



No. 12-195602- -00007-0000

Fecha: 2014-04-30 15:35:48
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 26

As. 122.586

Señor

DIRECTOR DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF: Expediente No. **12 195.602**– solicitud de patente de invención a favor de **GILEAD PHARMASSET LLC**. Título: **FOSFORAMIDATOS DE NUCLEÓSIDO**.

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. 1129 relacionado con la patentabilidad de la presente invención y notificado por fijación en lista el 4 de Febrero de 2014.

De manera atenta nos permitimos remitir a su Despacho un nuevo pliego reivindicatorio que consta de diez (10) reivindicaciones, las cuales se encuentran completamente sustentadas en el capítulo descriptivo y no exceden en ningún momento el alcance de la invención previamente divulgada.

Con relación a dicho nuevo pliego reivindicatorio, es preciso mencionar que el mismo fue objeto de una serie de modificaciones llevadas a cabo con el fin de superar todas y cada una de las objeciones manifestadas por el señor Examinador y de este modo, alcanzar el privilegio de patente que aquí se solicita.

Así pues, solicitamos sean tenidas en cuenta las siguientes aclaraciones:

1. El nuevo pliego reivindicatorio que ponemos a disposición de su Despacho guarda estrecha relación con el grupo inventivo 1 (reivindicaciones 1 a 4) toda vez que la materia referente a los demás grupos inventivos fue eliminada del mismo. De esta manera, damos por solucionado el problema de unidad de invención objetado por el señor Examinador.
2. Con referencia a los grupos inventivos 2, 3 y 4 –eliminados en su totalidad del actual pliego reivindicatorio–, nos permitimos manifestar que no se llevará a cabo el trámite de ninguna solicitud divisional a partir de los mismos.
3. La materia divulgada en las antiguas reivindicaciones 5 y 62 fue igualmente eliminada del actual pliego reivindicatorio, con lo cual se evita incurrir en excepciones a la patentabilidad.
4. Las nuevas reivindicaciones 1, 3 y 6-10 corresponden a materia que, si bien no se reivindicaba como tal en el pliego reivindicatorio previamente estudiado por el señor Examinador, se mantiene dentro del alcance de las divulgaciones del capítulo descriptivo. Específicamente, es de notar que dichas reivindicaciones se encuentran sustentadas de la siguiente manera:

Tabla 1.

Reivindicaciones	Soporte de acuerdo con la publicación internacional PCT/US2011/030725
1, 3	Antigua reivindicación 7; Páginas 19, 95 y 96
6-10	Páginas 19, 90 y 91

5. El actual pliego reivindicatorio cuenta con dos reivindicaciones independientes (reivindicación 1 y reivindicación 3), con lo cual se define puntualmente el objeto que se busca patentar –entendido como un sólido cristalino de Forma 6, como se aclarará más adelante–.
6. En respuesta a las objeciones de claridad, es de notar que el término “*alrededor*” ya no se incluye en el actual pliego reivindicatorio; se hace mención explícita en las reivindicaciones a los valores de difracción de rayos X correspondientes; y se corrigieron los errores de redacción y traducción pertinentes.

De acuerdo con los anteriores comentarios, respetuosamente solicitamos sea aceptada la total validez del nuevo pliego reivindicatorio en mención como una divulgación clara y concisa de la presente invención, una vez acatadas todas las sugerencias y recomendaciones del señor Examinador.

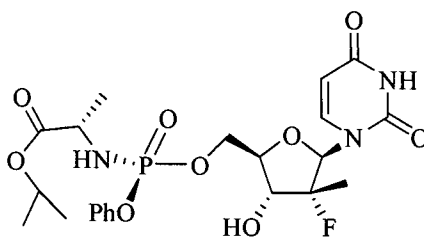
Novedad

Por otra parte, considera el señor Examinador que las enseñanzas del documento D1 (*"N-[(2'R)-2'-DEOXY-2'-FLUORO-2'-METHYL-P-PHENYL-5'-URIDYLYL]-L-ALANINE-1-METHYLETHYL ESTER AND PROCESS FOR ITS PRODUCTION"*, WO2010135569) desvirtúan la novedad de la presente invención, situación que procedemos a refutar a continuación.

Teniendo en cuenta las modificaciones llevadas a cabo al actual pliego reivindicatorio, nos permitimos reproducir aquí las reivindicaciones 1 y 3 del mismo con el objeto de contextualizar el análisis que prosigue:

Reivindicación 1

"2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino representado por la fórmula S_P-4 :

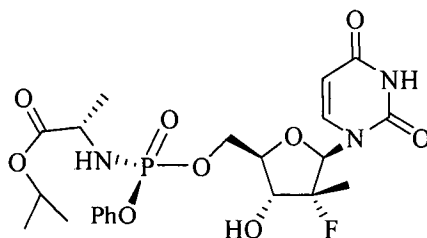


S_P-4

que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a 6.1 y 12.7."

Reivindicación 3

"2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino representado por la fórmula S_P-4 :



S_p-4

que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a 6.08, 8.2, 10.38, 10.85, 12.17, 12.7, 13.73, 14.1, 15.91, 16.83, 17.17, 17.66, 17.95, 18.79, 19.1, 19.41, 19.8, 20.11, 20.82, 21.81, 22.03, 23.03, 23.26, 23.64, 23.89, y 24.73;

con intensidades (%) de 66.7, 62.1, 29.8, 10.4, 12.0, 66.4, 14.9, 13.8, 3.1, 8.7, 19.7, 56.2, 37.7, 59.0, 14.3, 37.2, 46.0, 68.8, 100.0, 36.8, 7.4, 14.2, 21.6, 6.3, 7.0, y 3.3, respectivamente."

De acuerdo con la anterior caracterización, nos permitimos expresar que la presente invención se relaciona con **formas polimórficas** de 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo caracterizadas apropiadamente mediante su patrón de difracción de rayos X en polvo.

Habiendo aclarado entonces el alcance y la naturaleza de la presente invención, nos permitimos señalar que el documento D1 no constituye sustento suficiente a la objeción emitida por su Despacho por cuanto falla en anticipar exactamente el polimorfo aquí reivindicado junto a cada una de sus características técnicas esenciales.

En este sentido, encontramos que el documento D1 divulga una forma cristalina de 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo que no equivale al polimorfo aquí reivindicado y por tanto, no logra desvirtuar su novedad.

En conexión con este hecho, consideramos pertinente acudir al Instructivo de Examen de Solicitudes de Patentes de Invención y Modelo de Utilidad, el cual estipula lo siguiente respecto al examen de novedad de sólidos polimorfos:

“Si las características esenciales del polimorfo reivindicado habían sido divulgadas de manera específica, en un solo documento del estado de la técnica se considerará que el polimorfo no es nuevo.

Ahora bien, los polimorfos de un compuesto conocido en el estado de la técnica se consideran nuevos si, dadas sus características técnicas esenciales, tienen una forma estructural generada por la manera en que sus moléculas se posicionan y relacionan dentro de la red cristalina, no descrita en el estado de la técnica.

Si un polimorfo reivindicado es igual a otro del estado de la técnica porque ha sido producido a partir de los mismos reactivos y del mismo proceso, aunque el estado de la técnica no mencione las mismas características particulares definidas en la reivindicación en estudio (DRX monocristal o en polvo junto con dos características cualesquiera elegidas de entre espectroscopías Raman, IR, RMN-C13), debe presentarse una objeción inicial por falta de novedad del cristal y del proceso, considerando que si se midieran esas características en el polimorfo que se da a conocer en el estado de la técnica, con toda probabilidad tendrían los mismos valores.

Si el solicitante demuestra, mediante argumentaciones válidas ó ensayos comparativos, que en realidad las características del polimorfo reivindicado son diferentes de las características del estado de la técnica, la novedad quedaría establecida.” Numeral 3.4.6 – Examen de novedad, página 99 del Instructivo de Patentabilidad

A la luz de las anteriores consideraciones, nos permitimos afirmar en primer lugar que las características esenciales de la presente invención no se encuentran descritas en el documento D1 –el cual enseña una forma sólida cristalina diferente a la aquí reivindicada– y por tanto, no hay lugar a objetarle falta de novedad a la presente invención.

Para sustentar este hecho, incluimos a continuación la siguiente tabla comparativa en donde se confronta el patrón de cristalografía de rayos X en polvo de la presente invención y dicha anterioridad:

Tabla 2. Comparación de los patrones cristalográficos (XRPD 2θ) de la presente invención frente al estado de la técnica.

