

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMI
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-049261- -00012-0000

Fecha: 2013-02-19 16:44:22 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 11

Re: PI.-**ABBVIE INC.**-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT
para "**FORMA CRISTALINA 1 DE 2-((R)-2-METILPIRROLIDIN-2-IL)-**
1H-BENZIMIDAZOL-4-CARBOXAMIDA".-Clase **C07D 487/04.-**
Expediente número **10-049.261.-**

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 9 de Octubre de 2012, y a mi memorial solicitando plazo de Diciembre 28 de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **17896**, en relación con la claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, la presencia de reivindicaciones relacionadas con materia exceptuada de patentabilidad y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. **CAPÍTULO REIVINDICATORIO.**

Con respecto al capítulo reivindicatorio actualmente presentado, el Señor Examinador señala que este no sería claro toda vez que no se estaría caracterizando de manera adecuada la forma cristalina reclamada ni su proceso de obtención.

A este respecto me permito manifestar que es deseo del solicitante **presentar un nuevo capítulo reivindicatorio**, que reemplaza al actualmente presentado, el cual se refiere únicamente a las realizaciones preferidas de la invención, en concordancia con las revelaciones de la descripción de la solicitud.

En este sentido me permito resaltar que este nuevo capítulo reivindicatorio de ninguna manera se constituye en una ampliación del alcance de la invención, tal como fue originalmente presentada, toda vez que este enfoca la reclamación en realizaciones particulares de la invención, plenamente sustentadas dentro las enseñanzas de la descripción de la solicitud, tal como se expondrá a continuación.

Es así como la nueva reivindicación 1 corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada, donde se ha corregido el error de traducción señalado por el Señor Examinador.

De otra parte, la nueva Reivindicación 2 se basa en la reivindicación 3 actualmente presentada y se refiere a la composición que comprende la forma cristalina de la reivindicación 1.

De esta forma, el nuevo capítulo reivindicatorio está constituido por **2 reivindicaciones**, las cuales reclaman de forma clara y concisa las realizaciones preferidas de la invención.

En vista de lo anterior me permito resaltar que el mencionado nuevo capítulo reivindicatorio supera completamente las objeciones que en este sentido presentó el Señor Examinador y se enmarca totalmente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. EXCEPCIÓN DE LA PATENTABILIDAD.

De otra parte, el Señor Examinador indica que la reivindicación 4 actualmente presentada estaría exceptuada de patentabilidad por referirse a un método de tratamiento.

A este respecto me permito resaltar que la mencionada reivindicación 4 no hace parte del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, y por lo tanto dicho nuevo capítulo reivindicatorio se ajusta completamente a los requerimientos de los Artículos 14 y 20 de la Decisión 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO.

Finalmente, el Señor Examinador considera que la forma cristalina reclamada por la presente solicitud resultaría obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos **US2006229289 (D1)** y **Vippagunta S. et al, "Crystalline solids", Advanced Drug Delivery Reviews, 48, 2001, 3-26 (D2).**

En conexión con lo anterior el Señor Examinador asegura que para la persona versada en la materia sería evidente tomar el compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida (ABT-888) revelado en D1 y aplicar los métodos y enseñanzas sobre polimorfismo de D2, y de esta forma obtener la materia reclamada por la presente invención.

En conexión con lo anterior me permito señalar que **de ninguna manera la persona versada en la materia podría tener certeza a partir de las enseñanzas de D1 o D2 con respecto a que el compuesto ABT-888 efectivamente tendría una forma cristalina particular, que sea identificable, aislable, reproducible y termodinámicamente estable, como la forma 1 que es objeto de la presente invención.**

En este sentido me permito señalar que para la persona versada en la materia resultaría un hecho innegable que obtener una forma cristalina particular, diferenciable y estable no es de ninguna manera evidente, toda vez que sólo las condiciones correctas podrán producir la forma cristalina deseada.

