

Señor

**DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

E. S. D.

REF: Expediente No. **15-268.581**, solicitud de patente de invención a favor de **SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC**. Título: **FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESO, FORMAS SÓLIDAS Y MÉTODOS DE USO RELACIONADOS CON 1-ETIL-7-(2-METIL-6-(1H-1, 2,4-TRIAZOL-3-IL) PIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA.**

RESPUESTA A EXAMEN DE FONDO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO, portador de la tarjeta profesional No. 57.492 del C.S.J., obrando como apoderado de la sociedad solicitante me permito dar respuesta al Oficio No. 3192 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 6 de marzo de 2017.

Título

De acuerdo a la sugerencia realizada por su despacho, me permito indicar que el título fue modificado a: **“FORMULACIONES FARMACÉUTICAS, PROCESO Y FORMAS SÓLIDAS RELACIONADOS CON 1-ETIL-7-(2-METIL-6-(1H-1, 2,4-TRIAZOL-3-IL) PIRIDIN-3-IL)-3,4-DIHIDROPIRAZINO[2,3-B]PIRAZIN-2(1H)-ONA.”**

Reivindicaciones

Inicialmente, se presenta un resumen de las modificaciones realizadas:

- Las reivindicaciones 3, 7, 13, 19 y 24 han sido canceladas.
- Las reivindicaciones 1, 6, 12, 18 y 23 (ahora reivindicaciones 1, 5, 10, 15 y 19) recitan los 10 picos característicos de patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de las formas A – E, respectivamente.

Se considera pertinente aclarar que las modificaciones nombradas anteriormente cuentan con el debido soporte en la descripción, como se puede observar en las tablas 2 – 6 de la presente solicitud.

Teniendo en cuenta que, en las reivindicaciones, las formas cristalinas se encuentran debidamente definidas por medio de al menos 10 picos del DRXP, respetuosamente solicito el retiro de la objeción por falta de claridad.

Nivel inventivo

De acuerdo a la objeción por falta de nivel inventivo, en primera medida, consideramos relevante recordar que no es posible predecir las formas cristalinas de un compuesto existente y que la dificultad de la predicción de X o Y forma cristalina de un compuesto, es uno de los más grandes desafíos a los que se enfrenta un versado en la materia en el campo del polimorfismo. Al respecto, existen innumerables publicaciones en este campo que discuten ampliamente el elevado grado de impredecibilidad en la producción de formas cristalinas, las cuales discutiremos a continuación:

Braga *et. al.* expresan en su artículo que “(...) *si las instrucciones no fueran precisas y/o si otros factores externos (no controlados o menos controlados) afectaran el proceso, el resultado podría ser impredecible o podría admitir múltiples soluciones (...), llegar al polimorfismo intencional es más difícil, dado que requiere la investigación propuesta de las condiciones para obtener diferentes cristales de las mismas especies.*”¹, de acuerdo a esto, confirmamos la dificultad existente para que el versado en la materia obtenga uno o más cristales de un compuesto, pues para lograrlo requiere investigar y posteriormente controlar las condiciones que son necesarias para su obtención; lo que es un claro indicio de que obtener un polimorfo requiere de esfuerzo inventivo y que el simple conocimiento de un compuesto amorfo no es suficiente para llegar a sus diferentes formas cristalinas;

Por su parte, Jones *et. al.* y Price, en el ámbito computacional, señalan que “*En la actualidad, generalmente no es posible predecir computacionalmente el número de polimorfos observables de incluso las moléculas más simples, (...).*”² y que “*Estamos en la etapa donde la habilidad para predecir el polimorfismo de una molécula es desconocida (...).*”³, de acuerdo a estos autores, a pesar de que se presenten avances en cuanto a tecnología computacional, aún no es viable la predicción clara, precisa y/o exacta de si una forma sólida puede presentar polimorfismo ni la cantidad de polimorfos que podría exhibir. Por esto, resaltamos que para que un versado en la materia pueda llegar a uno o más cristales de un compuesto, requiere nivel inventivo, pues ni siquiera con la tecnología actual éste sería capaz de indicar que un compuesto amorfo va a presentar polimorfismo ni el número de formas cristalinas posibles, por lo que la difícil investigación que se necesita para llegar a un dado polimorfo debe ser considerada como un esfuerzo inventivo.

