

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. 10350 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de agosto de 2018.

1. Reivindicaciones

i) Inicialmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio fue modificado, de manera que las anteriores reivindicaciones 5 – 7, 9, 10 12 – 15, 17 – 21, 23 – 26, 28, 33, 36, 37, 46, 47, 49, 50, 52 – 57, 59 – 65, 69 – 71 y 73 – 80 fueron canceladas.

Ahora bien, respecto a la objeción relacionada con la redundancia de la expresión “*una forma cristalina única*”, es pertinente indicar que, siguiendo la amable sugerencia de la Examinadora, el término “*única*” fue eliminado de dicha expresión, de manera que esta es completamente clara y define de manera lógica dicha forma cristalina. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción correspondiente.

ii) Por otra parte, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 1 – 29 (ahora reivindicaciones 1 – 10), puesto que estas son completamente claras y definen de manera adecuada la distribución de tamaños de partícula de la forma cristalina allí definida. Además, no se entiende la conclusión dada por la Examinadora relacionada con que los datos presentados son erráticos, puesto que no se presenta ningún argumento que compruebe que son datos erróneos o anormales. En este sentido, es pertinente señalar que, tal como la Examinadora puede apreciar, la distribución del tamaño de partícula en una muestra puede ser descrita mediante percentiles “ $d(x)$ ” y el tamaño “ y ”. Por lo tanto, para cualquier distribución de tamaño de partículas específico en una muestra, una afirmación de que “ $d(x)=y$ ” en donde $x \leq 1$, significa que la fracción x de las partículas tiene el tamaño que es menor que o igual que y . Además, es importante señalar que, comúnmente, los percentiles usuales son el percentil 90 “ $d(0.9)$ ”, la mediana “ $d(0.5)$ ” y el percentil 10 “ $d(0.1)$ ”.

Adicionalmente, la Examinadora puede observar que en la sección experimental de la presente solicitud, por ejemplo, en la tabla 4 (descripción, página 161), diferentes muestras (lotes) de la composición reclamada pueden tener diferentes valores de $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$.

Tabla 4. Información sobre las muestras y análisis del tamaño de partícula de Selinexor utilizando las condiciones del método revisadas.

Lote N.º	d10 (µm) ^a	d50 (µm) ^b	d90 (µm) ^c	D[4,3] Media ponderada en volumen	N.º de FIG. correspondiente
1305365	4.905	14.268	75.098	34.740	FIG. 5A y FIG. 5B
1341-AK-109-2	2.815	10.423	89.782	32.779	FIG. 5C y FIG. 5D
PC-14-005	6.363	18.345	86.906	36.720	FIG. 5E y FIG. 5F
1339-BS-142-1	4.978	11.969	28.331	16.614	FIG. 5G y FIG. 5H
1339-BS-142-2	6.088	14.468	33.936	20.889	FIG. 5I y FIG. 5J
PC-14-008	7.658	18.290	42.616	22.451	FIG. 5K y FIG. 5L
PC-14-009	9.665	24.406	68.445	32.557	FIG. 5M y FIG. 5N
1405463	12.062	27.653	64.876	33.740	FIG. 5O y FIG. 5P

^a un 10% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

^b un 50% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

^c un 90% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado

De acuerdo con lo anterior, es evidente que en la reivindicación 1 se definió un tipo de composiciones en relación con la distribución de su tamaño de partícula. Cada especie del tipo reclamado es una composición que comprende partículas que tiene una distribución de tamaño específica, definida por su percentil 90. Los valores de d(0.9) de las especies definidas en la reivindicación 1, están dentro del rango de 100 micrones o menos. Además, la reivindicación 11 (nueva reivindicación 6) menciona que d(0.5) es de 10 a 35 micras, esto significa que dicha reivindicación define un subtipo de composición de aquella definida en la reivindicación 1. Es decir, la mediana de las partículas en cada especie definida por la reivindicación 11 cae dentro del rango de 10-35 micras.

De forma similar, la reivindicación 22 (nueva reivindicación 8) menciona que las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación d(0.9):d(0.1) de 2 a 10, lo cual corresponde a un subtipo de composición de aquella definida en la reivindicación 1. Es decir, el valor del parámetro “d(0.9):d(0.1)”, que se relaciona con la amplitud de la curva de campana correspondiente a la función de distribución, está en el rango de 2 – 10 para cada especie dentro del subgénero de la reivindicación 11. En conclusión, es evidente que las reivindicaciones tal como aquí se presentan son claras y se encuentran debidamente definidas por un rango concreto de distribución de tamaño de partícula. Por lo tanto, de manera respetuosa me permito solicitar que se retire la objeción relacionada con la definición de la distribución de tamaño de partícula.

iii) Por otra parte, me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 38 – 65 fueron modificadas, de manera que las reivindicaciones 46, 47, 49, 50, 52 – 57, 59 – 65 se cancelaron del Capítulo Reivindicatorio y se restringió el método para preparar una forma cristalina de un compuesto específico a un método en el que se

menciona la obtención de las formas A y/o D de la que trata la invención reclamada en el presente pliego reivindicatorio. Adicionalmente, se mejoró la concisión de estas al reducir el número de reivindicaciones relacionadas con dicho método. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se retire la objeción sobre esta materia objetada.