Para soportar este hecho me permito referirme al documento: Mino R. Caira, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 163-208, 1998, el cual discute sobre la naturaleza del proceso de cristalización y su importancia en diferentes campos de la técnica. Dicho documento resalta que:

"Cuando un compuesto puede ser aislado en diferentes modificaciones polimórficas, cada una con el potencial de poseer propiedades únicas (solubilidad, densidad, punto de fusión, entalpía de fusión, reactividad química, conductividad eléctrica, para nombrar algunas), el químico, químico farmacéutico o ingeniero químico está presente con un grado de flexibilidad de escogencia para una aplicación particular. Balanceadas contra esta flexibilidad, sin embargo, hay considerables dificultades prácticas que pueden surgir, tanto en asegurar una preparación reproducible de un polimorfo específico, como durante el tiempo de vida de su aplicación, prevenir la transformación espontánea a una forma indeseable. Dado que las diferencias de energía libre entre formas polimórficas de una sustancia dada son generalmente alrededor de unos pocos kJ mol^{-1} y el proceso de cristalización se ve afectado por muchos parámetros físicos (por ejemplo la naturaleza del solvente, las velocidades de enfriamiento y agitación, temperatura, presión, presencia de impurezas), variaciones menores en las condiciones preparativas pueden inclinar el balance en favor de la cristalización de un polimorfo el cual no es necesariamente el termodinámicamente estable. Este elemento de impredecibilidad en el resultado del proceso de cristalización tiene serias implicaciones para el diseño de sólidos en ingeniería de cristales, donde la especificidad requerida de organización molecular en el estado cristalino es crucial." (Página 164, resaltado fuera de texto).

Este documento igualmente indica que:

"Un ejemplo importante es el comportamiento inconsistente de sustancias de medicamento bajo disolución, el cual puede tener una influencia directa en la

biodisponibilidad. Esto surge porque diferentes formas polimórficas de un mismo medicamento pueden tener solubilidades que difieren en un orden de magnitud. La producción involuntaria del polimorfo "equivocado" en la etapa de cristalización que sigue a la síntesis o en cualquiera de las etapas intermedias del procesamiento puede por lo tanto resultar en formas de dosificación farmacéutica la cuales son o inefectivas o tóxicas. Las transformaciones polimórficas espontáneas mediadas por solventes son comunes y preparaciones líquidas de medicamentos metaestables frecuentemente pierden su efectividad debido a la precipitación de polimorfos o pseudo polimorfos menos solubles, termodinámicamente más estables." (Página 165, resaltado fuera de texto).

De lo anterior resulta claro que aun existiendo la posibilidad de que se presente más de una forma cristalina de un compuesto, puede ocurrir que termodinámicamente no sea factible aislar una nueva forma cristalina, tal como por ejemplo lo señala Joel Bernstein, un investigador con amplia experiencia en la química del estado sólido en su libro "Polymorphism in Molecular Crystals"¹:

"Muchos materiales muy comunes, como la sacarosa y el naftaleno, los cuales ciertamente han sido cristalizados innumerables veces, no han sido reportados como polimórficos. La **posibilidad** de polimorfismo puede existir para cualquier compuesto particular, **pero las condiciones requeridas para preparar los polimorfos hasta ahora desconocidos de ninguna manera son obvias. Hasta ahora no existen métodos sistemáticos exhaustivos para determinar de manera factible estas condiciones.** Además, somos casi totalmente ignorantes con respecto a las propiedades a ser esperadas por cualquier polimorfo nuevo que pueda ser obtenido.

Con el crecimiento de la conciencia entre los químicos del fenómeno de polimorfismo su existencia real en un sistema particular puede no ser una gran sorpresa como una o dos generaciones atrás. La existencia predicha de cualquier estructura polimórfica particular de un solo compuesto, los métodos y condiciones requeridos para obtenerlo, y las propiedades que estos exhiban **son todavía problemas que retarán a los investigadores por muchos años².**

²Aunque tal vez anecdótico, lo siguiente parece ser una buena medida del estado de nuestro conocimiento con respecto a la "difusión" del polimorfismo. Al asignar un proyecto de investigación a un estudiante graduado, un investigador consejero asume un cierto riesgo de que el proyecto no sea exitoso. Uno puede imaginar como un proyecto perfectamente razonable preparar y caracterizar las formas polimórficas de un solo compuesto de interés, el cual, por supuesto, es la manifestación práctica de todas las cuatro citaciones en el comienzo de esta sección. Resultados inesperados pueden constituir la base de una tesis doctoral, pero la ausencia de resultados, que es la

¹ Bernstein, Joel "Polymorphism in Molecular Crystals" Department of Chemistry of Ben-Gurion University of the Negev, Clarendon Press, Oxford, 2002, páginas 9 y 10.

inhabilidad de obtener algún polimorfo, constituiría un fracaso total de un proyecto. Este autor no ha encontrado un investigador consejero quien estaría preparado para tomar la responsabilidad de asignar tal proyecto de investigación a un estudiante de doctorado. De este modo, a pesar de la hipérbole de la aseveración de McCrone y la notoriedad que esta ha recibido y la creciente importancia del polimorfismo en el mercado, no hay suficiente confianza en su veracidad para arriesgar la carrera de un estudiante en un único compuesto particular". (Resaltado fuera de texto).