Incluyendo la enseñanza de Bernstein sobre lo expresado anteriormente, se puede extraer que “*los estudios computacionales pueden proveer información útil acerca de los polimorfos que nosotros podríamos buscar. Pero ellos no dicen nada acerca de su*

¹ Braga and Grepioni, 2005, “Making crystals from crystals: a green route to crystal engineering and polymorphism,” *Chem. Commun.*:3635-3645.

² Jones *et al.*, 2006, “Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement,” *MRS Bulletin* 31:875-879

³ Price, 2004, “The computational prediction of pharmaceutical crystal structures and polymorphism,” *Advanced Drug Delivery Reviews* 56:301-319

existencia o de la manera en que pueden ser preparados.”⁴, por tanto, así la tecnología computacional pudiera llevar a la identificación del tipo de arreglos cristalinos que puede presentar cierto compuesto amorfo, ésta no brinda las instrucciones o indicaciones de la manera en la que se puede llegar a las formas cristalinas deseadas, lo que corrobora que la obtención de polimorfos requiere de nivel inventivo, como se ha argumentado.

Todos y cada uno de los argumentos presentados anteriormente, demuestran claramente que en la obtención de una forma cristalina influyen innumerables factores tales como las condiciones óptimas que se requieren para lograr el arreglo cristalino deseado, el conocimiento sobre el compuesto amorfo y el desafío que representa poder llegar a esta. Además, se demuestra que la obtención de polimorfos no puede ser considerada una actividad rutinaria, pues se requiere de la investigación precisa para cada compuesto en específico. Por esto, el desarrollo y obtención de las formas cristalinas de un compuesto es una evidencia clara del esfuerzo inventivo de los inventores de la presente invención.

Ahora bien, dadas las aclaraciones anteriores con respecto al grado de impredecibilidad de las formas cristalinas, procederemos a argumentar las razones por las cuales la forma cristalina reclamada en la presente invención no es obvia en vista de las enseñanzas del arte previo.

En primer lugar, me permito afirmar que la diferencia de la invención reclamada en la presente solicitud y el compuesto del documento D1 va más allá de la revelación específica de una forma cristalina del compuesto por medio de sus picos en la DRXP, como indica el examinador. Así, el documento D1 no enseña la producción de una forma cristalina del compuesto 1, sino que simplemente enseña que se produjo una forma sólida sin hacer mención de una forma cristalina en específico, tal como se evidencia en el ejemplo 12, en el párrafo [00186]. En contraste, la presente invención enseña tanto las diferentes formas cristalinas del compuesto 1 como la manera de llegar a ellas. Por lo tanto, no puede considerarse que esta solicitud es tan sólo la caracterización por difracción del compuesto 1, sino que corresponde a la enseñanza de formas cristalinas no conocidas de este y de la manera de obtenerlas, enseñanzas que no pueden ser derivadas del arte previo y que, como bien hemos argumentado anteriormente, requieren de nivel inventivo.

Por otra parte, los inventores de la presente invención encontraron que, de forma sorprendente, la forma sólida reivindicada presenta una serie de características fisicoquímicas que resultan ventajosas respecto al compuesto amorfo que se enseña en el documento D1. Como bien señala la presente solicitud, una forma sólida no cristalina del compuesto 1, por ejemplo, una forma sólida amorfa, es propensa a oxidación y degradación (párrafo [00274]); por su parte, la presente invención se refiere a las formas cristalinas sólidas A – E, las cuales exhiben propiedades ventajosas en comparación con las formas no cristalinas, por ejemplo, la forma sólida del compuesto

⁴ Bernstein, 2004, “Crystal Structure Prediction and Polymorphism,” *ACA Transactions* 39:14-23.

1 en las enseñanzas de D1, estas propiedades son mayor estabilidad y no ser propensas a la oxidación y degradación. En este sentido la presente solicitud además enseña que, específicamente la forma sólida A es una forma sólida cristalina estable en forma anhidra y no higroscópica, pues demostró tras su exposición a condiciones de temperatura, humedad y presión altas que es estable y que su forma sólida no cambió respecto a la forma inicial (párrafo [00281]), incluso, tras un ensayo comparativo de la estabilidad de las formas cristalinas A - E, se indica que A es la forma sólida más estable entre éstas y también tiene el mayor punto de fusión, lo que además es un indicio de su estabilidad (párrafo [00283]). Con base en esto, resulta evidente que el documento D1 no revela los hallazgos y ventajas descritos en la presente solicitud, por lo que no podría ser obvio indicar a partir de las enseñanzas de éste las formas cristalinas aquí presentadas y mucho menos las ventajas farmacéuticas descritas y cuál de las formas cristalinas es la más conveniente, lo que finalmente es un indicio más del nivel inventivo de la presente invención.

