

Señor
DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E. S. D.

REF: Expediente No. **NC2017/0001884**, solicitud de patente de invención a favor de **KARYOPHARM THERAPEUTICS INC.** Título: **POLIMORFOS DE SELINEXOR.**

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. 986 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 14 de marzo de 2019.

1. Reivindicaciones

Inicialmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio ha sido modificado con el propósito de definir de manera más clara y precisa la materia de la presente invención, de acuerdo con las observaciones realizadas por la examinadora. En este sentido, con el actual memorial se presenta un conjunto de 27 reivindicaciones claras y concisas, como se explica a continuación.

Respecto al término “aproximadamente”, me permito señalar que este ha sido eliminado de las anteriores reivindicaciones 14 – 17 y 21 – 25 (ahora nuevas reivindicaciones 13 – 16 y 20 – 24), de forma que dichas reivindicaciones son claras y precisas y permiten distinguir la invención del estado de la técnica.

Ahora bien, en cuanto a las anteriores reivindicaciones 24 y 25 (ahora nuevas reivindicaciones 23 y 24), me permito señalar que la examinadora falla en apreciar los rangos de temperaturas citados, puesto que cada rango mencionado tiene un alcance totalmente diferente. De hecho, las nuevas reivindicaciones 15 y 16 difieren en al menos el orden de las subetapas de “enfriado” y “adición de agua” mencionada en las respectivas etapas (c) de dichas reivindicaciones. Adicionalmente, las anteriores reivindicaciones 16 y 17 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) son diferentes de la anterior reivindicación 26 (nueva reivindicación 25), puesto que, esta última define tres etapas alternativas: “calentamiento” o “maduración” o “secado” aplicadas solas o en cualquier combinación, acompañado de la etapa de “aislamiento” al material de inicio. En contraste, las anteriores reivindicaciones 16 y 17 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) definen procesos que requieren que todas las etapas mencionadas se apliquen al material de inicio.

En este sentido, una persona normalmente versada en la materia entendería que el rango de calentamiento se aplica a un primer material (o suspensión) mientras que el enfriamiento se aplica a un segundo producto (denominado segunda suspensión o solución); por lo que no existe solapamiento de temperaturas en este caso.

No obstante, aun si existiera alguna duda acerca de un posible solapamiento en las temperaturas definidas en las nuevas reivindicaciones, una persona normalmente versada en la materia entendería que, en la práctica, no existiría ningún solapamiento de temperaturas de calentamiento y enfriamiento; puesto que, por ejemplo, si se calentara la primera suspensión a una temperatura de 35°C (límite inferior definido en la nueva reivindicación 23), el enfriamiento de la segunda suspensión o solución se realizaría por debajo de dicha temperatura (de acuerdo con la nueva reivindicación 24). Es decir que, los rangos mencionados en las anteriores reivindicaciones 24 y 25 se refieren a diferentes bases de trabajo y no corresponden a temperaturas de la misma solución, contrario a la sugerencia del examinador. Adicionalmente, el término “calentar” al final de la temperatura debería ser por debajo de la temperatura de inicio; asimismo, cuando un cuerpo se enfría, está implícito que la temperatura final es más baja que la temperatura de inicio. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia entendería que el “enfriamiento” en la etapa (c) reducirá la temperatura de la “segunda suspensión” empezando por la temperatura a la cual “la suspensión” se “calentó” en la etapa (b). razón por la cual dichas reivindicaciones son completamente claras para una persona experta en el campo.

Adicionalmente, en cuanto a la objeción sobre los términos “más del 20%”, “sistema de disolventes”, “por debajo de” y “cualquier combinación de lo anterior” es completamente claro en el contexto de las presentes reivindicaciones. De hecho, los términos “mayor que” y “debajo de” son claros para una persona normalmente versada en la materia, puesto que proporcionan el límite inferior para la fracción de acetonitrilo en un solvente y un límite superior para la temperatura a la cual se induce la formación de la forma D.

La anterior reivindicación 26 fue modificada de manera que ahora menciona “cualquier combinación de las etapas anteriores” y para eliminar el término “sistema”.

Teniendo en cuenta lo anterior, es evidente que las anteriores reivindicaciones 18 – 25 son completamente claras también.