Reflexiones XRPD 2θ(°)		
La presente invención		Documento D1
Reivindicación 1	6.1 y 12.7	
Reivindicación 3	6.08, 8.2, 10.38, 10.85, 12.17, 12.7, 13.73, 14.1, 15.91, 16.83, 17.17, 17.66, 17.95, 18.79, 19.1, 19.41, 19.8, 20.11, 20.82, 21.81, 22.03, 23.03, 23.26, 23.64 ,23.89, y 24.73	6.6, 7.1, 9.0, 11.0, 11.6, 12.0, 16.0, 17.9, 19.6, 20.7, 21.0, 21.7, 21.9, 22.2, 23.1, 24.1, 24.4, 26.1, 27.3, 27.7, y 28.2

Tal y como revela la anterior tabla, ninguno de los picos que definen y caracterizan a la presente invención se encuentra anticipado o equivale exactamente a los picos concernientes al sólido cristalino revelado en el documento D1, por lo cual afirmamos que la presente invención se mantiene novedosa a pesar de lo divulgado en dicha anterioridad.

Más allá de esto, es de notar que la reivindicación 3 especifica también la intensidad (%) de cada uno de los picos en mención, lo cual corresponde a otra característica técnica esencial de la presente invención frente a la cual las enseñanzas del documento D1 se muestran totalmente silenciosas, hecho que ratifica la novedad de la presente invención.

Debido a que el documento D1 falla en anticipar todas y cada una de las características técnicas descritas en las reivindicaciones 1 y 3, consideramos que el señor Examinador cometió una equivocación en el juicio de la novedad de la presente invención y por tanto, solicitamos respetuosamente sea retirada la respectiva objeción.

Ahora bien, en cuanto al proceso y los reactivos a partir de los cuales se origina la presente invención, nos permitimos expresar que los mismos difieren igualmente de los divulgados en el documento D1 y por tanto, no sería posible que a partir de aquel estado de la técnica se obtuviera exactamente la materia reivindicada.

Como muestra de lo dicho, procedemos a comparar el procedimiento reivindicado frente a lo divulgado en el documento D1, en base a lo cual notará el señor Examinador que no existe relación alguna entre la presente invención y el estado de la técnica:

Tabla 3. Comparación de los procesos de cristalización propuestos por la presente invención frente al estado de la técnica.

Procedimiento de obtención del sólido cristalino	
La presente invención	Documento D1
1. Exponer a la humedad atmosférica un segundo compuesto cristalino de fórmula S_{P-4} para proporcionar una composición inicial;	1. Llevar a cabo la síntesis del 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo de acuerdo con cualquiera de las modalidades propuestas, obteniendo así una mezcla;
2. Moler en polvo la composición inicial;	
3. Dejar en reposo el polvo en un recipiente abierto.	
1. Suspender en agua un segundo compuesto cristalino de fórmula S_{P-4} para proporcionar una suspensión;	2. Disolver o suspender la mezcla en un primer solvente seguido de la adición de un anti-solvente;
2. Calentar la suspensión;	3. Remover el exceso de solvente/anti-solvente mediante decantación para obtener un residuo;
3. Enfriar la suspensión.	4. Repetir la adición de solvente y anti-solvente;
	5. Filtrar al vacío para obtener un primer

	sólido; 6. Disolver o suspender el primer sólido empleando un segundo disolvente para obtener una composición; 7. Agregar cristales semilla a la composición; 8. Recolectar el segundo sólido obtenido; 9. Disolver o suspender dicho segundo sólido en un tercer solvente; 10. Calentar en reflujo la mezcla para obtener una composición; 11. Enfriar la composición obtenida; 12. Recolectar el tercer sólido obtenido mediante filtración.
--	--

Según se aprecia en la anterior tabla, ninguno de los dos procedimientos reivindicados tienen la más mínima similitud con el que enseña el documento D1, por lo cual resulta imposible afirmar que los sólidos cristalinos reivindicados podrían obtenerse aplicando tal procedimiento conocido en el estado de la técnica.

En este orden de ideas, es oportuno agregar que el procedimiento divulgado en el documento D1 involucra el uso de un sistema solvente/anti-solvente y la posterior adición de hasta dos solventes más, condiciones que además de no coincidir con el proceso reivindicado, inciden concretamente sobre las propiedades del sólido cristalino final

A este respecto, cabe resaltar que –como bien reconocerá cualquier persona normalmente versada en la materia– tanto el sistema solvente como las condiciones de cristalización establecidas para un proceso de cristalización inciden rotundamente sobre el producto sólido a obtener y sus propiedades.

Consecuentemente, nos permitimos señalar que la materia reclamada en el actual pliego reivindicatorio cumple satisfactoriamente con el requisito de novedad por cuanto resulta completamente distinta a lo divulgado en el documento D1, razón por la cual solicitamos sea reconsiderada la objeción emitida en contra de la patentabilidad del mismo.

Nivel inventivo

En opinión del señor Examinador, los documentos D2 (*"Nucleoside Phosphoramidate Prodrugs"*, WO2008121634) y D3 (Remington, *"The Science and Practice of Pharmacy"*) proporcionan enseñanzas concretas que motivan a una persona normalmente versada en la materia a alcanzar la materia reclamada en la reivindicación 2 de manera obvia; posición con la cual nos encontramos en total desacuerdo.

Con el fin de demostrar la entera patentabilidad de la presente invención, nos permitimos comentar el examen conducido por el señor Examinador y analizar a fondo las enseñanzas de los citados documentos, las cuales no constituyen sustento suficiente a la objeción en mención.

Primeramente, es preciso mencionar que el capítulo descriptivo de la presente invención divulga seis formas polimórficas (Formas 1-6) y una forma amorfa del compuesto de fórmula Sp-4, las cuales se diferencian entre sí de la siguiente manera:

- Las Formas 1 y 6 son formas cristalinas anhidras;
- La Forma 2 es un solvato en diclorometano;
- La Forma 3 es un solvato en cloroformo;
- La Forma 4 es un cristal obtenido a partir de acetonitrilo; y
- La Forma 5 es un cristal obtenido a partir de anisol.

Respecto a dichas formas cristalinas, cabe resaltar que el Ejemplo 21 presentado en el capítulo descriptivo revela que las Formas 2 y 3 se transforman en la Forma 1 al ser aisladas, y las Formas 4 y 5 se transforman igualmente en la Forma 1 tras filtración, lo

cual lleva a afirmar que dichas Formas 2-5 no son estables debido a que se convierten fácilmente en dicha Forma 1.

Ahora bien, en conexión con este hecho, nos permitimos expresar que tal y como se mencionó previamente, el pliego reivindicatorio aquí presentado fue modificado pertinentemente para restringir el alcance de la presente invención a la Forma 6 únicamente, la cual describiremos en detalle más adelante.

Teniendo claro entonces el alcance de la presente invención, consideramos que ninguno de los documentos citados por su Despacho anticipa las formas cristalinas aquí reivindicadas ni contiene instrucciones concretas que motiven al versado en la materia a alcanzarlas, razón por la cual solicitamos sean tenidos en cuenta los argumentos que exponemos aquí a fin de reconsiderar la respectiva objeción.

El documento D2 divulga el compuesto 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo; sin embargo falla en describir las propiedades de dicho compuesto en estado sólido, por lo cual nos permitimos afirmar que dicho documento D2 es completamente silencioso respecto a las propiedades y características de cualquiera de las Formas 1-6 aquí divulgadas, o más específicamente las ventajas de la Forma 6 reivindicada.

Por su parte, encontramos que el documento D3 corresponde a un texto académico de divulga de manera muy general los principios del polimorfismo, por lo cual consideramos que sus enseñanzas son muy limitadas y no proporcionan al versado en la materia la información necesaria para alcanzar la presente invención de manera obvia.

Es más, consideramos que lo consignado en el documento D3 hace parte del conocimiento estándar del versado en la materia y por tanto, sus enseñanzas no constituyen materia de utilidad en el desarrollo de formas sólidas cristalinas a las ya conocidas en el estado de la técnica, hecho por el cual afirmamos que el señor Examinador falló en proporcionar el debido soporte documental a su objeción.