Adicionalmente, contrario a lo que indica el examinador y con base en las pruebas anteriores, se evidencia la existencia de las propiedades presentadas para las formas cristalinas reclamadas y sumado a que las pruebas de las formulaciones presentadas demuestran los problemas existentes para llegar a una formulación adecuada utilizando el compuesto 1 amorfo. puede ser difícil formular una tableta cuando la carga del fármaco es mayor que 10%. A cargas de fármaco mayores, las propiedades físico-mecánicas de la formulación se dictaron por el API en lugar que por los excipientes. En cargas de fármaco altas, las propiedades físicas deficientes del API llevan hacia la cohesión y a una capacidad de flujo deficiente (párrafo [323]). Una formulación que fluye en forma deficiente podría hacer difícil la fabricación de tabletas de forma reproducible en una prensa de alta velocidad para tabletas. Cabe resaltar que, para un versado en la materia resultaría evidente, utilizar las propiedades ventajosas de los polimorfos reclamados para encontrar de manera más sencilla una forma farmacéutica, que incluso, pueda requerir menos excipientes, lo que es una prueba de que con el uso de las formas cristalinas de la presente solicitud se evitan estos inconvenientes de orden farmacotécnico. Lo anterior nos permite entender que las formas sólidas aquí presentadas son ideales para la formulación de formas farmacéuticas con propiedades físicoquímicas mejoradas, una evidencia más de las ventajas de la presente invención que no han sido reveladas en el arte previo.

De acuerdo a lo anterior, queda claro que el problema técnico que resuelve esta invención es el de proporcionar formas sólidas del compuesto revelado en el documento D1 con propiedades físicas mejoradas que le brindan un aumento en la estabilidad, lo que indica que el objeto aquí revelado efectivamente presenta un efecto técnico sorprendente. Además, contrario a las conclusiones del examinador, la presente solicitud contiene datos experimentales (párrafos [0099] a [00139]) que demuestran los efectos técnicos inesperados de las formas sólidas reclamadas sobre los compuestos preparados en D1. Por ejemplo:

- i. Como se observa en la figura 3, el termograma TGA de la forma cristalina A, la forma sólida reivindicada es estable bajo diferentes condiciones térmicas, mostrando bajos niveles de descomposición. Específicamente no exhibió pérdida de peso sustancial hasta un calentamiento sobre 100°C, probando así los efectos inesperados y sorprendentes de la presente invención.

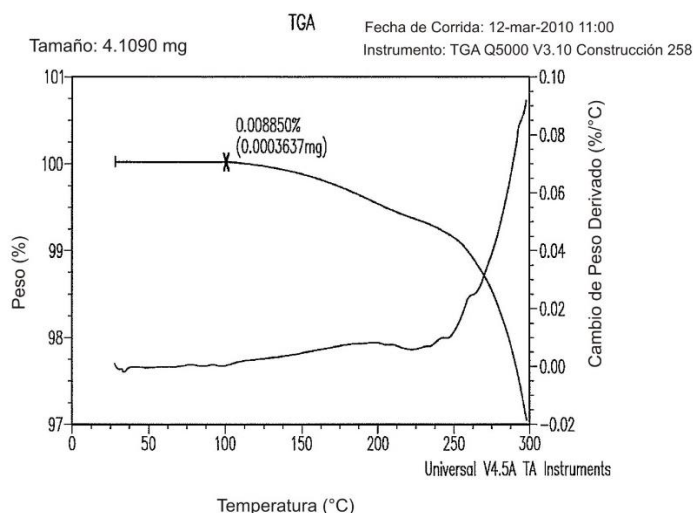


FIGURA 3

Además, en la figura 4, en el termograma de DSC se observa que no hubo un evento térmico notable para la forma cristalina A hasta la temperatura aproximada de 270°C.