Así mismo me permito resaltar que el obtener un polimorfo del compuesto ABT-888 como base libre es altamente deseable porque dentro del campo técnico es conocido que muchas veces la formulación de sales puede estar restringida por la potencial incompatibilidad o toxicidad del anión ácido.

Sumado a lo anterior, la forma cristalina de la invención es mucho más estable, y es más fácilmente purificable que el sólido amorfo.

En vista de lo anterior, me permito señalar que a pesar del hecho que el documento D2 se refiera a la posibilidad de que existan formas cristalinas de los compuestos farmacéuticamente activos, las enseñanzas de este documento no sugieren de forma particular la manera específica en que habría que buscar posibles polimorfos del compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, y mucho menos podrían asegurar que realmente existiría una forma cristalina diferenciable, reproducible y termodinámicamente estable de este compuesto.

Por lo tanto, la presente solicitud de ninguna manera puede resultar evidente frente al estado del arte más próximo.

En conexión con lo discutido anteriormente, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente²:

"Resulta pertinente, a los efectos del artículo 4 de la Decisión 344, definir qué se entiende por "obvio" y por "evidente" a fin de determinar qué se debe entender por nivel inventivo.

Lo obvio es aquello que salta a la vista de manera clara y directa; lo "que se encuentra o pone delante de los ojos, muy claro o que no tiene dificultad". Mientras que lo evidente consiste en la "certeza clara y manifiesta de la que no se puede dudar; cierto, claro, patente y sin la menor duda". De forma que algo que resulte obvio no es necesariamente evidente; empero lo que es evidente, es también obvio.

² Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, PROCESO 192-IP-2005

En este orden de ideas, se puede concluir que una invención goza de nivel inventivo cuando a los ojos de un experto medio en el asunto de que se trate, se necesita algo más que la simple aplicación de los conocimientos técnicos en la materia para llegar a ella, es decir, que de conformidad con el estado de la técnica el invento no sea consecuencia clara y directa de dicho estado."

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados, D1 y D2, que exista una forma cristalina estable del compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos la forma particular de obtener esta forma cristalina, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

6. **CONCLUSIÓN.**

Para finalizar me permito resaltar que en virtud del nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con este memorial, la reclamación es totalmente clara y concisa, sin hacer referencia a métodos de tratamiento, cumpliendo así con lo exigido por la Decisión Andina 486 de 2000.

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la forma cristalina de la presente invención no puede ser de ninguna manera considerada evidente a partir del estado del arte, toda vez que las enseñanzas de estos documentos no pueden brindar certeza de la existencia de formas cristalinas del compuesto 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida y mucho menos de la manera particular de producirlas.

7. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de la página **28** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **2** reivindicaciones;

(ii) Copia de las páginas 163 a 165 del documento: Mino R. Caira, "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 163-208, 1998, referenciado en el texto; y

(iii) Copia de la portada y las páginas 9 y 10 del documento Bernstein, Joel "Polymorphism in Molecular Crystals" Department of Chemistry of Ben-Gurion Universtiy of the Negev, Clarendon Press, Oxford, 2002, referenciado en el texto.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

Calle 72 No. 5-83 Piso 5, Bogotá, D.C. Tel: 6069700 Fax 6069701

8. En vista de lo anterior, ruego a usted proceder a estudiar nuevamente la solicitud a la luz de las modificaciones y los argumentos presentados y conceder el privilegio de patente solicitado.