Por otra parte, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 16, 17 y 26, puesto que dichas reivindicaciones son completamente claras. Como se mencionó anteriormente, las nuevas reivindicaciones 15 y 16 difieren en al menos el orden de las subetapas de “enfriado” y “adición de agua” mencionada en las respectivas etapas (c) de dichas reivindicaciones. Adicionalmente, las anteriores reivindicaciones 16 y 17 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) son diferentes de la anterior reivindicación 26 (nueva reivindicación 25), puesto que, esta última define tres etapas alternativas: “calentamiento” o “maduración” o “secado” aplicadas solas o en cualquier combinación, acompañado de la etapa de “aislamiento” al material de inicio.

En contraste, las anteriores reivindicaciones 16 y 17 (nuevas reivindicaciones 15 y 16) definen procesos que requieren que todas las etapas mencionadas se apliquen al material de inicio.

Además, de acuerdo con el **INSTRUCTIVO PARA EL EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES Y MODELO DE UTILIDAD** de su Despacho: “La solicitud puede contener más de una reivindicación independiente, de producto o de proceso, aunque la mayor parte de las veces es más claro si hay una sola reivindicación independiente de producto y una sola reivindicación independiente de proceso.” (sección 2.6.4.1); en este sentido, si bien, en algunos casos es más claro el uso de una única reivindicación independiente de proceso, no es mandatorio el uso de solo una reivindicación independiente.

Además de lo anterior, consideramos que no existe ninguna forma práctica de combinar la materia de dichas reivindicaciones en una única reivindicación independiente, como esperaríamos la examinadora.

Por lo anterior, consideramos que las reivindicaciones independientes 15, 16 y 25 que tratan de métodos para obtener la forma cristalina A son completamente claros, concisos y definen de manera precisa la materia relacionada con los métodos hallados de manera novedosa e inventiva en esta solicitud.

Teniendo en cuenta los anteriores argumentos, de manera respetuosa solicito que se retiren todas y cada una de las objeciones relacionadas con la claridad y precisión de la materia aquí reclamada, puesto que esta solicitud cumple a cabalidad con los requerimientos del artículo 30 de la Decisión 486.

2. Nivel inventivo

De manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre el nivel inventivo de la presente invención, puesto que, contrario a las afirmaciones del Examinador, las formas cristalinas aquí reclamadas no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 o D1 y D3, como se explica a continuación.

En primera medida, es importante destacar que el documento D1 no enseña ni sugiere ninguna forma cristalina del compuesto I-3 (o compuesto de fórmula 1 en la presente invención); razón por la que el documento D1 no desvirtúa el nivel inventivo de la presente invención.

Ahora bien, en cuanto a la presente solicitud, me permito señalar que, en varias modalidades, la invención reclamada se define mediante las siguientes reivindicaciones:

- La reivindicación 1 se dirige a una composición que comprende partículas de la forma cristalina A que tiene una distribución de tamaño unimodal.
- La reivindicación 11 se dirige a un solvato de acetonitrilo de la forma cristalina D.
- Las anteriores reivindicaciones 16, 17 y 26 se dirigen cada una a un método de preparación de la forma cristalina A empezando a partir del solvato de acetonitrilo de la Forma cristalina D.
- La anterior reivindicación 27 se dirige a un método para preparar un solvato de acetonitrilo de la forma cristalina D.

En consideración de lo anterior, con respecto a la reivindicación 1, *“las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula unimodal, caracterizada por una $d(0.9)$ de 100 micrones o menos”*; dicha característica no habría podido predecirse a partir de las enseñanzas de los documentos D1 – D3 solos o en cualquier combinación. Parece ser que la examinadora omite dicha característica relevante para la presente invención, ignorando que una composición en la cual las partículas de la Forma A tienen una distribución de tamaño unimodal es más ventajosa en aplicaciones farmacéuticas porque la distribución unimodal de tamaños de partícula se traduce en biodisponibilidad homogénea del ingrediente activo dentro de una dosis oral liberada en una forma sólida sin la necesidad de procesamiento adicional (por ejemplo, tamizaje).