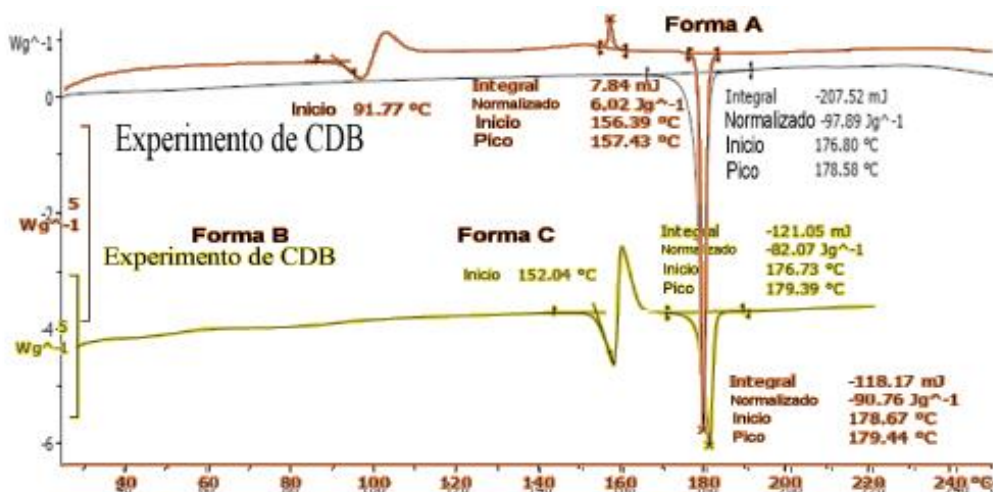
iv) Finalmente, respecto a la objeción sobre las reivindicaciones 30 – 37, es importante resaltar que las anteriores reivindicaciones 36 y 37 fueron canceladas del pliego reivindicatorio. No obstante, también es importante indicar que, de manera respetuosa disintimos de la objeción relacionada con las reivindicaciones 30 – 35, específicamente de que los picos XRPD y el espectro mencionado en las reivindicaciones 30 y 31 y anteriores 36 y 37 son indistinguibles al ser considerados muy similares. Esto porque en el Capítulo Reivindicatorio se define claramente cada forma cristalina mediante una secuencia de valores numéricos correspondientes a los picos XRPD en el que cada pico corresponde a una curva de distribución normal (Gaussiana) centrada alrededor del valor asignado y que tiene una amplitud media que corresponde al error experimental de ± 0.2 grados; dicha curva Gaussiana se obtiene para cada pico cuando se realiza una cantidad de medidas de XRPD estadísticamente significativa.

Además, es pertinente mencionar que, como bien sabría una persona normalmente versada en la materia, incluso dos curvas Gaussianas pueden tener intersecciones, porque, por ejemplo, sus valores centrales son cercanos; esto hace que la media de estas dos curvas no sea distinguible. Por ejemplo, una curva Gaussiana centrada en aproximadamente 10.9° no es lo mismo que una curva Gaussiana centrada en aproximadamente 11.2° . Así, incluso si ciertos picos en dos espectros fueran numéricamente cercanos, las dos formas cristalinas definidas por esos espectros serían indistinguibles después de un número de medidas estadísticamente significativas. Sin embargo, corresponden a dos formas cristalinas diferentes.

Adicionalmente, el espectro XRPD mencionado en las anteriores reivindicaciones 30, 31, 36 y 37 (ahora reivindicaciones 11 y 12) define la forma cristalina D mediante la referencia a un número significativo de picos, que corresponden al conjunto mínimo de características mediante las cuales se pueden definir las formas cristalinas en las reivindicaciones. En este sentido, incluso si algunos picos en diferentes espectros fueran cercanos, una persona normalmente versada en la materia no tendría posibilidad de confusión acerca de la existencia de estas formas cristalinas diferentes.

También, considero pertinente resaltar que las formas cristalinas polimórficas son distinguibles mediante sus perfiles de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y los análisis termogravimétricos. Dicha información se proporciona en la descripción de cada una de las cuatro formas, como sigue:

Figura 1. Termogramas Formas A, B, C y D de la presente invención



Como se observa en la anterior figura 1 (modificada a partir de las figuras 1B, 2B, 3B y 4B de la descripción de la presente solicitud), las formas A, B, C (en naranja) y D (en amarillo) poseen diferentes perfiles de CDB. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia sabría a partir de estos, además de sus picos en XPRD, que corresponden a diferentes formas cristalinas del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción correspondiente.

2. Unidad de invención

Teniendo en cuenta la sugerencia de la Examinadora, me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 73 – 80 fueron canceladas, de manera que la materia que aquí se reclama corresponde a las formas cristalinas del compuesto de fórmula I, es decir, al grupo inventivo 1 señalado en el Oficio No. 10350. En vista de esto, consideramos superada la objeción relacionada con la unidad de invención.

3. Nivel inventivo

Ahora bien, 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 de la Examinadora, las formas cristalinas aquí reclamadas no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 como se explica a continuación.

En primera medida, considero relevante señalar que, como se conoce ampliamente en el campo técnico de la presente solicitud, las formas cristalinas de un compuesto existente no son posibles de predecir, en consecuencia, existe la necesidad de cierto nivel investigativo e inventivo para su obtención. De hecho, también se conoce que la habilidad de una sustancia química de cristalizar en más de una forma cristalina tiene un “*impacto profundo en la vida útil, la solubilidad, las propiedades de la formulación y en las propiedades de procesamiento de un fármaco*”. Además, es imposible para una persona normalmente versada en la materia predecir que una nueva forma cristalina de un compuesto dado pudiera existir y, mucho menos, que dicha persona experta podría predecir sus propiedades particulares. Por lo tanto, las formas polimórficas de la presente invención no habrían podido ser derivadas del arte previo citado, puesto que dichos documentos **NO** enseñan las formas cristalinas aquí reclamadas.