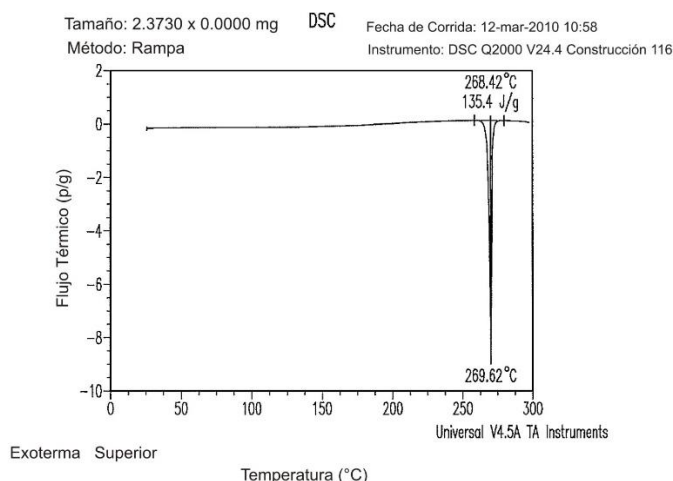


FIGURA 4

En la figura 5, además se demuestra que la forma A del compuesto 1 no es higroscópica, pues como se evidencia, no muestra más de alrededor de 2% p/p, no más de alrededor de 1% p/p, no más de alrededor de 0.6% p/p, no más de alrededor de 0.5% p/p de ganancia en peso en respuesta a un incremento en humedad de alrededor de 0% a alrededor de 95% de humedad relativa a alrededor de 25°C.

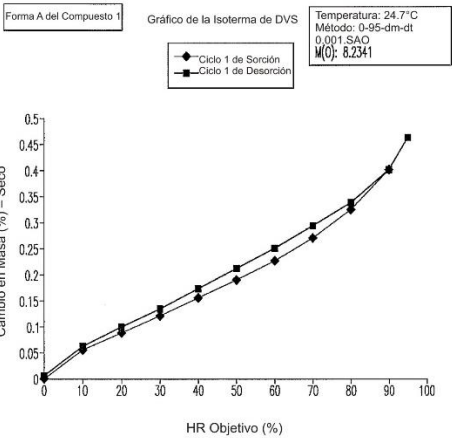


FIGURA 5

- ii. Como se observa en la figura 8, el termograma TGA de la forma cristalina B, la forma sólida reivindicada es estable bajo diferentes condiciones térmicas, mostrando bajos niveles de descomposición. Específicamente muestra menos de alrededor de 10% de pérdida de peso entre alrededor de 25°C a alrededor de 100°C, probando así los efectos inesperados y sorprendentes de la presente invención.

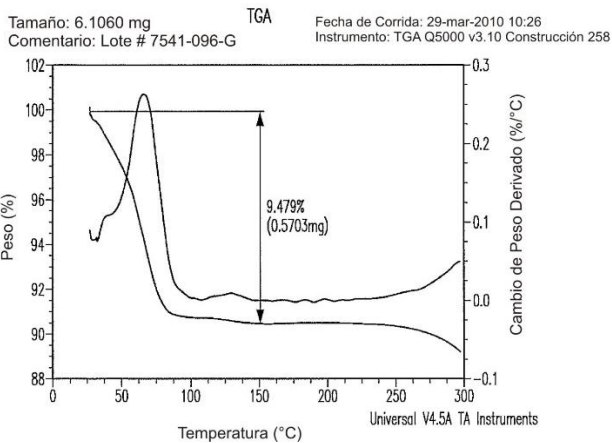


FIGURA 8

;

Además, en la figura 9, en el termograma de DSC se observa que no hubo un evento térmico notable para la forma cristalina B hasta la temperatura aproximada de 265 - 268°C.

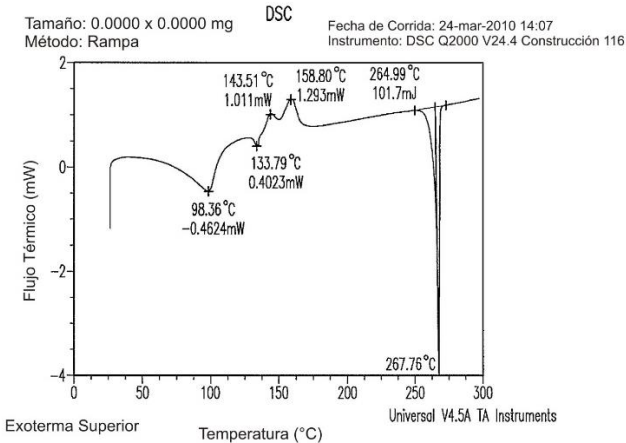


FIGURA 9

*De igual manera, en la presente solicitud, se presentan los termogramas e isothermas de las demás formas cristalinas C – E.

