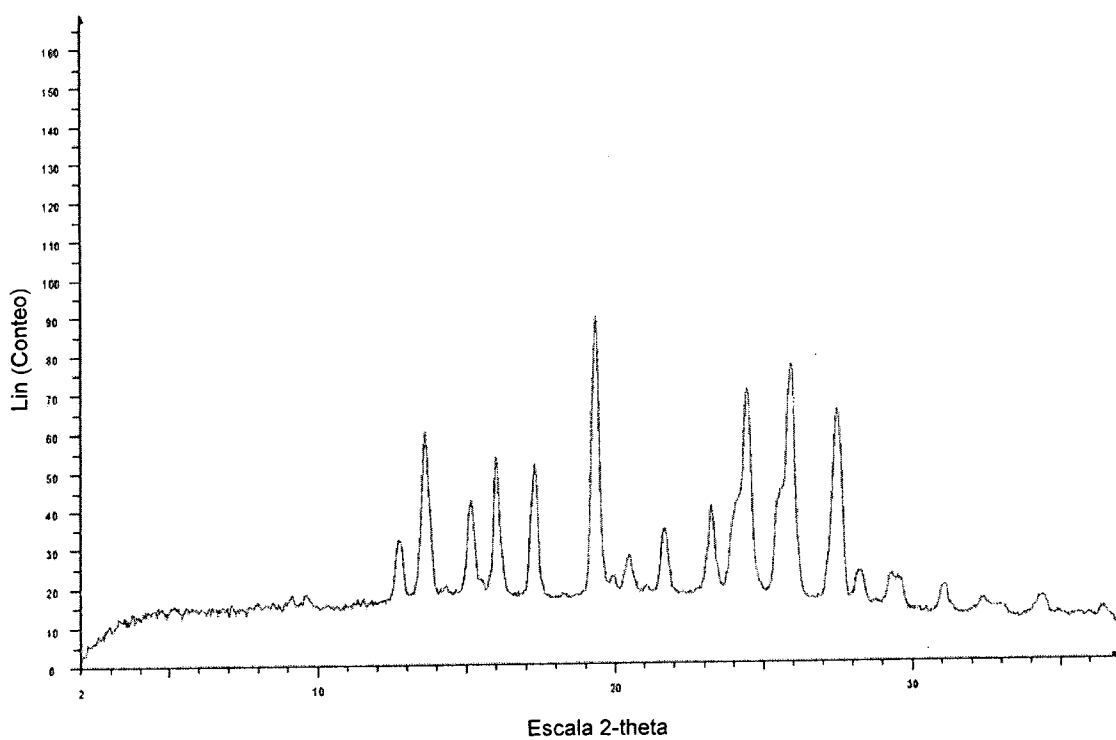


Figura 1

1/4

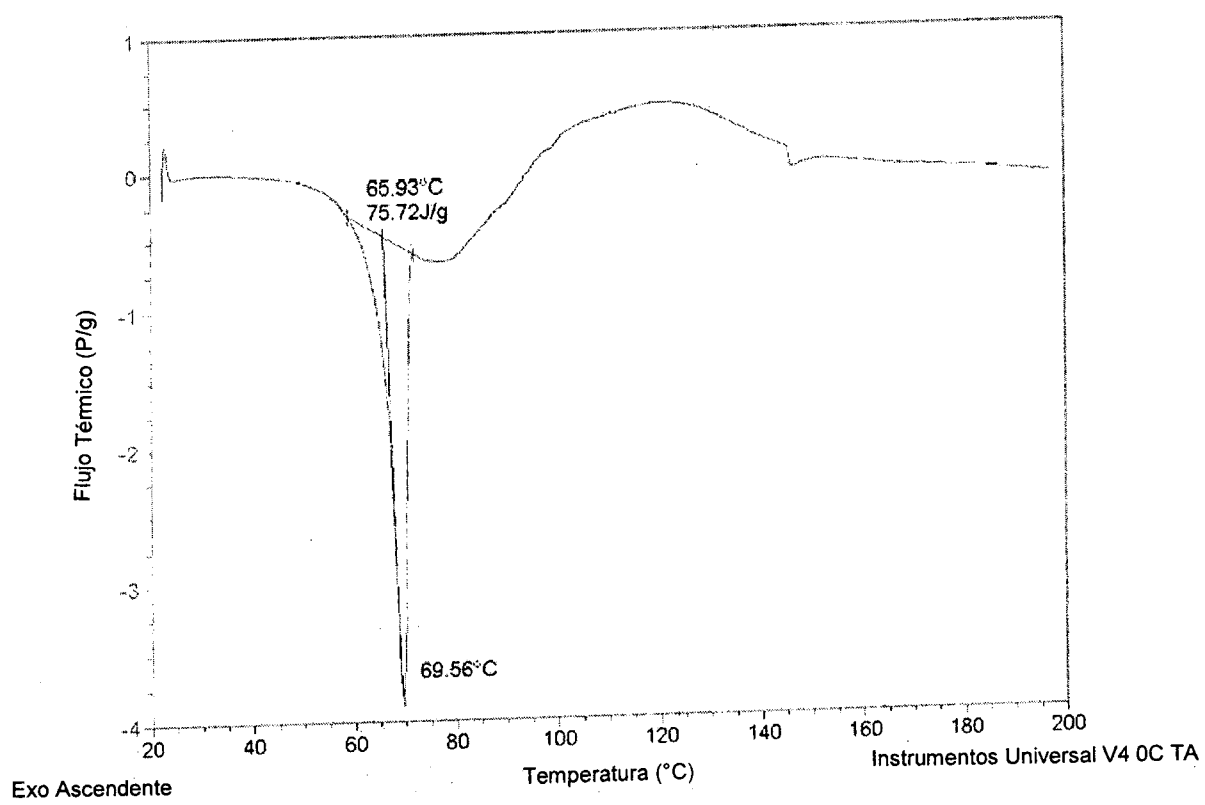


Figura 2

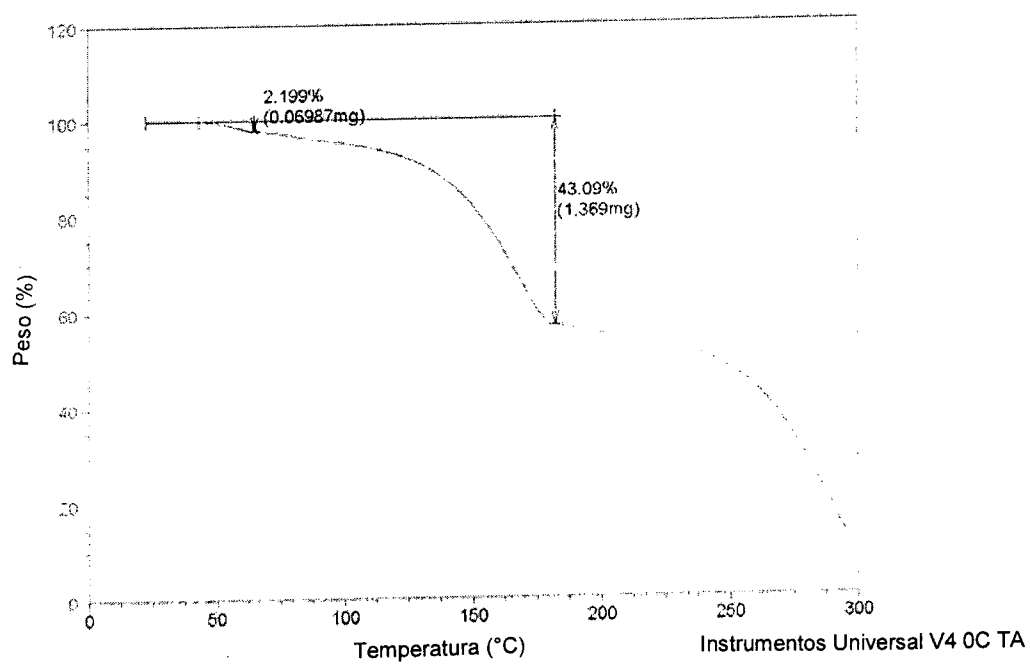
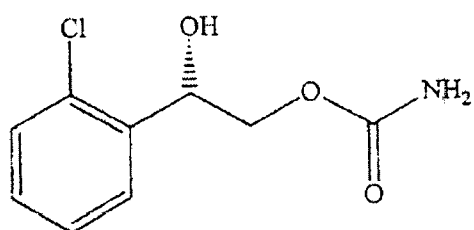


Figura 3



(I-a)

Figura 4

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 07/21423	
International Application No.	
05 OCT 2007(05.10.2007)	
International Filing Date	
RO/US	
Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) TPI5081WOPCT	