Adicionalmente, con respecto a las anteriores reivindicaciones 1 y 11, las formas A y D cada una posee propiedades inesperadas que no podrían haberse predicho con base en la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 – D3: **la forma A es la forma más estable**, mientras que **la forma D puede prepararse con una inesperada alta pureza**. En este sentido, una persona normalmente versada en la materia reconocería que la forma cristalina de un sólido siempre es más estable que una forma amorfa. La estabilidad incrementada de la forma cristalina es benéfica especialmente en aplicaciones farmacéuticas, en donde la inestabilidad potencial en canales alimentarios o en corrientes sanguíneas puede tener un efecto negativo en la disponibilidad del ingrediente farmacéutico activo. Por lo tanto, las formas cristalinas que tienen una alta estabilidad termodinámica son especialmente deseables. Sin embargo, basados solamente en la estructura química (Documento D1), incluso en combinación con el conocimiento general de los documentos D2 y D3, **es imposible** predecir cuál forma cristalina será la más estable.

La invención definida en la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes están basadas en el descubrimiento de que la forma cristalina A de selinexor (compuesto de fórmula estructural (I)) es la forma más estable de las cuatro formas cristalinas evaluadas. De hecho, la descripción de la presente solicitud incluye experimentos de las suspensiones competitivas (página 87 de la solicitud PCT). Estos experimentos, en los cuales una mezcla de las formas A y C sembradas con la forma B convertida en la forma A, demostró que de las tres formas A, B y C, la forma A es la más estable. Por lo tanto, de manera sorprendente la forma A es de manera ventajosa más estable que la forma amorfa o las formas B o C.

Al respecto, también me permito señalar que el INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho enseña que: “Si el polimorfo reivindicado es consecuencia obvia del establecer condiciones experimentales de rutina o si su estructura polimórfica es una alternativa que podía haber sido predicha confiablemente mediante modelos computacionales, en tal caso no se considera inventivo.”. De acuerdo con estas enseñanzas, un versado en la materia entendería que, si bien los métodos para obtener polimorfos son procedimientos de rutina, la selección de la estructura sólida amorfa para evaluar la presencia de polimorfos no es obvia, por lo que en general, **las condiciones experimentales para obtener dicho polimorfo NO son obvias, puesto que llegar a métodos de purificación y obtención de estructuras cristalinas no es obvio**.

En vista de lo anterior, la invención definida por la reivindicación 1 y sus reivindicaciones dependientes es inventiva en vista de los documentos D1 – D3.

Ahora bien, en cuanto a la materia de la anterior reivindicación 11, tal como fue modificada, me permito señalar que esta está definida en el descubrimiento de que un solvato de acetonitrilo de la forma D de selinexor puede obtenerse con una alta pureza excepcional de aproximadamente el 100% (párrafo [0020]). La pureza excepcional del acetonitrilo de la forma D se demostró de manera experimental en el ejemplo 5, párrafo [0285]. (Ver específicamente la pureza del Lot. No. PC-14-008).

Además, de acuerdo al INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTES DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, “*si la invención tiene nivel inventivo, significa que tiene una ó más características que implican un avance técnico, comparado con el conocimiento existente*”, lo que indica que, dado que los polimorfos que aquí se divulgan presentan una o más características fisicoquímicas que implican un avance técnico en la preparación y estabilidad de composiciones farmacéuticas del compuesto de fórmula I, compuesto del que no se conocían todas sus estructuras cristalinas ni se sabía que las presentes estructuras polimórficas A y D fueran a presentar un mejor perfil en sus propiedades físicas.

Durante la producción de los experimentos del proceso de validación, se encontraron los siguientes datos de pureza del lote de la Forma D:

Resultados analíticos del producto aislado (“Atributos de calidad críticos”)

Test	Criterios de aceptación	Lote No. 21004141	Lote No. 21004146	Lote No. 21004149
Apariencia del producto	Polvo o sólido blanco a blanquecino	Sólido blanquecino	Sólido blanquecino	Sólido blanquecino
Identificación mediante UPLC	Igual que la referencia (RRT 1.00±0.02)	Conforme	Conforme	Conforme
Identificación mediante UV	Igual que la referencia	Conforme	Conforme	Conforme
Sustancias relacionadas mediante UPLC	Pureza total NLT 98.0% a/a NMT 0.25% a/a para cualquier impureza única	100.0 ND	99.9 KPT 453; 0.06	100.0 ND
Sustancias relacionadas – KPT-548 mediante HPLC	KPT-548 NMT 0.20% a/a	ND	ND	ND