A pesar de que en nuestro concepto dichos documentos D2 y D3 no logran desvirtuar la patentabilidad de la presente invención, encontramos que el señor Examinador comparó la materia reivindicada respecto a lo divulgado en el documento D2, denotando claramente que la presente invención corresponde a una forma cristalina definida que no se encuentra descrita en el estado de la técnica pero a la cual no le atribuye ningún efecto técnico superior o sorprendente.

Frente a este hecho, nos permitimos señalar que la Forma 6 reivindicada presenta una serie de ventajas inesperadas que no se encuentran divulgadas en ninguno de los documentos del estado de la técnica y que a pesar de ser descritas ampliamente en el capítulo descriptivo de la presente solicitud, parecen haber sido ignoradas por el señor Examinador al momento de conducir el examen de nivel inventivo.

Por tal razón, consideramos pertinente presentar en este memorial un análisis de dichas ventajas, las cuales se derivan de ensayos y pruebas llevadas a cabo por el Inventor para evaluar y comparar la estabilidad física de la Forma 6 reivindicada y frente a la Forma 1, ya que como se mencionó antes, las Formas 2-5 no constituyen formas sólidas cristalinas estables del compuesto 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo.

Así pues, a través de los ensayos y pruebas que se comentarán a continuación se llevó a cabo la caracterización de ambas Formas 1 y 6, la cual resumimos de la siguiente manera:

Tabla 4. Resumen de las propiedades físicas de las Formas 1 y 6.

Forma 1	Forma 6
- Forma metaestable - Delicuesce al ser almacenada a 40 °C/75% HR - Punto de inicio de fusión: aproximadamente 93 °C - Sufre conversión total de cuando se encuentra suspendida en agua	- Forma no-higroscópica - Punto de fusión: aproximadamente 123 °C - Físicamente estable cuando se suspende en agua y se somete prolongadamente a un ambiente acuoso

A partir de la anterior caracterización, es evidente que la Forma 6 reivindicada cuenta con atributos físicos favorables que la constituyen como una forma cristalina físicamente estable y que, comparada con la Forma 1, cuenta con características deseables y ventajosas como lo son la **no-higroscopicidad, elevado punto de fusión y resistencia a ambientes acuosos o húmedos.**

Más en detalle, la higroscopicidad de ambas formas cristalinas fue analizada, en base a lo cual se dio lugar a la siguiente caracterización:

Tabla 5. Estudio de la higroscopicidad de las Formas 1 y 6.

Forma 1	Forma 6
- Demostró un nivel significativo de sorción de agua a humedades altas con ganancia de peso de ~0.7% al alcanzar el equilibrio tras 6 horas y 80% HR - Se determinó ganancia adicional de ~4% al alcanzar el equilibrio tras 6 horas y 90% HR - Tal ganancia de peso fue irreversible con una ganancia de 2.1% tras finalizado el ciclo de desorción - Finalizado el ensayo, se retiró un remanente líquido de la cámara, por lo cual se encontró que la muestra había deliquescido por completo	- Demostró un cambio de peso reversible de <0.5% al someterse a un ciclo de estudio desde 0 a 90% HR a temperatura ambiente - No sufrió deliquesencia - Mediante un análisis de difracción de rayos X en polvo se confirmó que no hubo ninguna alteración de la forma cristalina tras concluir el ensayo

Según estos resultados, es de notar que el comportamiento de la presente invención (Forma 6, Figura 2) al ser sometida al ensayo de higroscopicidad en donde se evalúa la ganancia de peso al aumentar progresivamente la humedad relativa del medio, junto a la reversibilidad de dicha ganancia de peso, es completamente favorable y ventajoso en comparación con las propiedades que revela la Forma 1

Adicionalmente, para corroborar la validez de la información aquí expuesta respecto a la **no-higroscopicidad** de la presente invención, nos permitimos incluir a continuación dos gráficas que constituyen sustento adicional de la estabilidad física superior de la Forma 6 reivindicada:

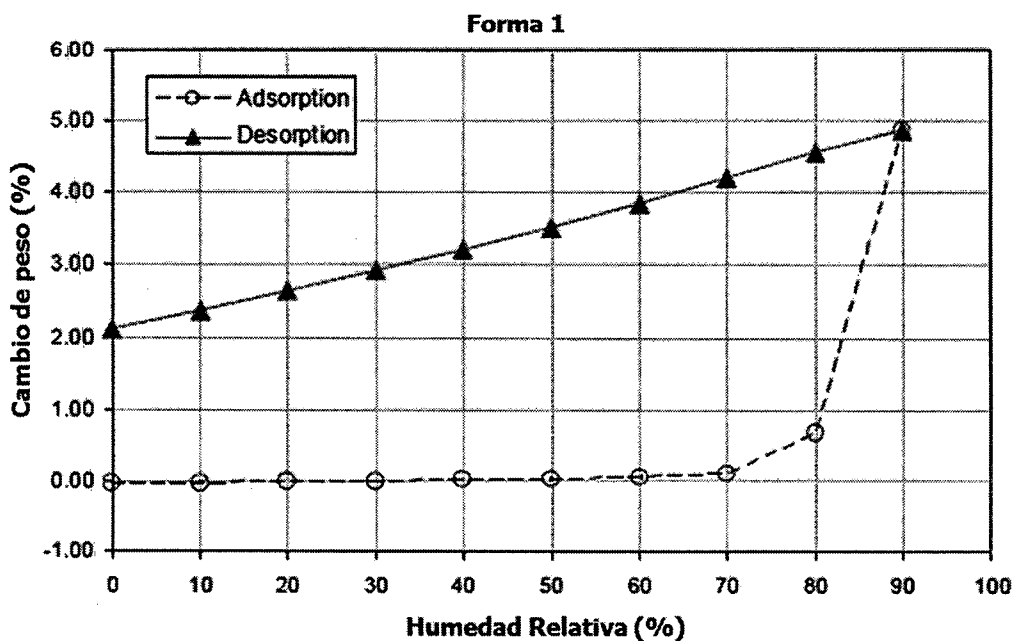


Figura 1. Esquema representativo de la variación de peso de la Forma 1 al ser sometida a ambientes con humedad variable.

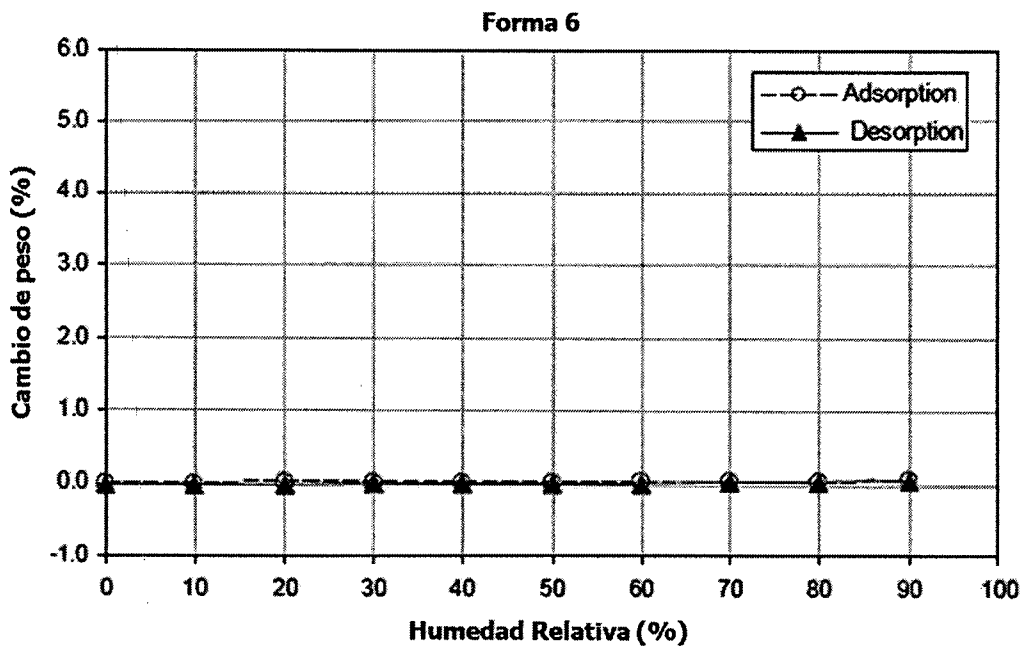


Figura 2. Esquema representativo de la variación de peso de la presente invención (Forma 6) al ser sometida a ambientes con humedad variable.