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: <i>(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.)</i> TAUBER, Michael 4 Ransom Road, Apt. 11 Brighton, Massachusetts 02135 United States of America		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
		Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality: US		State <i>(that is, country)</i> 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: <i>(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.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
		Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:		State <i>(that is, country)</i> 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: <i>(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.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
		Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:		State <i>(that is, country)</i> 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: <i>(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.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
		Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:		State <i>(that is, country)</i> 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: <i>(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.)</i>		This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only <i>(If this check-box is marked, do not fill in below.)</i>
		Applicant's registration No. with the Office
State <i>(that is, country)</i> of nationality:		State <i>(that is, country)</i> 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)).*

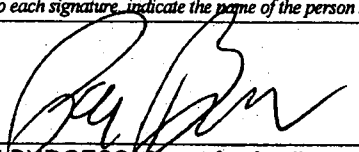
Continuation of Box No. IV**Additional agent(s):**

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 10, 2006 (10/10/2006)	60/828,785	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) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) 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) (_____). (See also the Notes to Box No. VI: further information must be provided to support a request to restore the right of priority.)				
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) (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): ISA / US				
Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority): 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) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):				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:		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):	Number of items
(a) on paper, the following number of sheets:		1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration and supplemental sheets)	5	2. ☐ original separate power of attorney	
description (excluding sequence listing and/or tables related thereto)	9	3. ☐ original general power of attorney	
claims	3	4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	
abstract	1	5. ☐ statement explaining lack of signature	
drawings	4	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	
Sub-total number of sheets	22	7. ☐ translation of international application into (language):	
sequence listing		8. ☐ separate indications concerning deposited microorganism or other biological material	
tables related thereto		9. ☐ sequence listing in electronic form (indicate type and number of carriers)	
(for both, actual number of sheets if filed on paper, whether or not also filed in electronic form; see (c) below)		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application):	
Total number of sheets	22	(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	
(b) ☐ only in electronic form (Section 801(a)(i))		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listing mentioned in left column	
(i) ☐ sequence listing		10. ☐ tables in electronic form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	
(ii) ☐ tables related thereto		(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802(b-quater) only (and not as part of the international application)	
(c) ☐ also in electronic form (Section 801(a)(ii))		(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)	
(i) ☐ sequence listing		(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	
(ii) ☐ tables related thereto		11. ☒ other (specify): Transmittal letter; return postcard	
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)			
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			
05-10-2007			

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 /US	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/063284 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/325 (2006.01)

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

(21) International Application Number:
PCT/US2007/021423

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/828,785 10 October 2006 (10.10.2006) 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.

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

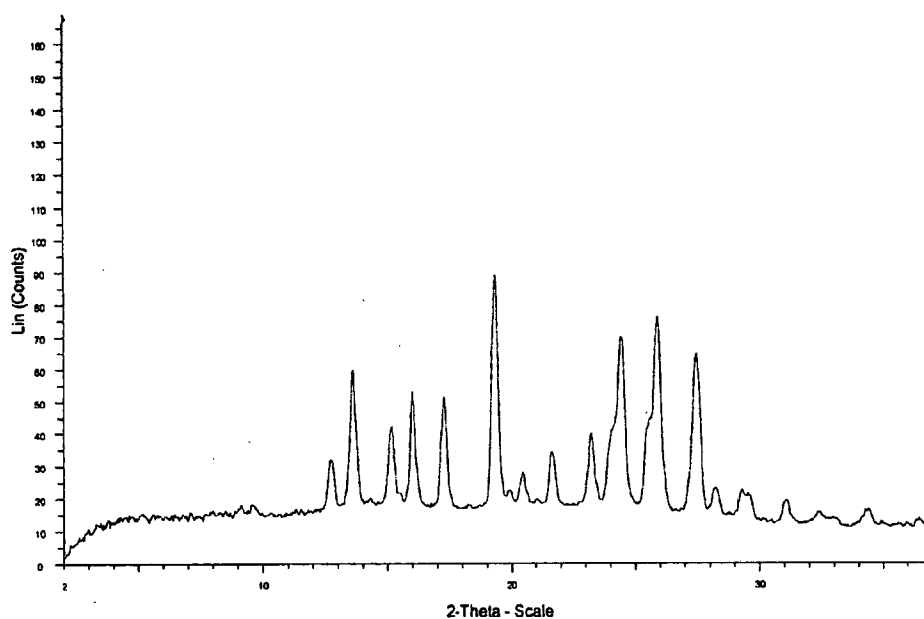
(72) Inventor; and

(75) Inventor/Applicant (for US only): TAUBER, Michael
[US/US]; 4 Ransom Road, Apt. 11, Brighton, MA 02135
(US).

(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).