Como se puede apreciar en los resultados mostrados en el cuadro anterior, la pureza cercana al 100% de la forma D se traduce en una pureza cercana al 100% de la forma A, que se obtiene a partir de la forma D mediante recristalización. Por comparación, cuanto la forma A de selinexor se obtuvo directamente mediante cristalización a partir de acetato de etilo (antes que mediante la recristalización a partir de solvato de acetinotrilo de la forma D), la pureza fue solamente del 94%.

Teniendo en cuenta esto, es evidente que la examinadora realizó un examen en retrospectiva, el cual está prohibido de acuerdo con los lineamientos del INSTRUCTIVO PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho, teniendo en cuenta que desvirtúa las características anteriormente nombradas, es decir, que las formas polimórficas A y D, las composiciones y los métodos de obtenerlas son ventajosos y presentan mejores características fisicoquímicas en comparación con otros polimorfos y la forma amorfa.

Por el contrario, la examinadora considera que dichas características resultarían obvias a partir de la combinación de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 e incluso de los documentos D1 y D3, cuando dichos documentos ni siquiera revelan o sugieren estas características o la posible formación de polimorfos de selinexor, como se ha explicado a lo largo del presente memorial.

Con base en los anteriores argumentos, es evidente que las anteriores reivindicaciones 1, 11 y 26 (ahora nuevas reivindicaciones 1, 11 y 25), así como las reivindicaciones dependientes son inventivas en vista de las enseñanzas de los documentos D1, D2 y D3 solos o en combinación

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.

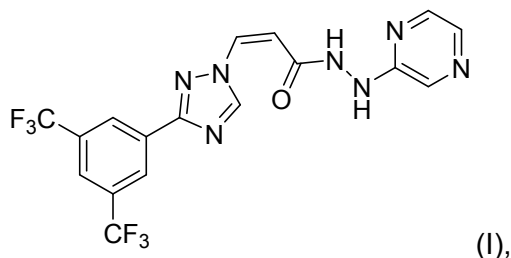
Atentamente,

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

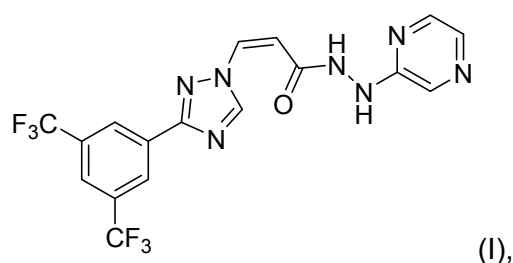
1. Una composición, que comprende partículas de una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2° ; y

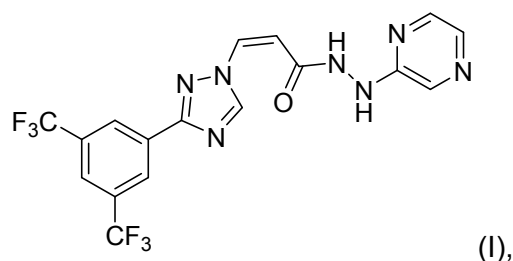
las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

2. La composición de la reivindicación 1, donde la distribución de tamaños de partícula unimodal se caracteriza por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 1A.
4. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde la forma cristalina se caracteriza además por un termograma de calorimetría diferencial de barrido que comprende un pico endotérmico a 179°C .
5. Las composiciones de la reivindicación 1, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.9)$ de 10 micras a 70 micras.
6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.5)$ de 10 micras a 35 micras.
7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por un $d(0.1)$ de 5 micras a 15 micras.
8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.1)$ de 2 a 10.
9. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, donde las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación $d(0.9):d(0.5)$ de 1.5 a 4.5.
10. Una composición farmacéutica, que comprende una composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y un portador farmacéuticamente aceptable.
11. Una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina es un solvato de acetonitrilo de la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 9.7° , 10.9° , 11.1° , 13.1° , 18.3° , 19.2° , 19.5° , 20.4° , 20.6° , 21.9° , 22.3° , 22.5° , 24.4° , 26.8° , 28.9° , 29.3° , 29.5° y 31.9° .