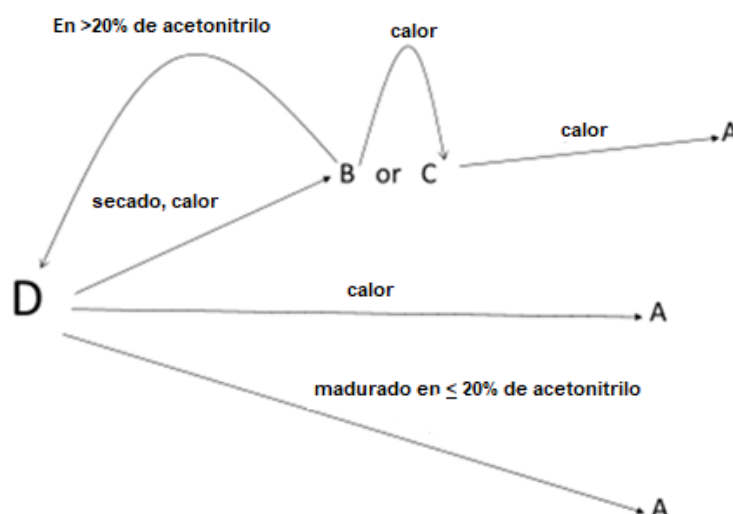
Además, considero importante señalar que la reivindicación independiente 1 se dirige a una composición que comprende partículas de una forma cristalina A del compuesto representado por la fórmula estructural I, en donde las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula unimodal, como se explicó anteriormente. Por otra parte, la reivindicación 11 se dirige a una forma cristalina D del compuesto representado por la fórmula estructural I y, el resto de las reivindicaciones se dirige a métodos de preparación de las composiciones de la materia de las reivindicaciones 1 y 11.

Teniendo en cuenta el párrafo anterior, me permito expresar nuestro desacuerdo con la conclusión de que no se puede determinar el efecto técnico de las formas cristalinas de la presente invención, puesto que a lo largo de la descripción se menciona que las formas cristalinas que aquí se reclaman exhiben características y propiedades ventajosas, lo que hace que sea inesperadamente adecuada para usos farmacéuticos, como se expresa a continuación.

La invención aquí reclamada se basa en el descubrimiento de cuatro formas cristalinas del compuesto de fórmula estructural I (es decir las formas A, B, C y D), de las cuales, particularmente las formas A y D son aquellas definidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial, y además son las que presentan **propiedades inesperadamente ventajosas en el campo farmacéutico**: la forma A es la forma cristalina más estable termodinámicamente y la forma D puede ser obtenida en el estado de “pureza excepcional”.

Así, como se mencionó anteriormente, la forma A es la forma más estable termodinámicamente. Concretamente, de acuerdo con los experimentos de suspensiones (página 87 de la solicitud PCT) se demuestra que la forma A es la más estable termodinámicamente entre las formas A, B y C. Además, debido a que la forma D es un solvato de acetonitrilo, se convierte a la forma A tras calentamiento y secado, como se describe en la descripción de la presente solicitud (páginas 83-85 en los estudios de polimorfismo, en particular los párrafos [0308] – [0310], solicitud PCT) y en la Figura 2 a continuación:

Figura 2. Conversión de la forma D de la presente solicitud



Adicionalmente, respecto a la forma D, cuando esta se prepara por métodos sintéticos, por ejemplo, en el ejemplo 6 (párrafos [0007] y [0020]), la composición resultante posee una pureza excepcional y, cuando se prepara la forma A a partir de la forma

ultra pura D, también posee alta pureza. Por lo tanto, es evidente que **la descripción divulga claramente ventajas técnicas inesperadas de las formas polimórficas aquí reclamadas (formas A y D) y por ende no pueden ser omitidas en el análisis de nivel inventivo de esta solicitud.**

Considerando lo anterior, con base en los argumentos presentados a lo largo de este memorial, me permito manifestar que la persona versada en la materia podría notar, basado en sus conocimientos en el campo técnico y en la presente solicitud, que **no es posible predecir la existencia de formas cristalinas de compuestos específicos** y que estos presenten mejores propiedades físicas, puesto que, como enseña el arte previo, **las formas cristalinas específicas de compuestos farmacéuticos generalmente son impredecibles.**

Ahora bien, en resumen, es importante resaltar que los documentos D1 y D2 no brindan ninguna información respecto al número de formas polimórficas del compuesto de fórmula I. Además, ninguno de los documentos citados brinda alguna motivación para seleccionar las formas polimórficas específicas mencionada en las presentes reivindicaciones y mucho menos que éstas tendrían las propiedades físicas mencionadas, como se explicó anteriormente.

Además, de acuerdo a la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE 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”*, me permito resaltar 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, es claro que la materia reclamada por la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo

Al respecto, también me permito señalar que en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho se 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.”*, por lo que 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 evidentes**, puesto que llegar a métodos de purificación y obtención de estructuras cristalinas no es tarea sencilla ni mucho menos predecible a partir de los documentos citados.

En resumen, las propiedades fisicoquímicas de las diferentes formas sólidas del Compuesto de fórmula (I) varían con la forma cristalina reclamada, teniendo propiedades inesperadas y ventajosas para la producción de productos farmacéuticos. Por al menos estas razones, las presentes reivindicaciones son patentables en vista del arte previo citado.