[Continued on next page]

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



(57) Abstract: The present invention relates to a novel crystal of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate, methods for the preparation of this crystal, pharmaceutical compositions comprising this crystal, and methods of treating a patient with this crystal.

WO 2008/063284 A2



Published:

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

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/063284 A3

(51) International Patent Classification:

A01N 47/10 (2006.01) A61K 31/27 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/US2007/021423

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

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:

60/828,785 10 October 2006 (10.10.2006) 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): **TAUBER, Michael** [US/US]; 4 Ransom Road, Apt. 11, Brighton, MA 02135 (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):

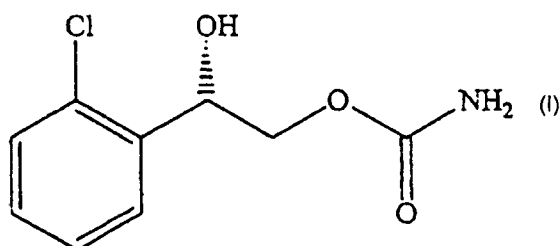
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,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

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
10 July 2008

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



(I-a)

(57) Abstract: The present invention relates to a novel crystal of the Active Pharmaceutical Ingredient (API) (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate, methods for the preparation of this crystal, pharmaceutical compositions comprising this crystal, and methods of treating a patient with this crystal.

WO 2008/063284 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 07/21423

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A01N 47/10; A61K 31/27 (2008.01)

USPC - 514/489

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
USPC - 514/489Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 546/114; 546/256; 560/164 (see keywords below)Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
GOOGLE PATENTS, GOOGLE WEB, GOOGLE SCHOLAR and WEST (PGPB, USPT, EPAB, JPAB): carbamate, carboxamide, x-ray, PXRD, crystal, crystallization, co-crystal, cocrystal, cocrystallization, cocrystallizing, enantiomer, chiral, pharmaceutical, toluenesulfonic acid, carbamazepine, migraine, producing

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2006/0183795 A1 (Codd et al.) 17 August 2006 (17.08.2006) para [0015], [0028], [0030]	1-25
Y	US 6,703,410 B1 (Murai et al.) 09 March 2004 (09.03.2004) col 1, ln 33-54; col 3, ln 14-46; col 7, ln 43-47	1-25
Y	WO 2004/078163 A2 (Almarsson et al.) 16 September 2004 (16.09.2004) pg 4, 12-14 and 124	7-8, 16, 22, 24-25
A	US 5,314,506 A (Midler, Jr. et al.) 24 May 2004 (24.05.2004) col. 5, ln 46-57	1-25

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

02 April 2008 (02.04.2008)

Date of mailing of the international search report

09 MAY 2008

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

Authorized officer:

Lee W. Young

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

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter I of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant's or agent's file reference TPI5081WOPCT	FOR FURTHER ACTION See item 4 below	
International application No. PCT/US2007/021423	International filing date (<i>day/month/year</i>) 05 October 2007 (05.10.2007)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 10 October 2006 (10.10.2006)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated) See relevant information in Form PCT/ISA/237		
Applicant TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC.		

1. This international preliminary report on patentability (Chapter I) is issued by the International Bureau on behalf of the International Searching Authority under Rule 44 bis.1(a).

2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

- | | | |
|-------------------------------------|--------------|---|
| ☒ | Box No. I | Basis of the report |
| ☐ | 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 Article 35(2) 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 |

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.1 but not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority date (Rule 44bis .2).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Date of issuance of this report 15 April 2009 (15.04.2009)
	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail: pt03.pct@wipo.int

PCT/US2007/021423 09.05.2008

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

Date of mailing
(day/month/year) 09 MAY 2008

Applicant's or agent's file reference
TPI5081WOPCT

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US 07/21423

International filing date (day/month/year)

05 October 2007 (05.10.2007)

Priority date (day/month/year)

10 October 2006 (10.10.2006)

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

02 April 2008 (02.04.2008)

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 07/21423

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 07/21423

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

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-25	YES
	Claims	None	NO
Inventive step (IS)	Claims	None	YES
	Claims	1-25	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-25	YES
	Claims	None	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-6, 9-15, 17-21 and 23 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 2006/0183795 A1 to Codd et al. (hereinafter 'Codd') in view of US 6,703,410 B1 to Murai et al. (hereinafter 'Murai').