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: **notificacionespatentes@lloredacamacho.com**

REIVINDICACIONES:

- 5 1. Forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida, la cual, cuando se mide a -100°C en el sistema cristalino tetragonal y el grupo espacial $P4_32_12$ con radiación a $0.7107 \text{ \AA}$, se caracteriza por los respectivos valores de parámetros reticulares a, b y c de $8.218 \text{ \AA} \pm 0.002 \text{ \AA}$, $8.218 \text{ \AA} \pm 0.002 \text{ \AA}$ y $36.06 \pm 0.01 \text{ \AA}$ y valores α , β y γ de 90° .
- 10 2. Una composición que comprende uno o más excipientes y la forma cristalina 1 de 2-((R)-2-metilpirrolidin-2-il)-1H-benzimidazol-4-carboxamida de la reivindicación 1.

Crystalline Polymorphism of Organic Compounds

Mino R. Caira

Department of Chemistry, University of Cape Town, Rondebosch 7700, South Africa.
E-mail: xraymino@psipsy.uct.ac.za

Crystal polymorphism is encountered in all areas of research involving solid substances. Its occurrence introduces complications during manufacturing processes and adds another dimension to the complexity of designing materials with specific properties. Research on polymorphism is fraught with unique difficulties due to the subtlety of polymorphic transformations and the inadvertent formation of pseudopolymorphs. In this report, a summary of thermodynamic, kinetic and structural considerations of polymorphism is presented. A wide variety of techniques appropriate to the study of organic crystalline polymorphism and pseudopolymorphism is then surveyed, ranging from simple crystal density measurement to observation of polymorphic transformations using variable-temperature synchrotron X-ray diffraction methods. Application of newer methodology described in this report is yielding fresh insights into the nature of the crystallization process, holding promise for a deeper understanding of the phenomenon of polymorphism and its practical control.

Keywords: Crystal polymorphism, Pseudopolymorphism, Crystallization.

1	Introduction	164
2	Crystal Polymorphism – Theoretical Principles and Practical Implications	165
2.1	Background – The Role of Polymorphism in the Production of Materials	165
2.2	Crystallization and Polymorphic Transformations – Thermodynamic and Kinetic Considerations	166
2.3	Polymorphism – Structural Considerations	171
3	Methodology for the Study of Crystal Polymorphism	177
3.1	Review of Preparative Methods	177
3.2	Review of Investigative Methods	180
3.3	Polymorphic Systems and Polymorphic Changes – Case Studies	198
4	Towards Control of Polymorphism	199
4.1	The Need for Polymorphic Control	199
4.2	Current Strategies and Prognosis for Crystal Engineering	200
5	References	204

1 Introduction

The protean nature of a chemical substance, reflected in its ability to crystallize in different structural arrangements (polymorphs), has since its discovery [1] been a source of both fascination and frustration for chemists. At a given temperature and pressure, only one polymorphic form of a substance is thermodynamically stable, all other forms being metastable. Since the rate of transformation of metastable polymorphs to the stable one may be slow, it is quite common to encounter several polymorphs of a single compound under normal laboratory conditions. Organic compounds tend to form different polymorphs owing to weak, non-directional intermolecular interactions which exist in the solid state. When a compound can be isolated in different polymorphic modifications, each with the potential of possessing unique properties (solubility, density, melting point, enthalpy of fusion, chemical reactivity, electrical conductivity, to name a few), the chemist, pharmaceutical chemist, or chemical engineer is presented with a degree of flexibility of choice for a particular application. Balanced against this flexibility, however, are the considerable practical difficulties that can arise, both in ensuring reproducible preparation of a specific polymorph and, during the lifetime of its application, preventing its spontaneous transformation to an undesirable form. Since free energy differences between polymorphic forms of a given substance are generally around a few kJ mol^{-1} [2] and the process of crystallization is affected by many physical parameters (e.g. nature of the solvent, cooling and stirring rates, temperature, pressure, presence of impurities), minor variations in preparative conditions can tip the balance in favour of crystallization of a polymorph which is not necessarily the thermodynamically stable one. This element of unpredictability in the outcome of the crystallization process has serious implications for solids design in crystal engineering [3], where the required specificity of molecular organization in the crystalline state is crucial.

Various aspects of organic crystalline polymorphism and its occurrence in the fine chemicals, pharmaceuticals and other industries have been the subjects of several recent reviews. With varying degrees of overlap, these reviews can be roughly grouped into the following, according to their focus: thermodynamic and kinetic aspects [4–7], structural aspects [2, 3, 8–17], methodology [18–27], the crystallization process [28–34] and polymorphic control [35, 36]. The reader is referred to the above for a comprehensive view of what is a rather pervasive phenomenon in chemistry and whose pursuit is currently enjoying an upsurge of interest from solid-state researchers [5].