De acuerdo con lo representado en las anteriores gráficas, es evidente que la presente invención (Forma 6) cuenta con propiedades físicas ventajosas en comparación con las manifestadas por la Forma 1, las cuales demuestran que la presente invención goza

de una estabilidad física superior siendo completamente resistente a ambientes altamente húmedos como los probados en dicho ensayo.

En este orden de ideas, nos permitimos afirmar que la objeción del señor Examinador carece de total fundamento ya que se deriva de un examen de nivel inventivo a lo largo del cual se omitió por completo la existencia del efecto técnico superior e inesperado que aquí exponemos, el cual solicitamos sea tenido en cuenta como muestra contundente de la patentabilidad de la materia reivindicada.

Ahora bien, más allá de la estabilidad física ya comentada, es preciso abordar el estudio de las propiedades termodinámicas de la Forma 6, las cuales son igualmente ventajosas y reafirman la patentabilidad de la presente invención.

Así pues, nos permitimos mencionar que, tal y como se reporta en el capítulo descriptivo de la presente solicitud (Páginas 107 y 108, Figura 19), se determinó el punto de inicio de fusión y el calor de fusión de las Formas 1 y 6 obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 6. Comparación de las propiedades termodinámicas de las Formas 1 y 6.

Forma 1	Forma 6
- Punto de inicio de fusión: 93,9 °C	- Punto de inicio de fusión: 120.7 °C
- Calor de fusión: 43 J/g	- Calor de fusión: 79 J/g

Como es posible observar, la presente invención (Forma 6) exhibe valores de punto de inicio de fusión y calor de fusión superiores a los de la Forma 1, hecho que puede ser interpretado como evidencia de la favorable estabilidad termodinámica de la forma sólida cristalina reivindicada.

Adicional a lo ya comentado, nos permitimos mencionar que la estabilidad física de la presente invención fue puesta a prueba también mediante un ensayo en donde se evaluó la integridad de una muestra de cristales de Formas 1 y 6 almacenados de tres posibles maneras: en botellas abiertas de polietileno de alta densidad, botellas de polietileno de alta densidad selladas por inducción sin desecante, y botellas de

polietileno de alta densidad selladas por inducción con desecante, sometidas a un ambiente de 40 °C/75% HR durante un mes. Una vez transcurrido el mes de estudio, las muestras resultantes fueron analizadas por cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC) empleando un método indicador de estabilidad, obteniendo los siguientes resultados:

Tabla 7. Estabilidad de estado sólido de las Formas cristalinas 1 y 6 almacenadas a 40 °C/75% HR.

Tiempo (días)	Condiciones de almacenamiento	Porcentaje de identidad con la molécula Sp-4	
		Forma 1	Forma 6
0	NA	99.78	99.86
1	Abierta	99.78 ^b	99.86
	Cerrada	99.79	99.85
7	Abierta	99.76 ^b	99.87
	Cerrada	99.76	99.86
30	Abierta	99.77 ^b	99.73
	Cerrada	99.78 ^b	99.75
	Cerrada con desecante ^a	99.78	99.73

^a Botellas de polietileno de alta densidad selladas por inducción (30 mL) con tapón de rosca a prueba de niños de polipropileno. Cada botella contiene 1 g de desecante.

^b El análisis de difracción de rayos X en polvo indicó que las muestras resaltadas en gris sufrieron un cambio físico de forma, por lo cual la muestra resultante no corresponde a la Forma 1 inicial.

Según los resultados anteriores, es posible afirmar que las muestras del sólido de Forma 1 fueron físicamente inestables y enfrentaron un cambio físico al ser almacenadas en botellas abiertas de polietileno de alta densidad y en botellas selladas del mismo material en ausencia de desecante.

En contraste con tal comportamiento, la presente invención (Forma 6) se mantuvo estable independiente de las condiciones de almacenamiento a las que fueron sometidas las muestras, hecho que demuestra una vez más la estabilidad superior de la materia reivindicada en comparación con el estado de la técnica.

Por último, es preciso comentar que como fruto de los estudios y ensayos practicados, fue posible descubrir que el sólido de Forma 1 es físicamente inestable en presencia de agua a temperatura ambiente, debido a que las suspensiones del mismo en agua se convierten rápidamente en un gel amorfo que subsecuentemente se cristaliza y adquiere la Forma 6 reivindicada.

Contrario a este comportamiento, la Forma 6 demostró mantener la estabilidad e integridad física de su red cristalina al ser suspendida en agua y al someterla a un ambiente acuoso durante un periodo de tiempo prolongado (4 semanas), hecho que soporta aún más la patentabilidad de la presente invención ratificando la existencia de un efecto técnico superior e inesperado entendido como su ***estabilidad física mejorada***.

En vista de dicho efecto técnico superior e inesperado, solicitamos respetuosamente sea tomada en cuenta la existencia de indicios adicionales de nivel inventivo que confirman de forma contundente la entera patentabilidad de la materia reivindicada.

Teniendo en cuenta lo dicho, solicitamos sea reconsiderada la objeción manifestada por su Despacho toda vez que, como se ha demostrado, el examen de nivel inventivo no fue conducido de manera objetiva y no permitió establecer un juicio de valor respecto al cumplimiento de dicho requisito por parte de la presente invención.

Más específicamente, encontramos que el señor Examinador acude al documento D3 perteneciente al estado de la técnica, el cual a pesar de divulgar información competente con el campo técnico que aborda la presente invención, únicamente proporciona información académica general que no constituye en ningún momento una guía para obtener la forma cristalina reivindicada o para prever de alguna manera la favorable estabilidad física que la misma presenta.

Por tal motivo consideramos que el señor Examinador en definitiva falló en proporcionar el debido soporte documental a su objeción, la cual encontramos carente de sentido y solicitamos consecuentemente sea retirada.

Entre otras cosas, consideramos oportuno mencionar que si bien las prácticas habituales del versado en la materia motivarían al versado en la materia a desarrollar o idear posibles polimorfos del compuesto 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo, el estado de la técnica no brinda en ningún momento alguna expectativa de éxito respecto a la posibilidad de obtener específicamente la Forma 6 reivindicada de la mano con su favorable estabilidad.

Así pues, es nuestra intención mencionar que aún si el versado en la materia aplicara los métodos y conocimientos sobre el polimorfismo revelados en el documento D3 para dar origen a una forma sólida cristalina alternativa a la enseñada en el documento D2, no existe garantía alguna de que el resultado obtenido cuente con las características físicas y termodinámicas ya señaladas, las cuales insistimos son ventajosas y representan un valioso aporte al campo técnico.

Con el fin sustentar el componente sorpresivo que acompaña el efecto técnico superior alcanzado por la presente invención, adjuntamos al presente memorial el documento "Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement" (Jones, W. et al., Mater. Res. Bull. (2006), 31:875-79) en base al cual afirmamos que **"en general no es posible predecir de forma computacional el número de polimorfos observables incluso de las moléculas más sencillas"**, situación que nos permite afirmar que ni siquiera el arte previo podría brindarle al versado en la materia una expectativa de éxito suficiente para que logre obtener un producto cristalino como el aquí reivindicado.

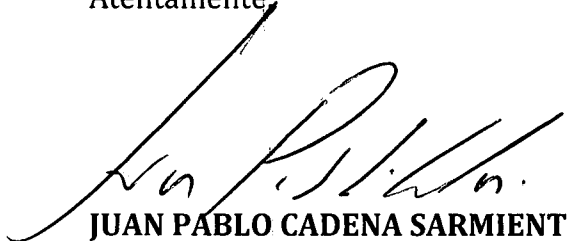
De igual manera, acudimos nuevamente al instructivo de Patentabilidad para demostrar que la existencia de dicho efecto técnico inesperado constituye sustento suficiente para otorgarle a la forma sólida cristalina reivindicada el privilegio de patente que se solicita:

"Pero, si el polimorfo reivindicado tiene un efecto inesperado sobre la forma del estado de la técnica más cercano, se reconocerá que es inventivo." Numeral 3.4.7
– Examen de nivel inventivo, página 102 del Instructivo de Patentabilidad

Consecuentemente, reiteramos que la estabilidad superior del sólido de Forma 6 constituye un **efecto técnico inesperado** que representa a su vez un indicio adicional y contundente del nivel inventivo de la misma que corrobora y sustenta la entera patentabilidad de la presente invención, muy a pesar de lo divulgado en los documentos citados por el señor Examinador y el juicio elaborado a partir de los mismos.