Regarding claim 1, Codd teaches a pharmaceutical compound of the chemical formula C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl (para [0028] - "Formula (1b)) comprising a carboxamide (carbamate) group and that "other crystal forms of an enantiomer...may exist and as such are intended to be included in the present invention" (para [0030]), but does not specifically disclose an alpha-crystal form for said chemical formula. However, Murai further teaches a method of forming three separate crystal forms (col. 1, in 39-54) of "substantially and crystallographically pure crystal form" (col. 1, in 33-38) of carboxamide (carbamate) compounds for pharmaceutical applications (col 7, in 43-47). Alternatively, a method of forming crystals of carboxamide (carbamate) compounds was well known in the art. It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the method of forming "crystallographically pure crystal form" of carboxamide (carbamate) compounds of Murai to the "crystal forms of an enantiomer" (para [0028]) such as Formula (1b) (para [0030]) of Codd to provide for a crystal and/or alpha- crystal form with the chemical formula C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl without undue experimentation.

Regarding claim 2, Codd and Murai do not specifically disclose the crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having one powder X-ray diffraction peak at about 13.6 degrees 2-theta. Since the combination of Codd and Murai teach the alpha crystal form of the same enantiomer of the chemical formula C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl (para [0028] - "an enantiomer of Formula (1b) substantially free of other enantiomers...") as disclosed by the PCT applicant (PCT Application, Figure 4), and Murai teaches a method of providing for a powder X-ray diffraction pattern of carboxamide compounds (col. 3, in 14-46 - "...crystal form of C of Compound (I) has the following X-ray powder diffraction values (2 theta) with an error range of +/- 0.2; col. 3, in 14-46 - Table shows 2-theta values having one powder X-ray diffraction peak about 13.4 degrees +/- 0.2.), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the alpha crystal form of the enantiomer of Formula (1b) taught by Codd and Murai would exhibit an identical powder X-ray diffraction pattern as the one disclosed by the PCT applicant, and therefore exhibit one powder X-ray diffraction peak at about 13.6 degrees 2-theta.

Regarding claim 3, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6 and 16.0 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 4, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6, 16.0, and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 5, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 6, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 9, Codd and Murai teach a crystal with the chemical formula C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl - see the above argument for claim 1, wherein said crystal is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having one powder X-ray diffraction peak at about 13.6 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 10, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6 and 16.0 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US 07/21423

Supplemental Box

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

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

Regarding claim 11, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6, 16.0, and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 12, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 13, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 14, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3, 21.6 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 15, Codd and Murai teach a crystal with the chemical formula C.sub.16H.sub.18.O.sub.6SNCl, wherein said crystal comprises (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate (Codd, para [0028] - Formula (Ib) shows the para-positioned 2-chlorophenyl functional group on the 2-hydroxy-ethyl carbamate molecule.) - see the above argument for claims 1 and 2.

Regarding claim 17, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6 and 16.0 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 18, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 13.6, 16.0, and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 19, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 20, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 21, Codd and Murai further teach said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern having powder X-ray diffraction peaks at about 12.7, 13.6, 15.1, 16.0, 17.3, 21.6 and 25.9 degrees 2-theta - see the above argument for claim 2.

Regarding claim 23, Codd further teaches a pharmaceutical composition comprising the crystal of claims 1, 9 or 15 (para [0015]).

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

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US 07/21423

Supplemental Box

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

Continuation of:
Prior Supplemental Box:

Claims 7-8, 16, 22 and 24-25 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Codd in view of Murai and further in view of WO 2004/078163 A2 to Almarsson et al. (hereafter 'Almarsson').