This report describes some recent developments in the understanding of the thermodynamic, kinetic and structural aspects of organic crystal polymorphism with an emphasis on the application of newer methodology used for its study, since this is one of the areas in which significant progress has been made in recent years. Numerous examples of polymorphic systems are described to illustrate the applications of both older and newer techniques for their investigation. These include studies of pseudopolymorphism manifested by hydrates and solvates of the parent organic molecule. Finally, the crucial question of

control in polymorphism is briefly addressed with a view to illustrating current strategies and their implications for the design of solids.

2

Crystal Polymorphism – Theoretical Principles and Practical Implications

2.1

Background – The Role of Polymorphism in the Production of Materials

Many of the inconsistencies encountered in product performance in the chemical, chemical engineering, pharmaceutical, food and related industries can be attributed to polymorphism. An important example is inconsistent behaviour of drug substances upon dissolution which may have a direct influence on bioavailability. This arises because different polymorphic forms of the same drug may have solubilities which differ by an order of magnitude [24]. Inadvertent production of the 'wrong' polymorph at the crystallization stage following synthesis or at any of the intermediate processing stages can therefore result in pharmaceutical dosage forms which are either ineffective or toxic [37, 38]. Spontaneous polymorphic transformations mediated by solvents is common [4] and liquid preparations of metastable drugs frequently lose their effectiveness due to precipitation of less soluble, thermodynamically more stable polymorphs or pseudopolymorphs. A case in point is the antiprotozoal agent metronidazole benzoate which, when stored as an aqueous suspension below 38°C is metastable, leading to precipitation and growth of the insoluble monohydrate [39, 40].

Dunitz and Bernstein [5] have recently documented several cases of "vanishing" polymorphs. These are usually metastable forms which, despite their thermodynamic instability, may have crystallized preferentially due to more rapid nucleation. Such metastable forms may persist and be used for many years before being "displaced", when a thermodynamically more stable form is prepared. Attempts to regenerate the original polymorph are frequently met with failure. Specific compounds with such a history include e.g. 1,2,3,5-tetra-O-acetyl- β -D-ribofuranose, benzocaine picrate and xylitol. This disturbing phenomenon extends to pseudopolymorphs. A previously known monohydrate of the antibiotic ampicillin has not been obtained since the appearance of the trihydrate [24]. A possible explanation for this behaviour is that after minute particles of the stable polymorph enter the environment, they eventually become widely disseminated ("planetary seeding" [5]) and serve as nuclei promoting crystallization of their own kind exclusively.

Manufacturing processes including crystallization scale-up, drying, heating, compression and milling can induce polymorphic transformations [24] and it follows that careful quality control is necessary at all stages to monitor undesirable changes. Systematic investigation of a compound to determine whether it is prone to polymorphism, as well as the nature of the polymorphism (enantiotropic or monotropic) [23], is routine practice in pharmaceutical pre-formulation studies. Identification of the different polymorphic forms of a drug substance, determination of their chemical and physical properties, thermodynamic

ABOVE INC
Exp 10-049.261
III)

a

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

*Department of Chemistry
Ben-Gurion University of the Negev*

CLARENDON PRESS • OXFORD
2002

encouraged. For those studying (and naming) polymorphic systems it is important to be fully aware of previous work, to try to identify the correspondence between their own polymorphic discoveries and those of earlier workers, and to avoid flippancy in the use of nomenclature in the naming of truly new polymorphs.

1.3 Is this material polymorphic?

1.3.1 Occurrence of polymorphism

Perhaps the most well-known statement about the occurrence of polymorphism is that of McCrone (1965): 'It is at least this author's opinion that every compound has different polymorphic forms and that, in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and money spent in research on that compound.' As a corollary to this rather sweeping, even provocative, statement, McCrone noted that 'all the common compounds (and elements) show polymorphism', and he cited many common organic and inorganic examples.

These echo similar statements by Findlay (1951) p. 35, '[polymorphism] is now recognized as a very frequent occurrence indeed', Buerger and Bloom (1937), 'polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions', and Sirota (1982), '[polymorphism] is now believed to be characteristic of all substances, its actual non-occurrence arising from the fact that a polymorphic transition lies above the melting point of the substance or in the area of yet unattainable values of external equilibrium factors or other conditions providing for the transition.'