Estos ensayos son una prueba de que las formas cristalinas reivindicadas presentan un efecto inesperado (mayor estabilidad), en especial, como se demuestra, la forma cristalina A, que como bien indica el examinador es la forma cristalina más estable entre las presentadas. Por lo que sí resulta posible afirmar que la identificación de estas formas cristalinas involucra actividad inventiva, pues a pesar de que la molécula (amorfa) ya era conocida con anterioridad, la presente solicitud incluye pruebas de estabilidad, entre ellas termogramas de las formas cristalinas encontradas, que permiten señalar los efectos técnicos inesperados mencionados anteriormente y, además que, contrario a la conclusión de su despacho, permite comprobar que esta solicitud no hace una simple comparación de las formas cristalinas reclamadas, sino que en vista del arte previo se pueden identificar las ventajas técnicas de la presente invención, lo que resulta en una prueba más del nivel inventivo de ésta.

Estos ensayos además demuestran que, claramente, las formas sólidas reclamadas de las sales específicas del compuesto 1 son térmicamente más estables que el compuesto 1 enseñado en D1, efecto que resulta inesperado, ya que no habría podido ser predicho a partir de éste. Por lo tanto, y contrario a lo que indica su despacho, las formas cristalinas específicas definidas en las reivindicaciones de la presente solicitud no habrían podido ser derivadas mediante actividades rutinarias. En este sentido, esta solicitud también enseña que el compuesto 1 es útil como ingrediente farmacéutico activo (párrafo [0010]), cuya ventaja es que son ideales para la formulación de formas farmacéuticas con propiedades fisicoquímicas mejoradas. Como es ampliamente conocido, la estabilidad y la no higroscopicidad de un ingrediente farmacéutico activo son cruciales en la etapa de formulación y en el efecto que puedan causar tras su administración; por ejemplo, la descomposición o cambio en la composición de un ingrediente farmacéutico activo puede producir toxicidad, efecto que es indeseable, lo que también nos permite concluir que las formas cristalinas superan todas estas dificultades debido a su elevada estabilidad. Por esto, el versado en la materia sabría que estas propiedades de las formas sólidas cristalinas reclamadas proveen ventajas técnicas cruciales sobre las formas sólidas de D1.

Con respecto a D2, el examinador no indicó ninguna razón por la cual un versado en la materia haría las modificaciones al arte previo D1, necesarias para llegar a las formas sólidas cristalinas recitadas en las reivindicaciones de la presente solicitud. Por esto, respetuosamente me permito disentir de la intención de su despacho de utilizar las enseñanzas del documento D2 sobre el polimorfismo en el compuesto revelado documento D1 para llegar a las posibles formas sólidas cristalinas aquí reveladas. En este sentido, se están utilizando enseñanzas generales sobre polimorfismo que no se están demostrando específicamente para el presente caso. Reiteramos que todas las invenciones en todos los campos de la ciencia parten de los conocimientos generales existentes y de la amplia literatura que existe al respecto en cada campo técnico.

Sin embargo, la simple existencia de enseñanzas o literatura en un campo técnico particular NO es suficiente para desvirtuar el nivel inventivo de una invención. Para el caso de patentes, el estudio de nivel inventivo debe ir más allá de la expresión general y la suposición de falta de nivel inventivo con base en éstas y fundamentarse preferiblemente en el método problema-solución, el cual establece que, si una reivindicación resuelve un problema técnico no resuelto previamente mediante elementos técnicos no obvios, entonces dicha reivindicación es inventiva. Este es exactamente el caso de la presente invención, ya que se refiere a las formas cristalinas de un compuesto que le otorgan mejores propiedades fisicoquímicas en comparación con el compuesto amorfo.