Regarding claim 7, Codd and Murai teach a crystal with the chemical formula C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl and its enantiomer of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate - see the above argument for claim 1, but do not teach the chemical formula C.sub.21H.sub.24.FN.sub.5O.sub.7, which "comprises (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate (C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl) and p-toluenesulfonic acid" (PCT Application, para [0021]). However, Almarsson further teaches a method of forming a cocrystal (p. 13, para 3 - "...the present invention provides a pharmaceutical composition comprising a co-crystal of an API (active pharmaceutical ingredient) and a co-crystal former..." comprising p-toluenesulfonic acid (p. 12, para 1 - "According to the present invention, the co-crystals can include an acid addition salt or base addition salt of an API. Acid addition salts include, but are not limited to, inorganic acids such as...p-toluenesulfonic acid.") and a carbamate-containing "co-crystal former" compound (p. 124, Table II; p. 14 - "In one embodiment, the co-crystal former is selected from the co-crystal formers of...Table II."). It would have been obvious to one of ordinary skill in the art to combine the method of forming a cocrystal comprising p-toluenesulfonic acid and a carbamate-containing co-crystal former of Almarsson to the method of forming crystal of carbamate of Murai and to pharmaceutically active compound C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl of Codd to provide for a crystal with the chemical formula C.sub.21H.sub.24.FN.sub.5O.sub.7, which comprises C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl and p-toluenesulfonic acid. Codd, Murai and Almarsson do not specifically disclose said crystal that is characterized by a powder X-ray diffraction pattern that is substantially similar to the powder X-ray diffraction pattern of Figure 1. Since Codd and Murai teach the crystal of chemical formula of C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl that is identical to that of the PCT Applicant and Almarsson teaches that the "co-crystals of the present invention are formed where the API and co-crystal former are bonded through hydrogen bonds" (p. 14, para 1), it would have been obvious to one of ordinary skill in the art that the p-toluenesulfonic acid, an acid addition salt of an API, does not materially alter the crystalline structure of the other co-crystal of chemical formula of C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl, and thus a powder X-ray diffraction pattern of C.sub.21H.sub.24.FN.sub.5O.sub.7 would be substantially similar to the powder X-ray diffraction pattern of C.sub.16H.sub.18O.sub.6SNCl as shown in Figure 1.

Regarding claim 8, Almarsson further teaches said crystal that is a co-crystal (p. 14, para 1).

Regarding claim 16, Almarsson further teaches the crystal that comprises toluenesulfonic acid (p. 12, para 1).

Regarding claim 22, Codd, Murai and Almarsson teach a method of making a crystal with the chemical formula C.sub.16H.sub.18.O.sub.6 SNCl comprising the steps of cocrystallizing (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate with toluenesulfonic acid - see the above argument for claim 7 and isolating the crystal (Almarsson, p. 4 - "(4) isolating co-crystals formed thereby").

Regarding claim 24, Codd, Murai and Almarsson teach a crystal obtained by the cocrystallization of (S)-(+)-2-(2-chlorophenyl)-2-hydroxy-ethyl carbamate with toluenesulfonic acid - see the above argument for claim 7.

Regarding claim 25, Codd, Murai and Almarsson do not specifically disclose a pharmaceutical composition comprising the crystal of claim 24. Since Almarsson teaches the pharmaceutical composition comprising co-crystals (p. 4, para 2), and Codd and Murai teach the pharmaceutical composition comprising the crystal of claim 1, 9 or 15 - see the above argument for claim 23, it would have been obvious to one of ordinary skill in the art to provide for a pharmaceutical composition comprising the crystal of claim 24 without undue experimentation.

Claims 1-25 have industrial applicability as defined by PCT applicant Article 33(4) because the subject matter can be made or used in industry.

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCTNOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

JOHNSON, Philip, S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year) 26 March 2008 (26.03.2008)	
Applicant's or agent's file reference TPI5081WOPCT	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2007/021423	International filing date (day/month/year) 05 October 2007 (05.10.2007)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 10 October 2006 (10.10.2006)
Applicant TRANSFORM PHARMACEUTICALS, INC. et al	

1. By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
3. (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
10 October 2006 (10.10.2006)	60/828,785	US	06 March 2008 (06.03.2008)

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 82 70	Authorized officer Beate Giffo-Schmitt e-mail PT03.PCT@WIPO.INT Telephone No. +41 22 338 74 03
---	---

Form PCT/IB/304 (October 2005)

1/DLNE718Q0

PCT/US2007/021423

PCT

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

JOHNSON, Philip, S.
Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, NJ 08933
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Mazoillier Auguste
Facsimile No. +41 22 338 87 20	e-mail pt03.pct@wipo.int Telephone No. +41 22 338 74 03

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 09-46808

Fecha: 08 de Mayo 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

67

**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 []

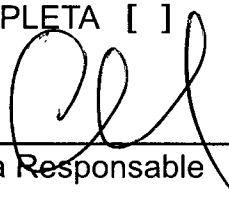
INCOMPLETA []

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



No. 09-046808- -00000-0000

Fecha: 2009-05-08 15:48:48 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 47

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

h9

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 46808
	Solicitud internacional	PCT/US2007/021423
	Fecha inicio fase nacional	10/05/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

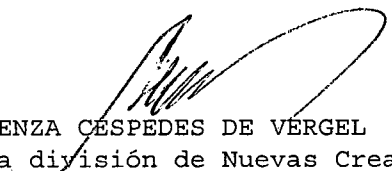
Nº 5914

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. 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 Única No.10 de 2001.


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

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 22 MAYO 2009
adpall