En vista de lo anteriormente expuesto, respetuosamente solicitamos 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.

Atentamente,



JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

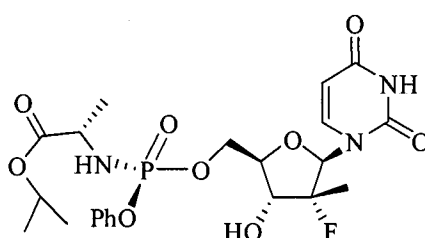
T.P. No. 57.492 del C.SJ.

C.C. 80.410.337 de Usaquén

Calle 70 A No. 4 - 41

REIVINDICACIONES

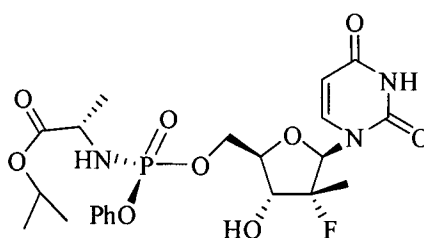
1. 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino representado por la fórmula S_p-4 :

 S_p-4

que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a 6.1 y 12.7.

2. 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de la reivindicación 1 que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a: 8.2, 10.4, 17.2, 17.7, 18.0, 18.8, 19.4, 19.8, 20.1, 20.8, 21.8 y 23.3.

3. 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino representado por la fórmula S_p-4 :

 S_p-4

que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a 6.08, 8.2, 10.38, 10.85, 12.17, 12.7, 13.73, 14.1, 15.91, 16.83, 17.17, 17.66, 17.95, 18.79, 19.1, 19.41, 19.8, 20.11, 20.82, 21.81, 22.03, 23.03, 23.26, 23.64, 23.89, y 24.73;

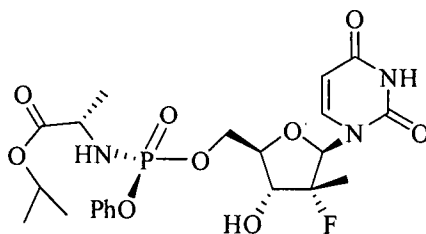
con intensidades (%) de 66.7, 62.1, 29.8, 10.4, 12.0, 66.4, 14.9, 13.8, 3.1, 8.7, 19.7, 56.2, 37.7, 59.0, 14.3, 37.2, 46.0, 68.8, 100.0, 36.8, 7.4, 14.2, 21.6, 6.3, 7.0, y 3.3, respectivamente.

4. Una composición que comprende el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1- 3.

5. Una composición farmacéutica que comprende el 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3, y un medio farmacéuticamente aceptable.

6. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:

a) exponer a la humedad atmosférica un segundo compuesto cristalino representado por la fórmula S_{P-4} :



S_{P-4}

que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a:

(1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3, 22.2, o

(2) 5.0, 7.3, 9.4, y 18.1,

para proporcionar una composición inicial.

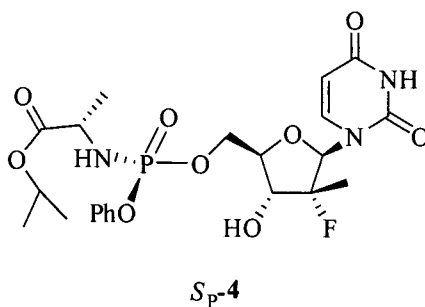
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, el cual comprende además:

b) moler en polvo la composición inicial; y

c) permitir que el polvo repose en un recipiente abierto.

8. Un proceso para preparar 2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-yl)-4-fluoro-3-hidroxi-4-metiltetrahidrofuran-2-il)metoxi)(fenoxi)fosforil)amino)propanoato de (S)-isopropilo cristalino de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende:

suspender en agua un segundo compuesto cristalino representado por la fórmula S_p-4 :



que tiene reflexiones XRPD $2\theta(^{\circ})$ a:

(1) 5.2, 7.5, 9.6, 16.7, 18.3, 22.2, o

(2) 5.0, 7.3, 9.4, y 18.1,

para proporcionar una suspensión.

9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, el cual comprende además calentar la suspensión.

10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, el cual comprende además enfriar la suspensión.

Pharmaceutical Cococrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement

William Jones, W.D. Samuel Motherwell, and Andrew V. Trask

Abstract

Pharmaceutical cococrystals are crystalline molecular complexes containing therapeutic molecules. They represent an emerging class of pharmaceutical materials offering the prospect of optimized physical properties. This article highlights important opportunities and challenges associated with the design and synthesis of pharmaceutical cococrystals. Cococrystallization is first placed into context with the more established approaches to physical property optimization of polymorph, hydrate, and salt selection. A directed, intermolecular-interaction-based approach to cococrystal design is described. The enhancement of specific physical properties, such as dissolution rate and physical stability, is illustrated by summarizing several recent reports. Synthetic approaches to cococrystallization are considered; in particular, the selectivity and screening-related opportunities afforded by solid-state grinding and solvent-drop grinding methods are discussed. Finally, an outlook on future developments summarizes the growth potential in this field, especially with regard to targeted, informatics-driven cococrystal screening approaches.

Keywords: biomedical, crystal growth, crystalline

Introduction

On average, about a decade of research and development is expended in the discovery and commercialization of a new pharmaceutical product. Initial R&D efforts center on the identification of a suitable molecular structure, physical form, and formulation. Whereas the molecular structure of the active pharmaceutical ingredient (API) of a drug substance is selected to optimize therapeutic properties, selecting the physical form of an API represents a strategic opportunity for optimizing such physical properties as solubility, dissolution rate, hygroscopicity, physical stability, and chemical stability.¹

Most APIs are dosed as solids, and most solid APIs exist in the crystalline form.

Frequently, however, the API does not crystallize on its own or it crystallizes into one or more crystal forms that possess undesirable physical properties. In either case, an alternative crystal form is typically sought. Various options include single-component and multiple-component modifications of an API, including polymorphs, salts, solvates, and hydrates. In addition to these established crystalline API modifications, pharmaceutical cococrystals, or crystalline molecular complexes involving an API, have recently attracted interest as an alternative approach.

This article outlines how pharmaceutical cococrystals offer an alternative approach to physical property optimization

during crystal form selection. Important design strategies for making cococrystals are described, along with some recent examples of using cococrystals to enhance specific physical properties. Cococrystal screening and synthesis are also covered, particularly using solid-state grinding and solvent-drop selective cococrystal synthesis.

Solid-State Modifications of APIs Polymorphs

A polymorph is "a solid crystalline phase of a given compound resulting from the possibility of at least two different arrangements of the molecules of that compound in the solid state."² Different polymorphs of a given compound each possess a unique set of physicochemical properties, and many, if not most, compounds exhibit polymorphism to some extent.^{1,3,4} Some compounds exist in more than ten crystal form modifications.⁵ At present, it is not generally possible to computationally predict the number of observable polymorphs of even the simplest molecules,⁶ and as a result, the use of high-throughput screening methods to search for new polymorphic forms has become an important tool in form screening.⁵

Hydrates and Solvates

Frequently during crystallization, solvent may be taken up and incorporated as part of the crystal structure. Most solvents, however, are biologically toxic; as a result, most solvate-containing crystals are avoided in the development of the solid form of an API.

An important exception is the subclass of API hydrates, which are well known in pharmaceutical products.^{7,8} It has been estimated that one-third of pharmaceutical molecules are capable of forming hydrates.^{9,10} As a result of process-induced stresses, such as changes in temperature, pressure, or relative humidity, hydrates often convert into anhydrous crystal forms. This conversion from hydrate to anhydrate can result in significant changes in physical properties and can present major issues, for example, during storage, where hydrate conversion can compromise dosage form appearance and integrity.

Pharmaceutical Salts

Salt formation is a common approach to modifying the properties of an API.¹¹⁻¹³ Salt formation is an acid-base reaction between the API and an acidic or basic substance. It is an attractive strategy, because most pharmaceutical compounds possess either acidic or basic functionality, and the widespread use of salt formation is evidenced by the large number of marketed crystalline salts of APIs.¹⁴

Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement

Pharmaceutical Cocrystals

A more recent approach to pharmaceutical physical property optimization is pharmaceutical cocrystal formation. A cocrystal may be thought of as a crystalline complex of two or more neutral molecular constituents bound together in the crystal lattice through noncovalent interactions, often including hydrogen bonding.