En este mismo sentido, no hay indicaciones en el documento D1 ni el documento D2, que pudieran inducir a la persona del oficio normalmente versada en la materia, enfrentada al problema técnico, a obtener una forma física alternativa del compuesto 1 para lograr un polimorfo tal como el aquí reivindicado, lo que nos da a entender que la invención de la presente solicitud no es obvia, porque no hay algún conocimiento en el estado de la técnica que pudiera conducirla al polimorfo reivindicado y en consecuencia, el polimorfo tiene nivel inventivo. Incluso, no hay indicaciones en el estado de la técnica que indiquen que las propiedades mejoradas presentadas anteriormente para los polimorfos del compuesto 1 son predecibles, lo que indica que nuestra invención no es obvia, porque existe un esfuerzo inventivo para llegar a ellos.

De acuerdo a esto, me permito expresar nuestro desacuerdo en cuanto a la afirmación de su despacho de que un versado en la materia encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo revelados en el documento D2 sobre el compuesto 1 divulgado en D1 para llegar al objeto reivindicado en la presente solicitud, porque, además de lo expresado anteriormente, su despacho no da una explicación clara de cómo o cuáles enseñanzas específicas de D2 inducen a un versado en la materia a llegar a las formas cristalinas aquí reclamadas. De esta manera, no basta con que el examinador presente documentos que contengan información general acerca de la materia, sino que debe indicar cómo las divulgaciones de estos documentos inducen a la persona del oficio normalmente versada en la materia a obtener los polimorfos sin que hubiera requerido investigación alguna. Lo cual, es una evidencia más de que, a pesar de que el documento D2 hable en general del polimorfismo, éste no enseña la manera específica de llegar a los polimorfos de la presente solicitud, tampoco da un indicio de cómo obtenerlos y mucho menos indica específicamente que el resultado de la obtención de éstos otorgará ventajas sobre el compuesto amorfo. Por tanto, estos documentos no son suficientes para objetar la presente invención por falta de nivel inventivo.

Además, contrario a lo que indica el examinador, una persona del oficio normalmente versada en la materia no encontraría la motivación suficiente para establecer la existencia de las formas cristalinas aquí reveladas a partir de las enseñanzas de D2, pues como hemos argumentado anteriormente, a pesar del conocimiento general sobre el polimorfismo, no es posible predecir si una forma cristalina en específico puede presentar diferentes arreglos cristalinos, este es un desafío actual en el campo de

estudio, por lo que no resulta fácil simplemente conociendo un compuesto amorfo, con base en los métodos y conocimientos revelados en D2, sugerir qué tipo de compuestos cristalinos puede formar o cómo obtenerlos con plena seguridad.

Finalmente, basados en los argumentos anteriores, es importante resaltar la falta de predictibilidad en el campo de la producción de formas cristalinas y la necesidad de cierto nivel investigativo e inventivo para su obtención. Por tanto, un versado en la materia, no tendría una esperanza de éxito razonable con respecto a la preparación de las formas cristalinas de la presente solicitud basado en las enseñanzas de los documentos D1 y D2, pues a pesar de que el documento D1 presente el compuesto 1 en su forma amorfa, el documento D2 de ninguna manera enseña la manera precisa para obtener las formas cristalinas aquí reclamadas. En este sentido, los documentos D1 y D2, solos o en combinación, no enseñan o sugieren cada elemento de las reivindicaciones de la presente solicitud, tal como se recitan las formas sólidas cristalinas caracterizadas por los picos DRXP, por lo tanto, estos documentos no hacen que la invención sea obvia.

En conclusión, los documentos D1 y D2 de ninguna manera sugieren o revelan la materia aquí presentada de manera específica y mucho menos las ventajas sorprendentes e inesperadas que se presentan en esta solicitud. Esto, sumado a la falta predictibilidad de las formas cristalinas reclamadas y sus ventajas técnicas cruciales en el ámbito farmacéutico, resulta en la evidencia de que la presente invención posee nivel inventivo respecto a las enseñanzas de los documentos D1 y D2.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicito el retiro de las objeciones de la presente solicitud y la concesión del privilegio solicitado, ya que en opinión del solicitante cumple con todos los requisitos establecidos en la Decisión 486.

Anexos

Nuevo pliego reivindicatorio.