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 de 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

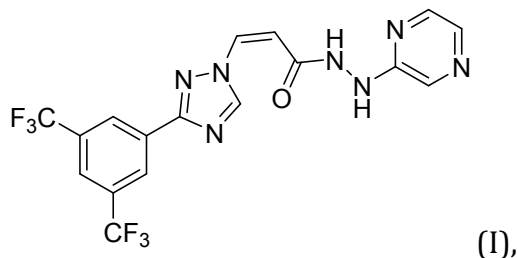
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

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

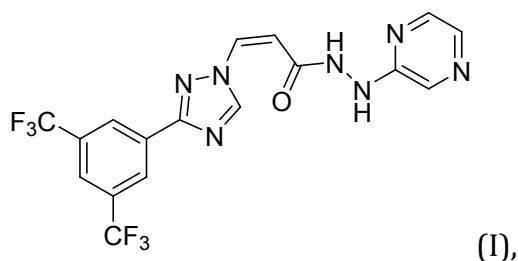


donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2°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

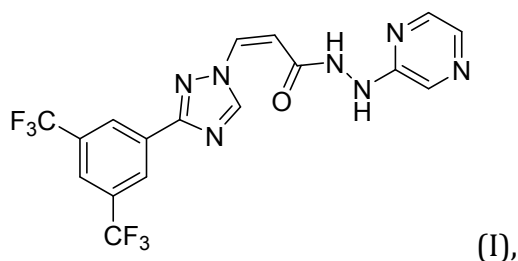
las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un $d(0.9)$ de 100 micras o inferior.

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 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 cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, donde el compuesto de Fórmula estructural I adopta la forma de un solvato de acetonitrilo.
14. La forma cristalina de la reivindicación 13, donde el solvato comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.
15. La forma cristalina de la reivindicación 14, donde el solvato comprende aproximadamente un equivalente molar de soluto por equivalente molar 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:

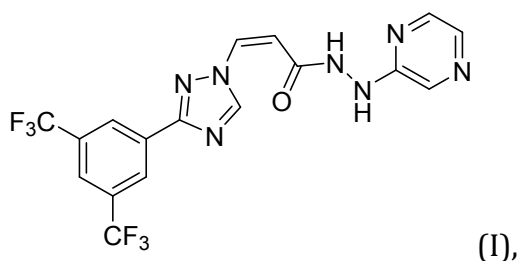
- (a) suspender la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una

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 aproximadamente 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.

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



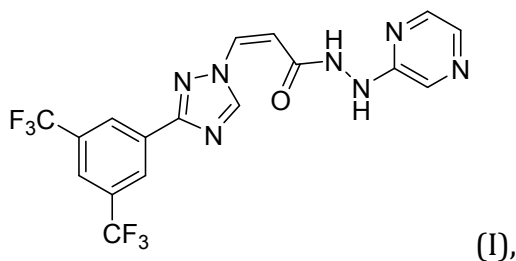
donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

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 aproximadamente 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.

18. El método de la reivindicación 16 o 17, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un d(0.9) de 100 micras o inferior.
19. El método de la reivindicación 16 o 17, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un d(0.9) de 70 micras o inferior.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 19, donde la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I se suspende en una mezcla de isopropanol y agua en el paso (a).
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 19, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4.
22. El método de la reivindicación 21, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 1.
23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 22, 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 aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 23, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 24, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 55 °C.
26. 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

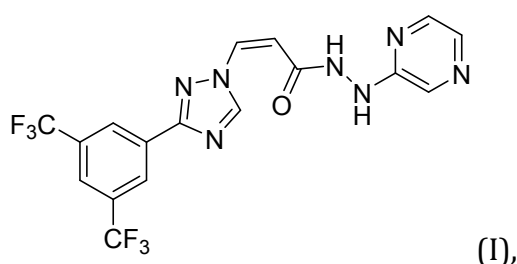
secar la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

cualquier combinación de lo anterior; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

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

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



donde la forma cristalina es 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 sistema de disolventes 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 la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.

28. El método de la reivindicación 27, donde la Forma cristalina D adopta la forma de un solvato.
29. El método de la reivindicación 28, donde el solvato es un solvato de acetonitrilo.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 – 29, donde el hecho de inducir la formación de partículas sólidas 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.

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. 10350 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado el 27 de agosto de 2018.

1. Reivindicaciones

i) Inicialmente, me permito señalar que el Capítulo Reivindicatorio fue modificado, de manera que las anteriores reivindicaciones 5 – 7, 9, 10 12 – 15, 17 – 21, 23 – 26, 28, 33, 36, 37, 46, 47, 49, 50, 52 – 57, 59 – 65, 69 – 71 y 73 – 80 fueron canceladas.

Ahora bien, respecto a la objeción relacionada con la redundancia de la expresión “*una forma cristalina única*”, es pertinente indicar que, siguiendo la amable sugerencia de la Examinadora, el término “*única*” fue eliminado de dicha expresión, de manera que esta es completamente clara y define de manera lógica dicha forma cristalina. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción correspondiente.

ii) Por otra parte, de manera respetuosa me permito expresar nuestro desacuerdo con la objeción sobre las anteriores reivindicaciones 1 – 29 (ahora reivindicaciones 1 – 10), puesto que estas son completamente claras y definen de manera adecuada la distribución de tamaños de partícula de la forma cristalina allí definida. Además, no se entiende la conclusión dada por la Examinadora relacionada con que los datos presentados son erráticos, puesto que no se presenta ningún argumento que compruebe que son datos erróneos o anormales. En este sentido, es pertinente señalar que, tal como la Examinadora puede apreciar, la distribución del tamaño de partícula en una muestra puede ser descrita mediante percentiles “ $d(x)$ ” y el tamaño “ y ”. Por lo tanto, para cualquier distribución de tamaño de partículas específico en una muestra, una afirmación de que “ $d(x)=y$ ” en donde $x \leq 1$, significa que la fracción x de las partículas tiene el tamaño que es menor que o igual que y . Además, es importante señalar que, comúnmente, los percentiles usuales son el percentil 90 “ $d(0.9)$ ”, la mediana “ $d(0.5)$ ” y el percentil 10 “ $d(0.1)$ ”.