The application of cocrystallization to the pharmaceutical industry provides inherent benefits as compared with salt formation in at least two ways. The first is that, at least in theory, all types of molecules can form cocrystals, including weakly ionizable and non-ionizable APIs, which are traditionally considered to present a higher risk in terms of physical property optimization because they have either limited or no capacity for salt formation.

A second benefit is that, whereas for toxicological reasons only 12 or so acidic or basic counterions are explored in a typical API salt screen,^{12,15} there are many potential counter-molecules that may be used in cocrystal synthesis. (A counter-molecule may be defined as the species cocrystallized with the API.) The U.S. Food and Drug Administration manages several lists of substances that have precedence as food ingredients (e.g., the FDA's GRAS list, a list of substances "generally recognized as safe"), with the total amount of substances numbering in the thousands. Although the increased scope of cocrystals is a benefit in that it suggests a greater likelihood of achieving a desirable physical property profile for an API physical form, it also presents a challenge in terms of screening efforts, even with high-throughput screening.

To maximize efficiency in screening for cocrystals, therefore, improved rational cocrystal design and more efficient cocrystal screening protocols are needed.

Synthon Approach to Cocrystal Design

The formation of cocrystals has been studied for some time in academic research, and various important studies aimed at understanding cocrystal design have been published.

In early studies, Etter and co-workers proposed several "hydrogen-bond rules," including the observations that (1) all good proton donors and acceptors are used in hydrogen bonding, and (2) the best donor typically pairs with the best acceptor in a given crystal structure.¹⁶ The combined use of the hydrogen-bond rules with a geometric analysis (known as graph-set analysis¹⁷) assisted Etter and co-workers in implementing rational cocrystal design

in the synthesis of many new supramolecular structures.

Allen et al. demonstrated a quantification of the "robustness" of a certain class of intermolecular arrangements (commonly called motifs, or synthons) involving strong hydrogen-bonded bimolecular ring motifs. Their analysis involved examining trends within the Cambridge Structural Database (CSD), a searchable repository containing more than 300,000 small-molecule crystal structures.¹⁸ They assessed the robustness of a motif in terms of its "formation probability," that is, the observed frequency of motif formation among all structures containing the necessary functional group components. A higher formation probability suggested a greater utility in a cocrystal design scheme.

By relying on robust intermolecular interactions with demonstrated solid-state reproducibility, synthon-based cocrystal design has become increasingly important to the synthesis of new cocrystal materials. In the future, automated searches for formation probabilities pertaining to the molecular structure of an API of interest will be an important step toward rational pharmaceutical cocrystal design.

Pharmaceutical Cocrystals and Physical Property Enhancement

During the past few years, the focus on pharmaceutical cocrystals has increased significantly.¹⁹ In 2002, Oswald et al. demonstrated cocrystallization of the analgesic drug paracetamol (acetaminophen) with six different counter-molecules, each of which was capable of acting as a hydrogen-bond acceptor.²⁰ Shortly thereafter, Zaworotko and co-workers reported cocrystals of the APIs ibuprofen, flurbiprofen, and aspirin with several hydrogen-bond acceptors.²¹ These examples served as early proof that a series of cocrystals with common hydrogen-bonding features may be obtained with APIs. Aside from melting point data, however, these reports focused essentially on structural features without addressing the functional properties that these cocrystals might offer. Additionally, from an industrial standpoint, these were only model systems, in that the non-API components were, in most cases, not known to be safe for human ingestion.

In a subsequent paper, Zaworotko and co-workers reported on a series of cocrystals of the API carbamazepine, a drug used in the treatment of epilepsy, with a variety of different counter-molecules, including several that are biologically nontoxic, including acetic acid, nicotinamide (vitamin B₃), and the well-known sweetener saccharin.²² The report brought to light the

variety of possible counter-molecules that may form cocrystals with a single API.

Despite the increase in reports containing new pharmaceutical cocrystal structures, however, only a limited number of studies have directly addressed the realization of physical property modification. One report of a pharmaceutical cocrystal with enhanced dissolution properties involved cocrystals of several nontoxic C₄ (four-carbon) 1,4-dicarboxylic acids with itraconazole, an antifungal drug with very low aqueous solubility in its crystalline free base form.²³ The cocrystals reportedly resulted from a high-throughput crystal form screen of itraconazole, and the acids in the study were known to be biologically nontoxic at common pharmaceutical dosage levels.¹⁵ Single-crystal data were reported for one of the cocrystals, a 2:1 itraconazole:succinic acid cocrystal (Figure 1), where it was observed that the diacid spanned two itraconazole molecules via OH...N hydrogen bonds. All of the cocrystals demonstrated an enhanced dissolution profile as compared with itraconazole free base, and in some cases the dissolution profiles of the cocrystals approached that of amorphous itraconazole, which itself had been developed for the specific aim of enhancing the dissolution rate of the API.

The same study also emphasized the value of performing high-throughput cocrystal screening in addition to implementing rational design methodology. In the itraconazole:succinic acid cocrystal, the diacid formed a hydrogen bond with the five-membered triazole ring rather than with the most basic site on the drug molecule, the nitrogen of the six-membered piperazine (pK_a = 3.7). This example appeared to violate the best-donor–best-acceptor hydrogen-bond rule in preference for what may have been a geometric consideration: attempts to cocrystallize itraconazole with dicarboxylic acid chain lengths other than C₄, including malonic (C₃), glutaric (C₅), and adipic (C₆) acids, were reportedly unsuccessful. Until it becomes possible to confidently predict which counter-molecules will form cocrystals with a given API, high-throughput screening will continue to be of tremendous value to this research field.

A second demonstration of dissolution rate enhancement via cocrystallization involved three pharmaceutical cocrystals of the API fluoxetine, the active ingredient in the antidepressant drug Prozac.²⁴ This case was of particular interest from the standpoint of cocrystal design: the researchers formed cocrystals by combining a carboxylic acid with the hydrochloric acid (HCl) salt of fluoxetine, generating three novel cocrystals of salts. For example,

Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement

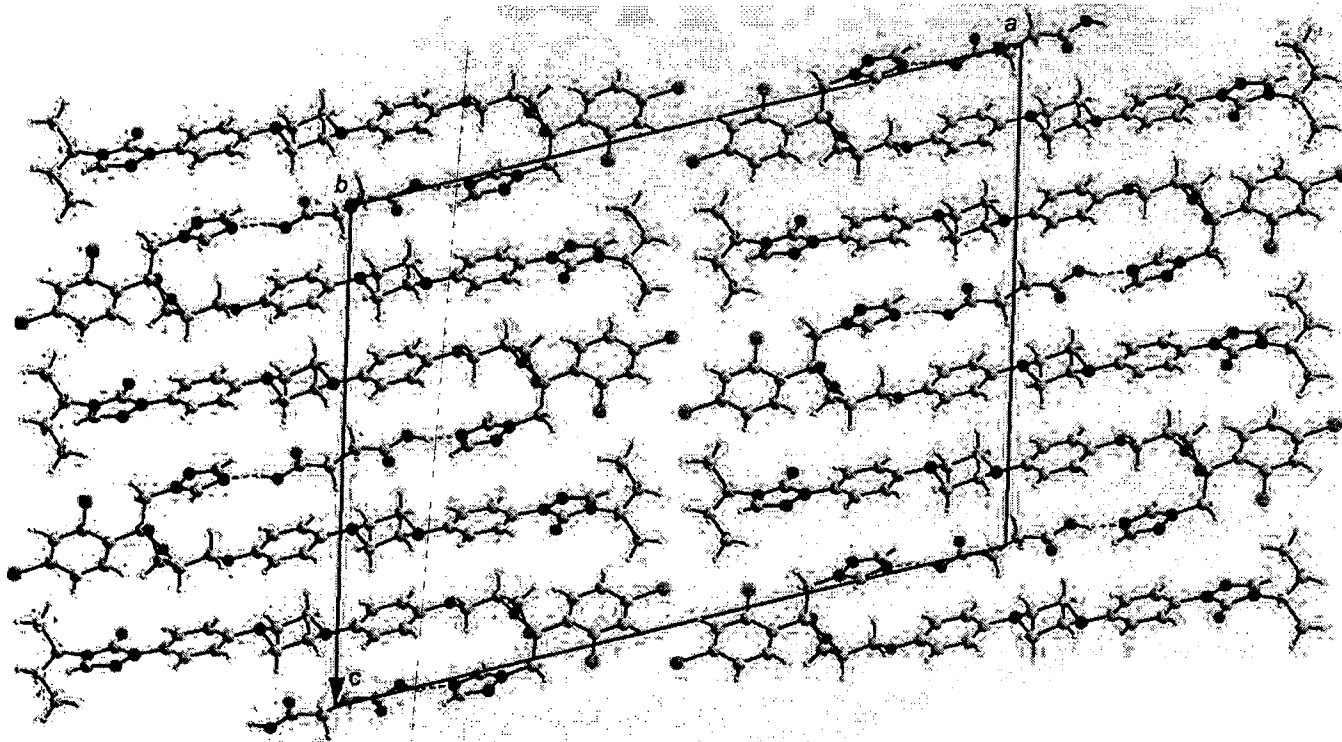


Figure 1. Crystal packing diagram and corresponding unit cell of the 2:1 itraconazole:succinic acid cocrystal.²³ Carbon atoms are large and gray, hydrogen atoms are small and white, nitrogen atoms are blue, oxygen atoms are red, and chlorine atoms are green.

fluoxetine:HCl salt was cocrystallized with succinic acid to form a succinic acid cocrystal of the fluoxetine:HCl salt, with a stoichiometry of 2:2:1 fluoxetine:chloride:succinic acid (see Structure 1). Significant differences in the measured dissolution rates of each of the three cocrystals were observed, such that individual cocrystals were found to exhibit rates above, below, and comparable with that of the crystalline HCl salt. In general, multiple-component cocrystals (and cocrystals of salts) with more than two components are evidence of the wide supramolecular diversity that may be achieved via cocrystal design.

The issue of physical stability enhancement via cocrystallization was

addressed using caffeine as a model API. Caffeine is known to exhibit solid-state physical instability as a function of relative humidity (RH); its stable anhydrous polymorph undergoes conversion to a crystalline hydrate upon exposure to high RH, and the hydrate loses water below a critical RH and reverts to the anhydrate. This form of physical instability limits the processing and storage conditions of an API in development. Caffeine also has a limited salt-forming capacity attributable to its weak basicity (its conjugate acid has a reported pK_a of 3.6), meaning that it is capable of forming salts only with strong acids. Only one pharmaceutically acceptable salt of caffeine had been reported in the CSD, a caffeine HCl salt that existed as a dihydrate.

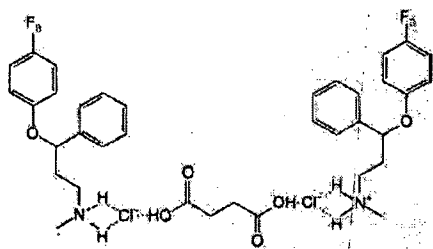
A cocrystallization study was initiated to obtain a series of cocrystals of caffeine that could be measured with regard to RH stability.²⁵ A strategy was devised whereby caffeine cocrystallization was attempted with several pharmaceutically acceptable dicarboxylic acids of various chain lengths. The strategy relied upon a caffeine-acid hydrogen-bond interaction that satisfied the hydrogen-bond rules, forming a motif that exhibited a good degree of robustness in the CSD.

Six caffeine:dicarboxylic acid cocrystals were reported, and the results of storing

cocrystal materials at several RH conditions were described. One cocrystal (the 2:1 caffeine:oxalic acid cocrystal, Figure 2), was physically stable at all RH conditions and all time points across the study. This cocrystal material was also fully stable upon slurrying in water. The stability of the caffeine:oxalic acid cocrystal is particularly remarkable given that both caffeine and oxalic acid, as pure materials, are known to convert to crystalline hydrates. The reason for this stability is currently being studied.

Supramolecular Synthesis via Solid-State Grinding

Solid-state grinding is the act of mixing, pressing, and crushing materials manually



Structure 1. Hydrogen-bond arrangement in the crystal structure of succinic acid cocrystal of fluoxetine:HCl salt; taken from crystal structure data.²⁴

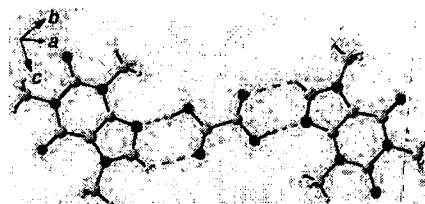


Figure 2. Hydrogen bonding in a 2:1 caffeine:oxalic acid cocrystal. Carbon atoms are large and gray, hydrogen atoms are small and white, nitrogen atoms are blue, and oxygen atoms are red.

Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement

with a mortar and pestle or mechanically in a mill. A common means of particle size reduction, solid-state grinding may also be performed on a mixture of materials to induce covalent or supramolecular reactivity. In the context of pharmaceutical cocrystals, solid-state grinding has emerged recently as a viable synthetic alternative to solution-based crystallization methods. In certain cases, pharmaceutical cocrystal synthesis by solid-state grinding offers enhanced selectivity as compared with that of solution crystallization. Moreover, the simplicity of the technique in revealing the cocrystallization potential between two molecular species suggests application in cocrystal screening efforts.

Caira and co-workers provided an early demonstration of the application of solid-state grinding to pharmaceutical cocrystal synthesis in a study of six cocrystals of the sulfa drug sulfadimidine with various carboxylic acids, including anthranilic acid (AA) and salicylic acid (SA).²⁶ Additionally, a remarkable preference was demonstrated for one particular cocrystal, the sulfadimidine:AA cocrystal. In a grinding competition experiment, a sulfadimidine:SA cocrystal, for which the crystal structure had been previously determined, was ground in the presence of AA. The result was a displacement of SA by AA as the cocrystal partner of sulfadimidine. Because of the common hydrogen-bonding pattern in both cocrystals, the authors based their explanation for the preference on the relative strengths of hydrogen bonding in the ingoing homomeric acid crystals. In extending these results to pharmaceutical processing considerations, it can be imagined that a grinding competition experiment such as the one just described might be used to assess the stability of a given pharmaceutical cocrystal material in the presence of excipients (i.e., substances other than the pharmacologically active drug in the final drug product) that may be encountered in the course of a formulation process.

With regard to the caffeine cocrystals described in the previous section, whereas single crystals were obtained by solution growth, it was reported that most cocrystals could also be prepared by grinding together the reactants in a ball mill. This finding was not unexpected: solid-state grinding has been repeatedly relied upon as a viable synthetic method for organic cocrystals. Solid-state grinding was often used by Etter and co-workers as a means of preparing cocrystal materials for the investigation of hydrogen-bond preferences. Furthermore, in a number of instances they reported that certain cocrystal modifications could be formed only by the

grinding method. These and other examples of this phenomenon were recently summarized.²⁷

The ability of solid-state grinding to reveal alternative cocrystal modifications would be particularly useful in pharmaceuticals, where unforeseen polymorphic transformations can bring disastrous consequences, including the withdrawal of a pharmaceutical product from the market.²⁸ For example, in a model system of cocrystals with caffeine and several monocarboxylic acids, solid-state grinding generated crystal forms which were initially inaccessible from solution. In experiments involving caffeine and trifluoroacetic acid, cocrystal material synthesis was initially found to be possible only via grinding. Two 1:1 polymorphs were identified and could be prepared separately depending upon the quantity of starting material in the grinding jars. The structure of each was solved from powder x-ray diffraction (PXRD) data. Subsequently, by using seeds obtained by grinding, cocrystal material of each polymorph was prepared by solution growth methods. This seeding method was used to obtain a single crystal for one of the structures, which confirmed the initial PXRD structure solution of that polymorph.²⁹

Enhanced Supramolecular Selectivity via Solvent-Drop Grinding

A modification to the solid-state grinding experiment has enabled enhanced supramolecular selectivity in certain cocrystal systems. Termed "solvent-drop" grinding, this method allows for stoichiometric and polymorphic selectivity in two model cocrystal systems.

Solvent-drop grinding involves the grinding of two materials together, as with solid-state grinding, but with the addition of a minor quantity of solvent (typically a few tenths of one equivalent of solvent per mole of starting material). The added solvent acts in what may be described as a catalytic role, in that the quantities employed are small and the solvent is not a component of the final cocrystal product.