Atentamente,

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

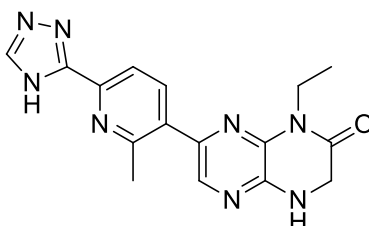
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

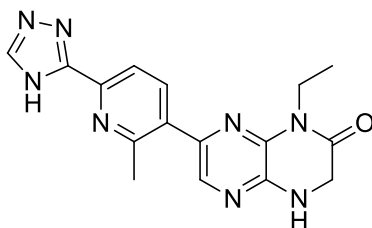
1. Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



Compuesto 1

que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 8.0, 9.8, 12.0, 15.9, 17.4, 17.9, 21.9, 22.3, 25.2 y 27.1 °2θ.

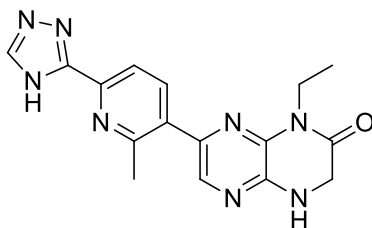
2. Una composición farmacéutica que comprende la forma de cristal de la reivindicación 1, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.
3. La forma de cristal de la reivindicación 1 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un endoterma con un máximo en aproximadamente 269.6° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
4. La forma de cristal de la reivindicación 1 que es sustancialmente pura.
5. Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



Compuesto 1

que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 4.9, 7.5, 8.6, 10.4, 11.7, 12.1, 12.7, 17.9, 24.5 y 25.5 °2θ.

6. La forma de cristal de la reivindicación 5 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un endoterma con un máximo en aproximadamente 267.8° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
7. La forma de cristal de la reivindicación 5 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un exoterma con un máximo en aproximadamente 158.8° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
8. La forma de cristal de la reivindicación 5 que es sustancialmente pura.
9. Una composición farmacéutica que comprende la forma de cristal de la reivindicación 5, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.
10. Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:

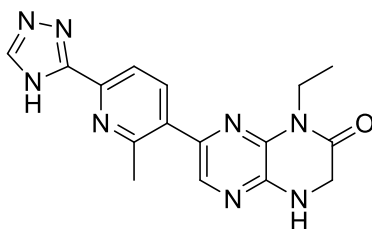


Compuesto 1

que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 5.9, 7.4, 9.3, 11.7, 12.2, 17.3, 19.9, 23.7, 24.0 y 28.3 °2θ.

11. La forma de cristal de la reivindicación 10 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un endoterma con un máximo en aproximadamente 270.3° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
12. La forma de cristal de la reivindicación 10 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un exoterma con un máximo en aproximadamente 135.9° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.

13. La forma de cristal de la reivindicación 10 que es sustancialmente pura.
14. Una composición farmacéutica que comprende la forma de cristal de la reivindicación 10, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.
15. Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:

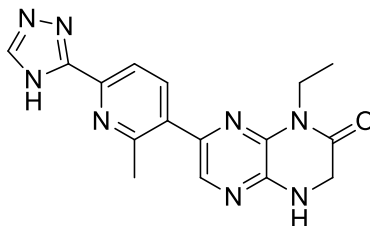


Compuesto 1

que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 6.5, 10.7, 11.0, 14.0, 14.1, 18.2, 19.6, 20.2, 21.9 y 23.4 °2θ.

16. La forma de cristal de la reivindicación 15 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un endoterma con un máximo en aproximadamente 269.0° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
17. La forma de cristal de la reivindicación 15 que es sustancialmente pura.
18. Una composición farmacéutica que comprende la forma de cristal de la reivindicación 15, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.

19. Una forma de cristal del Compuesto 1, o un tautómero del mismo:



Compuesto 1

que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende picos en aproximadamente 3.5, 7.0, 9.3, 10.5, 12.7, 15.3, 18.6, 19.6, 21.5 y 23.2 °2θ.

20. La forma de cristal de la reivindicación 19 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un endoterma con un máximo en aproximadamente 269.7° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
21. La forma de cristal de la reivindicación 19 que tiene un termograma de calorimetría de escaneo diferencial que comprende un exoterma con un máximo en aproximadamente 180.4° C cuando se calienta desde aproximadamente 25° C hasta aproximadamente 300° C.
22. La forma de cristal de la reivindicación 19 que es sustancialmente pura.
23. Una composición farmacéutica que comprende la forma de cristal de la reivindicación 19, y uno o más excipientes o portadores farmacéuticamente aceptables, cada uno independientemente seleccionado de carboximetil celulosa, celulosa, lactosa, estearato de magnesio, almidón, y ácido esteárico.