12. La forma cristalina de la reivindicación 11, caracterizada por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente acorde con el representado en la FIG. 2A.
13. La forma cristalina de la reivindicación 11 o 12, donde el solvato comprende de 0.5 a 1.5 equivalentes molares de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.
14. La forma cristalina de la reivindicación 13, donde el solvato comprende un equivalente molar de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.
15. Un método para preparar una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



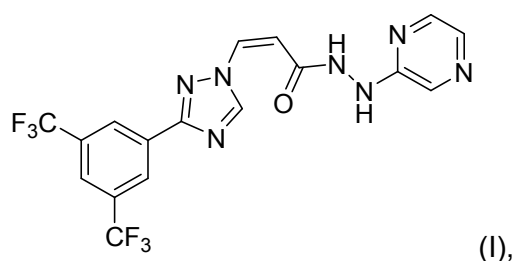
donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

- (a) suspender la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ;
- (b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;
- (c) enfriar la segunda suspensión densa o la solución y añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y
- (d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I.

16. Un método para preparar una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

donde el método comprende:

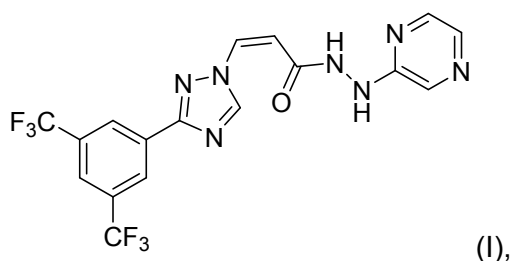
- (a) suspender la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una suspensión densa, donde la Forma cristalina D se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ;
- (b) calentar la suspensión densa hasta una temperatura inferior o igual a 70°C para formar una segunda suspensión densa o una solución;
- (c) añadir agua a la segunda suspensión densa o la solución y enfriar la segunda suspensión densa o la solución, para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I; y
- (d) aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I.

17. El método de la reivindicación 15 o 16, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.
18. El método de la reivindicación 15 o 16, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.
19. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 18, donde la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I se suspende en una mezcla de isopropanol y agua en el paso (a).
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 18, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de 0.1 a 4.
21. El método de la reivindicación 20, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de a1.
22. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 21, donde la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I se suspende en una cantidad de isopropanol

o mezcla de isopropanol y agua de 5 a 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.

23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 22, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de 35 °C a 70 °C.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 15 – 23, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de 0 °C a 55 °C.
25. Un método para preparar una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4°, 19.9°, 21.3° y 22.0°,

donde el método comprende:

calentar la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

madurar la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes e inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

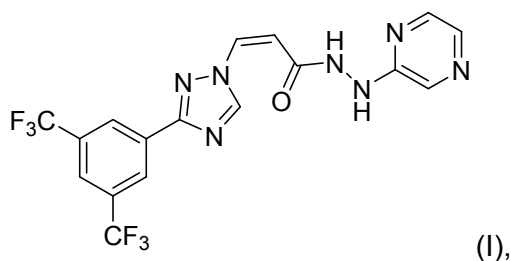
secar la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

cualquier combinación de las etapas anteriores; y que además incluye la etapa de

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

para preparar de este modo la Forma cristalina A del compuesto de Fórmula estructural I.

26. Un método para preparar una forma cristalina de un compuesto representado por la Fórmula estructural I:



donde la forma cristalina es un solvato de acetonitrilo de la Forma D y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 3.7° , 7.3° , 10.9° , 18.3° y 21.9° ,

donde el método comprende:

disolver el compuesto de Fórmula estructural I en un disolvente que comprende más del 20% en volumen de acetonitrilo;

inducir la formación de partículas sólidas de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I en donde la temperatura en el sistema solvente está por debajo de 50°C ; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina D,

para preparar de este modo el solvato de acetonitrilo de la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.

27. El método de la reivindicación 26, donde el hecho de inducir la formación de partículas sólidas del solvato de acetonitrilo de la Forma cristalina D comprende enfriar la solución formada disolviendo el compuesto de Fórmula estructural I en un sistema de disolventes que comprende acetonitrilo.