Adicionalmente, la Examinadora puede observar que en la sección experimental de la presente solicitud, por ejemplo, en la tabla 4 (descripción, página 161), diferentes muestras (lotes) de la composición reclamada pueden tener diferentes valores de $d(0.9)$, $d(0.5)$ y $d(0.1)$.

Tabla 4. Información sobre las muestras y análisis del tamaño de partícula de Selinexor utilizando las condiciones del método revisadas.

Lote N.º	d10 (µm) ^a	d50 (µm) ^b	d90 (µm) ^c	D[4,3] Media ponderada en volumen	N.º de FIG. correspondiente
1305365	4.905	14.268	75.098	34.740	FIG. 5A y FIG. 5B
1341-AK-109-2	2.815	10.423	89.782	32.779	FIG. 5C y FIG. 5D
PC-14-005	6.363	18.345	86.906	36.720	FIG. 5E y FIG. 5F
1339-BS-142-1	4.978	11.969	28.331	16.614	FIG. 5G y FIG. 5H
1339-BS-142-2	6.088	14.468	33.936	20.889	FIG. 5I y FIG. 5J
PC-14-008	7.658	18.290	42.616	22.451	FIG. 5K y FIG. 5L
PC-14-009	9.665	24.406	68.445	32.557	FIG. 5M y FIG. 5N
1405463	12.062	27.653	64.876	33.740	FIG. 5O y FIG. 5P

^a un 10% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

^b un 50% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado.

^c un 90% del volumen total de las partículas está compuesto por partículas con un tamaño que no es superior al tamaño indicado

De acuerdo con lo anterior, es evidente que en la reivindicación 1 se definió un tipo de composiciones en relación con la distribución de su tamaño de partícula. Cada especie del tipo reclamado es una composición que comprende partículas que tiene una distribución de tamaño específica, definida por su percentil 90. Los valores de d(0.9) de las especies definidas en la reivindicación 1, están dentro del rango de 100 micrones o menos. Además, la reivindicación 11 (nueva reivindicación 6) menciona que d(0.5) es de 10 a 35 micras, esto significa que dicha reivindicación define un subtipo de composición de aquella definida en la reivindicación 1. Es decir, la mediana de las partículas en cada especie definida por la reivindicación 11 cae dentro del rango de 10-35 micras.

De forma similar, la reivindicación 22 (nueva reivindicación 8) menciona que las partículas tienen una distribución de tamaños de partícula caracterizada por una relación d(0.9):d(0.1) de 2 a 10, lo cual corresponde a un subtipo de composición de aquella definida en la reivindicación 1. Es decir, el valor del parámetro “d(0.9):d(0.1)”, que se relaciona con la amplitud de la curva de campana correspondiente a la función de distribución, está en el rango de 2 – 10 para cada especie dentro del subgénero de la reivindicación 11. En conclusión, es evidente que las reivindicaciones tal como aquí se presentan son claras y se encuentran debidamente definidas por un rango concreto de distribución de tamaño de partícula. Por lo tanto, de manera respetuosa me permito solicitar que se retire la objeción relacionada con la definición de la distribución de tamaño de partícula.

iii) Por otra parte, me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 38 – 65 fueron modificadas, de manera que las reivindicaciones 46, 47, 49, 50, 52 – 57, 59 – 65 se cancelaron del Capítulo Reivindicatorio y se restringió el método para preparar una forma cristalina de un compuesto específico a un método en el que se

menciona la obtención de las formas A y/o D de la que trata la invención reclamada en el presente pliego reivindicatorio. Adicionalmente, se mejoró la concisión de estas al reducir el número de reivindicaciones relacionadas con dicho método. Por lo tanto, respetuosamente solicito que se retire la objeción sobre esta materia objetada.

