

P-2018/15943

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la AO 200514

Junio 25, 2020

REIVINDICACIONES

1. Una forma de ácido libre cristalina de ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico (I'), en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51 \pm 0,20$, $11,62 \pm 0,20$, $13,05 \pm 0,20$, $15,07 \pm 0,20$, y $23,28 \pm 0,20$.

2. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende picos de difracción a valores 2θ de $6,51 \pm 0,20$, $11,62 \pm 0,20$, $13,05 \pm 0,20$, $15,07 \pm 0,20$, $17,12 \pm 0,20$, $23,28 \pm 0,20$, y $26,19 \pm 0,20$.

3. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde el patrón de difracción de rayos X en polvo comprende además uno o más picos de difracción adicionales a valores 2θ seleccionados entre, $15,72 \pm 0,20$, $17,12 \pm 0,20$, $20,79 \pm 0,20$, $21,10 \pm 0,20$, , $24,48 \pm 0,20$, $25,81 \pm 0,20$, y $26,19 \pm 0,20$.

4. La forma cristalina de la reivindicación 1, en donde la forma cristalina está CARACTERIZADA porque tiene una traza de calorimetría diferencial de barrido registrada a una tasa de calentamiento de 10 °C por minuto que muestra un valor máximo en el flujo de calor endotérmico a una temperatura de entre 214 °C y 218 °C.

5. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un portador farmacéuticamente aceptable.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, CARACTERIZADA porque el portador farmacéuticamente aceptable es estearato de magnesio.

P-2018/15943

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la AO 200514

Junio 25, 2020

7. Una composición farmacéutica CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 y un antagonista del receptor de AT₁ seleccionado de abitesartan, azilsartan, azilsartan medoxomil, benzylosartan, candesartan, candesartan cilexetil, elisartan, embusartan, enoltasosartan, eprosartan, EXart3an, foartan, Fonsartan, EXP3174 glycylosartan, irbesartan, isoteoline, losartan, medoximil, milfasartan, olmesartan, olmesartan medoxomil, opomisartan, pratosartan, ripisartan, saprisartan, saralasin, sarmesin, TAK-591, tasosartan, telmisartan, zosartan, valsartan, valsartan, zosartan, y valsartan.

8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, CARACTERIZADA porque además comprende un portador farmacéuticamente aceptable.

9. Una forma farmacéutica oral CARACTERIZADA porque comprende la forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en una cápsula, comprimido, o suspensión.

10. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la forma de dosificación está formulada para liberación inmediata, controlada o retardada.

11. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende gelatina, polisacárido, quitosano o polímeros sintéticos.

12. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula es una cápsula dura que comprende gelatina, polisacáridos, o polímeros sintéticos.

13. La forma farmacéutica oral de la reivindicación 9, CARACTERIZADA porque la cápsula comprende hidroxipropil metilcelulosa.

P-2018/15943

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la AO 200514

Junio 25, 2020

14. Un proceso para preparar la forma cristalina de la reivindicación 1, dicho proceso CARACTERIZADO porque comprende:
- (a) formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico y un solvente a una temperatura elevada;
 - (b) enfriar la solución a una temperatura entre -20 °C y 5 °C; y
 - (c) aislar los sólidos resultantes para obtener la forma cristalina.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque el solvente en el paso (a) es un solvente polar.
16. El proceso de acuerdo con la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque el solvente es una mezcla de etil acetato y agua, etil acetato, o etanol.
17. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque la temperatura en el paso (a) se encuentra entre aproximadamente 60 °C y 95 °C.
18. El proceso de acuerdo con la reivindicación 17, CARACTERIZADO porque la temperatura se encuentra entre aproximadamente 70 °C y 85 °C.
19. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, CARACTERIZADO porque aislar los sólidos en el paso (c) implica filtrar, lavar con uno o más solventes, secar al aire o bajo vacío, o una combinación de estos pasos.
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el solvente es etil acetato y agua, etil acetato o etanol.
21. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19, CARACTERIZADO porque el secado bajo vacío se realiza a una temperatura entre 25 °C y 70 °C.

P-2018/15943

Reivindicaciones modificadas con la respuesta a la AO 200514

Junio 25, 2020

22. El proceso de acuerdo con la reivindicación 14, donde el paso (a) comprende formar una solución que comprende ácido (2*S*,4*R*)-5-(5'-cloro-2'-fluoro-[1,1'-bifenil]-4-il)-2-(etoximetil)-4-(3-hidroxiisoxazol-5-carboxamido)-2-metilpentanoico, un disolvente y un eliminador de metales a una temperatura entre 60 °C y 95 °C.