Such statements tend to give the impression that polymorphism is the rule rather than the exception. The body of literature in fact indicates that caution should be exercised in making them. It appears to be true that instances of polymorphism are not uncommon in those industries where the preparation and characterization of solid materials are integral aspects of the development and manufacturing of products (i.e. those on which a great deal of time and money is spent): silica, iron, calcium silicate, sulphur, soap, pharmaceutical products, dyes, and explosives. Such materials, unlike the vast majority of compounds that are isolated, are prepared not just once, but repeatedly, under conditions that may vary slightly (even unintentionally) from time to time. Similarly, in the attempt to grow crystals of biomolecular compounds, much time and effort is invested in attempts to crystallize proteins under carefully controlled and slightly varying conditions, and polymorphism is frequently observed (Bernstein *et al.* 1977; McPherson 1982). Even with the growing awareness and economic importance of polymorphism, most documented cases have been discovered by serendipity rather than through systematic searches. Some very common materials, such as sucrose and naphthalene, which certainly have been crystallized innumerable times, have not been reported to be polymorphic. The *possibility* of polymorphism may exist for any particular compound, but the conditions required to prepare as yet unknown polymorphs are by no means obvious. There are as yet no comprehensive systematic methods for feasibly determining those conditions. Moreover, we are almost totally ignorant about the properties to be expected from any new polymorphs that might be obtained.

With the growing awareness among chemists of the phenomenon of polymorphism its actual occurrence in any particular system may not be as great a surprise as a generation or two ago. The predicted existence of any particular polymorphic structure for a single compound, the conditions and methods required to obtain it, and the properties it will exhibit are still problems that will challenge researchers for many years to come.²

1.3.2 Literature sources of polymorphic compounds

As noted in the previous section, the phenomenon of polymorphism is not new to chemistry. Nineteenth century chemists were very much aware of the properties of solids, and in the decades preceding the development of spectroscopic and X-ray crystallographic methods, the characterization of solids was a crucial aspect of the identification of materials. Chemists grew crystals carefully in order to obtain characteristic morphologies and then determined physical properties such as colour, interfacial angle, indices of refraction, melting point, and even taste (e.g. Schorlemmer 1874; Senechal 1990; Kahr and McBride 1992). Being critically observant was essential, for there was little other information to rely on.

A great deal of information on crystalline properties, including polymorphism was summarized in the five-volume compendium covering over 10 000 compounds by Groth, published between 1906 and 1919. The first two of these volumes (Groth 1906*b*, 1908) deal with elements and inorganic compounds, while the last three (Groth 1910, 1917, 1919) are concerned with organic materials. The genesis of this opus is vividly described by Ewald (1962):

'Groth's most stupendous work was the *Chemische Kristallographie*, five volumes' which appeared between 1906 and 1919, comprising *in toto* 4208 pages and 3342 drawings and diagrams of crystals. The manuscript was written entirely by Groth in his fine hand and corrected over and over again by him until there was hardly a white spot left on the manuscript and again on the galley proofs. Oh for the admirable compositors in the Leipzig printing centres in the days before the general use of typewriters! The volumes contain a review of all crystallographic measurements... Each section is preceded by a survey of the crystal-chemical relations and includes many hints of gaps which should be filled by further work. In many instances Groth doubted the correctness of the work reported in the literature, and wherever possible, he got his pupils, assistants, or visiting colleagues to prepare the same substances again, and to recrystallize and remeasure them... Altogether measurements on between 9000 and 10 000

² While perhaps anecdotal, the following appears to be a good measure of the state of our knowledge about the 'pervasiveness' of polymorphism. In assigning a research project to a graduate student, a research advisor assumes a certain risk that the project will not succeed. One could imagine as a perfectly reasonable project the assignment to prepare and characterize the polymorphic forms of a *single* compound of interest, which is, of course, the practical manifestation of all four quotations at the start of this section. Unexpected results can constitute the basis for a Ph.D. thesis, but the absence of results, that is the inability to obtain *any* polymorphs, would constitute a total failure of project. This author has yet to encounter an academic research advisor who would be prepared to take the responsibility of assigning such a research project to a Ph.D. student. That is, in spite of the hyperbole of McCrone's statement and the notoriety it has received, and the increasing importance of polymorphism in the market place, there is not sufficient confidence in its veracity to risk the career of a student on any single particular compound.