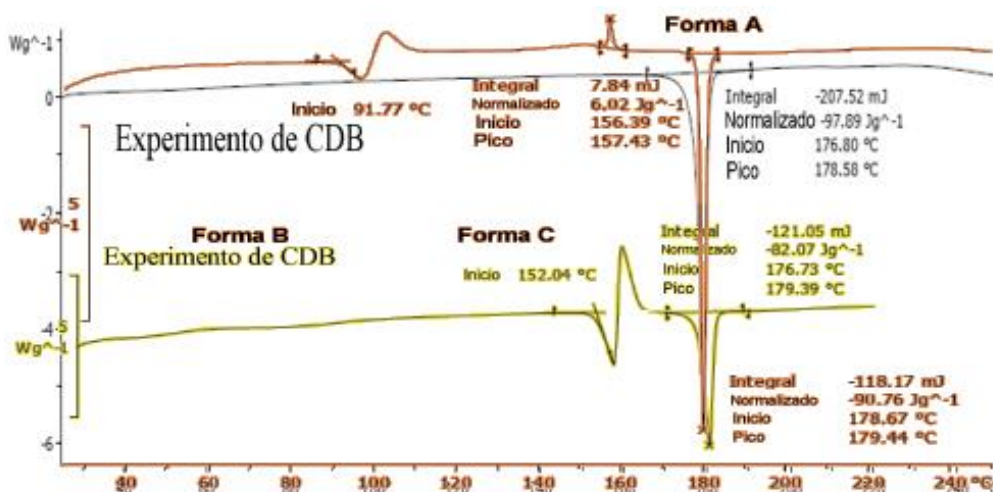
iv) Finalmente, respecto a la objeción sobre las reivindicaciones 30 – 37, es importante resaltar que las anteriores reivindicaciones 36 y 37 fueron canceladas del pliego reivindicatorio. No obstante, también es importante indicar que, de manera respetuosa disintimos de la objeción relacionada con las reivindicaciones 30 – 35, específicamente de que los picos XRPD y el espectro mencionado en las reivindicaciones 30 y 31 y anteriores 36 y 37 son indistinguibles al ser considerados muy similares. Esto porque en el Capítulo Reivindicatorio se define claramente cada forma cristalina mediante una secuencia de valores numéricos correspondientes a los picos XRPD en el que cada pico corresponde a una curva de distribución normal (Gaussiana) centrada alrededor del valor asignado y que tiene una amplitud media que corresponde al error experimental de ± 0.2 grados; dicha curva Gaussiana se obtiene para cada pico cuando se realiza una cantidad de medidas de XRPD estadísticamente significativa.

Además, es pertinente mencionar que, como bien sabría una persona normalmente versada en la materia, incluso dos curvas Gaussianas pueden tener intersecciones, porque, por ejemplo, sus valores centrales son cercanos; esto hace que la media de estas dos curvas no sea distinguible. Por ejemplo, una curva Gaussiana centrada en aproximadamente 10.9° no es lo mismo que una curva Gaussiana centrada en aproximadamente 11.2° . Así, incluso si ciertos picos en dos espectros fueran numéricamente cercanos, las dos formas cristalinas definidas por esos espectros serían indistinguibles después de un número de medidas estadísticamente significativas. Sin embargo, corresponden a dos formas cristalinas diferentes.

Adicionalmente, el espectro XRPD mencionado en las anteriores reivindicaciones 30, 31, 36 y 37 (ahora reivindicaciones 11 y 12) define la forma cristalina D mediante la referencia a un número significativo de picos, que corresponden al conjunto mínimo de características mediante las cuales se pueden definir las formas cristalinas en las reivindicaciones. En este sentido, incluso si algunos picos en diferentes espectros fueran cercanos, una persona normalmente versada en la materia no tendría posibilidad de confusión acerca de la existencia de estas formas cristalinas diferentes.

También, considero pertinente resaltar que las formas cristalinas polimórficas son distinguibles mediante sus perfiles de calorimetría diferencial de barrido (CDB) y los análisis termogravimétricos. Dicha información se proporciona en la descripción de cada una de las cuatro formas, como sigue:

Figura 1. Termogramas Formas A, B, C y D de la presente invención



Como se observa en la anterior figura 1 (modificada a partir de las figuras 1B, 2B, 3B y 4B de la descripción de la presente solicitud), las formas A, B, C (en naranja) y D (en amarillo) poseen diferentes perfiles de CDB. Por lo tanto, una persona normalmente versada en la materia sabría a partir de estos, además de sus picos en XPRD, que corresponden a diferentes formas cristalinas del compuesto de fórmula I. Por lo tanto, de manera respetuosa solicito que se retire la objeción correspondiente.

2. Unidad de invención

Teniendo en cuenta la sugerencia de la Examinadora, me permito señalar que las anteriores reivindicaciones 73 – 80 fueron canceladas, de manera que la materia que aquí se reclama corresponde a las formas cristalinas del compuesto de fórmula I, es decir, al grupo inventivo 1 señalado en el Oficio No. 10350. En vista de esto, consideramos superada la objeción relacionada con la unidad de invención.

3. Nivel inventivo

Ahora bien, 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 de la Examinadora, las formas cristalinas aquí reclamadas no habrían podido ser derivadas de manera obvia a partir de las enseñanzas de los documentos D1 y D2 como se explica a continuación.

En primera medida, considero relevante señalar que, como se conoce ampliamente en el campo técnico de la presente solicitud, las formas cristalinas de un compuesto existente no son posibles de predecir, en consecuencia, existe la necesidad de cierto nivel investigativo e inventivo para su obtención. De hecho, también se conoce que la habilidad de una sustancia química de cristalizar en más de una forma cristalina tiene un “*impacto profundo en la vida útil, la solubilidad, las propiedades de la formulación y en las propiedades de procesamiento de un fármaco*”. Además, es imposible para una persona normalmente versada en la materia predecir que una nueva forma cristalina de un compuesto dado pudiera existir y, mucho menos, que dicha persona experta podría predecir sus propiedades particulares. Por lo tanto, las formas polimórficas de la presente invención no habrían podido ser derivadas del arte previo citado, puesto que dichos documentos **NO** enseñan las formas cristalinas aquí reclamadas.

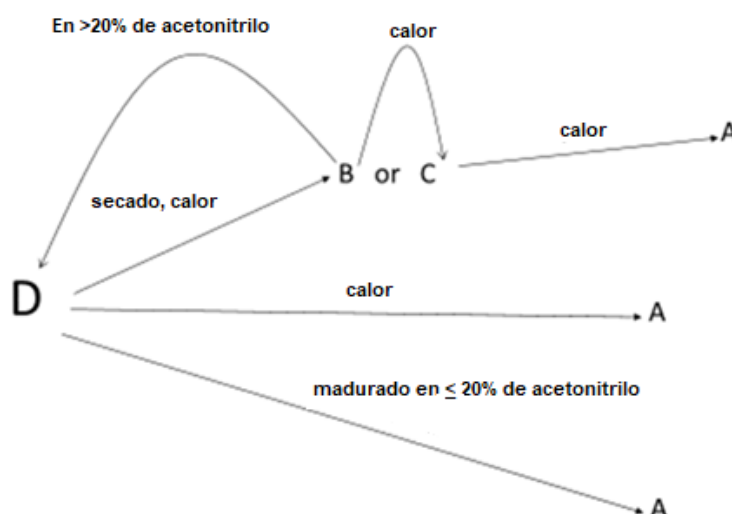
Además, considero importante señalar que la reivindicación independiente 1 se dirige a una composición que comprende partículas de una forma cristalina A del compuesto representado por la fórmula estructural I, en donde las partículas tienen una distribución de tamaño de partícula unimodal, como se explicó anteriormente. Por otra parte, la reivindicación 11 se dirige a una forma cristalina D del compuesto representado por la fórmula estructural I y, el resto de las reivindicaciones se dirige a métodos de preparación de las composiciones de la materia de las reivindicaciones 1 y 11.

Teniendo en cuenta el párrafo anterior, me permito expresar nuestro desacuerdo con la conclusión de que no se puede determinar el efecto técnico de las formas cristalinas de la presente invención, puesto que a lo largo de la descripción se menciona que las formas cristalinas que aquí se reclaman exhiben características y propiedades ventajosas, lo que hace que sea inesperadamente adecuada para usos farmacéuticos, como se expresa a continuación.

La invención aquí reclamada se basa en el descubrimiento de cuatro formas cristalinas del compuesto de fórmula estructural I (es decir las formas A, B, C y D), de las cuales, particularmente las formas A y D son aquellas definidas en el Capítulo Reivindicatorio Modificado y adjunto al presente memorial, y además son las que presentan **propiedades inesperadamente ventajosas en el campo farmacéutico**: la forma A es la forma cristalina más estable termodinámicamente y la forma D puede ser obtenida en el estado de “pureza excepcional”.

Así, como se mencionó anteriormente, la forma A es la forma más estable termodinámicamente. Concretamente, de acuerdo con los experimentos de suspensiones (página 87 de la solicitud PCT) se demuestra que la forma A es la más estable termodinámicamente entre las formas A, B y C. Además, debido a que la forma D es un solvato de acetonitrilo, se convierte a la forma A tras calentamiento y secado, como se describe en la descripción de la presente solicitud (páginas 83-85 en los estudios de polimorfismo, en particular los párrafos [0308] – [0310], solicitud PCT) y en la Figura 2 a continuación:

Figura 2. Conversión de la forma D de la presente solicitud



Adicionalmente, respecto a la forma D, cuando esta se prepara por métodos sintéticos, por ejemplo, en el ejemplo 6 (párrafos [0007] y [0020]), la composición resultante posee una pureza excepcional y, cuando se prepara la forma A a partir de la forma

ultra pura D, también posee alta pureza. Por lo tanto, es evidente que **la descripción divulga claramente ventajas técnicas inesperadas de las formas polimórficas aquí reclamadas (formas A y D) y por ende no pueden ser omitidas en el análisis de nivel inventivo de esta solicitud.**

Considerando lo anterior, con base en los argumentos presentados a lo largo de este memorial, me permito manifestar que la persona versada en la materia podría notar, basado en sus conocimientos en el campo técnico y en la presente solicitud, que **no es posible predecir la existencia de formas cristalinas de compuestos específicos** y que estos presenten mejores propiedades físicas, puesto que, como enseña el arte previo, **las formas cristalinas específicas de compuestos farmacéuticos generalmente son impredecibles.**

Ahora bien, en resumen, es importante resaltar que los documentos D1 y D2 no brindan ninguna información respecto al número de formas polimórficas del compuesto de fórmula I. Además, ninguno de los documentos citados brinda alguna motivación para seleccionar las formas polimórficas específicas mencionada en las presentes reivindicaciones y mucho menos que éstas tendrían las propiedades físicas mencionadas, como se explicó anteriormente.

Además, de acuerdo a la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE 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*”, me permito resaltar 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, es claro que la materia reclamada por la presente solicitud cumple con el requerimiento de nivel inventivo

Al respecto, también me permito señalar que en la GUÍA PARA EXAMEN DE SOLICITUDES DE PATENTE DE INVENCION Y MODELO DE UTILIDAD de su despacho se 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.*”, por lo que 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 evidentes**, puesto que llegar a métodos de purificación y obtención de estructuras cristalinas no es tarea sencilla ni mucho menos predecible a partir de los documentos citados.

En resumen, las propiedades fisicoquímicas de las diferentes formas sólidas del Compuesto de fórmula (I) varían con la forma cristalina reclamada, teniendo propiedades inesperadas y ventajosas para la producción de productos farmacéuticos. Por al menos estas razones, las presentes reivindicaciones son patentables en vista del arte previo citado.

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 de 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

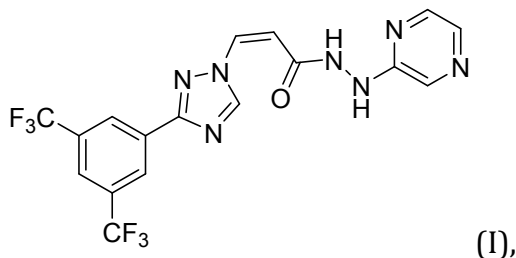
T.P. No. 57.492 del C.S.J.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 – 41

REIVINDICACIONES

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

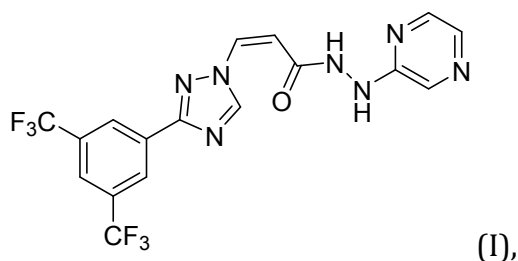


donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 13.1° , 15.8° , 18.2° , 19.9° , 20.3° , 21.3° , 22.0° , 23.5° , 23.7° , 25.0° , 27.0° , 28.3° , 28.5° , 12.4° , 14.7° , 23.1° , 25.6° , 31.4° y 37.2°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

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

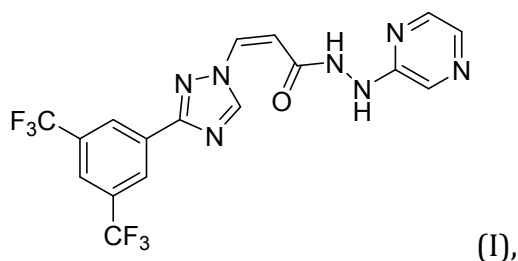
2. La composición de la reivindicación 1, donde la distribución de tamaños de partícula unimodal se caracteriza por un $d(0.9)$ de 70 micras o inferior.
3. La composición de la reivindicación 1 o 2, donde la forma cristalina se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente 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 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 cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, donde el compuesto de Fórmula estructural I adopta la forma de un solvato de acetonitrilo.
14. La forma cristalina de la reivindicación 13, donde el solvato comprende de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1.5 equivalentes molares de soluto por equivalente molar del compuesto de Fórmula estructural I.
15. La forma cristalina de la reivindicación 14, donde el solvato comprende aproximadamente un equivalente molar de soluto por equivalente molar 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:

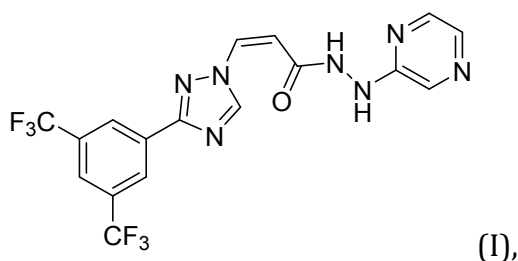
- (a) suspender la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I, en isopropanol o una mezcla de isopropanol y agua para formar una

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 aproximadamente 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.

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



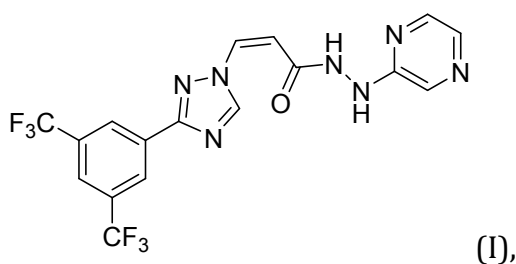
donde la forma cristalina es la Forma A y se caracteriza por al menos tres picos de difracción de rayos X en polvo en ángulos 2θ seleccionados entre 4.4° , 19.9° , 21.3° y 22.0° ,

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 aproximadamente 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.

18. El método de la reivindicación 16 o 17, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un d(0.9) de 100 micras o inferior.
19. El método de la reivindicación 16 o 17, donde las partículas sólidas tienen una distribución de tamaños de partícula unimodal caracterizada por un d(0.9) de 70 micras o inferior.
20. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 19, donde la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I se suspende en una mezcla de isopropanol y agua en el paso (a).
21. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 19, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 4.
22. El método de la reivindicación 21, donde la relación de isopropanol respecto a agua en volumen en la mezcla de isopropanol y agua es de aproximadamente 1.
23. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 22, 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 aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso respecto a la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.
24. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 23, donde la suspensión densa se calienta hasta una temperatura de aproximadamente 35 °C a aproximadamente 70 °C.
25. El método de cualquiera de las reivindicaciones 16 – 24, donde la segunda suspensión densa o la solución se enfría hasta de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 55 °C.
26. 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

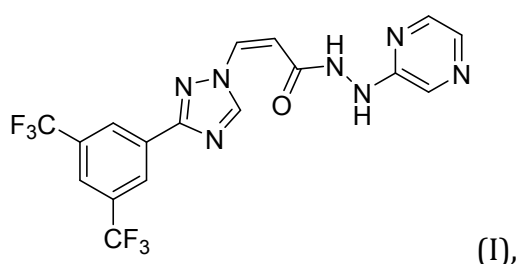
secar la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I para formar de este modo partículas sólidas de la Forma cristalina A; o

cualquier combinación de lo anterior; y

aislar las partículas sólidas de la Forma cristalina A,

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

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



donde la forma cristalina es 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 sistema de disolventes 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 la Forma cristalina D del compuesto de Fórmula estructural I.

28. El método de la reivindicación 27, donde la Forma cristalina D adopta la forma de un solvato.
29. El método de la reivindicación 28, donde el solvato es un solvato de acetonitrilo.
30. El método de cualquiera de las reivindicaciones 27 – 29, donde el hecho de inducir la formación de partículas sólidas 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.