The usefulness of solvent-drop grinding was first demonstrated in the context of cocrystallization rate enhancement in a system involving several cocrystals of nitrogenous bases with a cyclohexanetricarboxylic acid derivative, all of which were initially prepared by solution growth. It was found that some cocrystals could be readily prepared by solid-state grinding, whereas others exhibited only minor cocrystal content after grinding together starting materials for a significant time. For those that did not proceed to completion

upon solid-state grinding, it was found that solvent-drop grinding could be used to prepare an essentially phase-pure cocrystal material after significantly reduced periods of time.³⁰

Solvent-drop grinding was then found to enable selective polymorphic synthesis between two 1:1 caffeine:glutaric acid cocrystals (Forms I and II).³¹ The two polymorphs, which shared an identical sheet-like hydrogen-bonding arrangement and differed primarily in terms of the stacking of sheets, were first found to precipitate concomitantly from solution. In an effort to prepare each polymorphic modification separately, grinding was explored as a method of cocrystal synthesis. It was found that solid-state grinding of caffeine and glutaric acid produced predominantly Form I and that solvent-drop grinding with polar solvents (cyclohexane, hexane, and heptane) also produced Form I in the absence of Form II. Alternatively, phase-pure Form II could be prepared by the grinding of starting materials in the presence of more polar solvents (acetonitrile, chloroform, and water). A possible factor that may have had a role in this observed selectivity was the observation of a potential nonpolar cleavage plane in the Form I polymorph. Examples have also been reported of stoichiometric selectivity via solvent-drop grinding.²⁵

In addition to the ability of solvent-drop grinding to provide for polymorphic and stoichiometric selectivity in cocrystallization, the technique has also been demonstrated as a way of interconverting crystal forms of polymorphic organic materials, such as succinic acid and anthranilic acid.³² In the case of succinic acid, grinding of the stable polymorph in the presence of nonpolar solvents was found to result in significant quantities of the metastable polymorph, hitherto known to crystallize only at high temperatures. AA, a trimorphic system, underwent interconversions between the three different polymorphs depending upon the solvent that was added in minor quantities to the grinding experiment. A schematic depicting the interconversions among AA polymorphs is provided as Figure 3.

Solvent-drop grinding has also found application with regard to crystalline salt synthesis with pharmaceuticals.³³ Salt screening is an important aspect of physical property optimization, as well as intellectual property protection, for many API candidates. Much effort, increasingly using high-throughput robotics, is expended in revealing all potential salts (and polymorphs of salts) to ensure that the salt selection is made from the widest knowledge of potential candidates.⁵

Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to Physical Property Enhancement

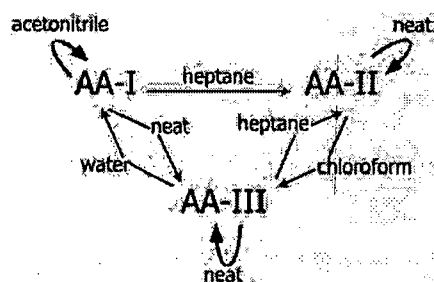


Figure 3. Interconversions among anthranilic acid (AA) polymorphs via solvent-drop grinding.

Conclusions and Outlook

Physical property improvement via cocrystallization will be of increasing importance in the area of pharmaceutical solid form selection in the near future. Several hurdles remain, however, before this technique can become fully implemented in the industry.

The wide number and variety of possible counter-molecules that may be considered in a cocrystal screen with an API is a significant benefit of this approach, but offers challenges in terms of screening efforts. There is a tremendous number of potential counter-molecule combinations to be explored in a given cocrystal screen, especially if ternary systems are to be considered (e.g., three-component cocrystals and cocrystals of salts). Current crystal form screening methodology, to a certain extent, applies a predetermined set of crystallization variables to any system under study. This unguided approach could generate an insurmountable number of different cocrystal synthetic possibilities.

In screening for cocrystals, it is therefore necessary to develop a guided screening methodology. This approach may include an initial stage during which potential counter-molecules for an API are automatically pre-screened and ranked using informatics tools such as the CSD, described in the earlier section Synthon Approach to Cocrystal Design. Counter-molecules that are capable of forming more robust hydrogen-bond motifs with the API may be ranked higher in terms of likelihood of cocrystal formation. In subsequent experimental efforts, higher-ranking cocrystal counter-molecules might justify increased experimental screening resources with the API of interest.

In consideration of the typically small quantity of material available during the development stages of an API, it also appears necessary to improve experimental screening methodology to facilitate cocrystal screening efforts. Solution-based

techniques, which are most common in current polymorph and salt screens, require a small amount of sample per experiment, but entail a large number of experiments to cover variables such as solvent system choice, concentration, and heating or cooling profiles, among others. Techniques such as solid-state grinding, as well as the developing approach of solvent-drop grinding, appear to offer a highly efficient alternative for offering evidence of whether two materials will cocrystallize. Other techniques, such as crystallization from the melt using techniques such as thermal microscopy and differential scanning calorimetry, may also offer the opportunity to screen for cocrystals with minimal expenditure of API material and reduced experimental effort.

This two-step cocrystal screening approach, involving an informatics-based ranking of counter-molecules followed by targeted, efficient cocrystal screening methodology, remains to be fully demonstrated. Nonetheless, as examples mount that indicate the ability of cocrystals to overcome the physical property shortcomings of API candidates, a guided approach to pharmaceutical cocrystal screening should become increasingly important for the successful implementation of cocrystallization in the pharmaceutical industry.

Acknowledgments

The authors acknowledge funding from the Pfizer Institute for Pharmaceutical Materials Science at the University of Cambridge.

References

1. S. Datta and D.J.W. Grant, *Nat. Rev. Drug Disc.* **3** (2004) p. 42.
2. W.C. McCrone, in *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*, Vol. II, edited by D. Fox, M.M. Labes, and A. Weissberger (Interscience, New York, 1965).
3. B. Rodríguez-Spong, C.P. Price, A. Jayasankar, A.J. Matzger, and N. Rodríguez-Hornedo, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56** (2004) p. 241.
4. J. Bernstein, *Polymorphism in Molecular Crystals* (Oxford University Press, Oxford, 2002).
5. S.L. Morissette, Ö. Almarsson, M.L. Peterson, J.F. Remenar, M.J. Read, A.V. Lemmo, S. Ellis, M.J. Cima, and C.R. Gardner, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **56** (2004) p. 275.
6. W.D.S. Motherwell, H.L. Ammon, J.D. Dunitz, A. Dzyabchenko, P. Erk, A. Gavezzotti, D.W.M. Hofmann, F.J.J. Leusen, J.P.M. Lommerse, W.T.M. Mooij, S.L. Price, H. Scheraga, B. Schweizer, M.U. Schmidt, B.P.V. Eijck, P. Verwer, and D.E. Williams, *Acta Crystallogr.* **B58** (2002) p. 647.
7. R.K. Khankari and D.J.W. Grant, *Thermochim. Acta* **248** (1995) p. 61.
8. S.R. Byrn, R.R. Pfeiffer, and J.G. Stowell, *Solid-State Chemistry of Drugs*, 2nd Ed. (SSCI, West Lafayette, IN, 1999).

9. S.R. Vippagunta, H.G. Brittain, and D.J.W. Grant, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **48** (2001) p. 3.
10. A.L. Gillon, N. Feeder, R.J. Davey, and R.A. Storey, *Cryst. Growth Des.* **3** (2003) p. 663.
11. P.L. Gould, *Int. J. Pharm.* **33** (1986) p. 201.
12. L.D. Bighley, S.M. Berge, and D.C. Monkhouse, in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, Vol. 13, edited by J. Swarbrick and J.C. Boylan (Marcel Dekker, New York, 1996).
13. R.J. Bastin, M.J. Bowker, and B.J. Slater, *Org. Process Res. Dev.* **4** (2000) p. 427.
14. P.H. Stahl and C.G. Wermuth, *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).
15. P.H. Stahl and C.G. Wermuth, Eds., *Monographs on Acids and Bases, in Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use* (Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, 2002).
16. M.C. Etter, *J. Phys. Chem.* **95** (1991) p. 4601.
17. M.C. Etter, *Acc. Chem. Res.* **23** (1990) p. 120.
18. Allen, F.H., *Acta Crystallogr.* **B58** (2002) p. 380.
19. Ö. Almarsson and M.J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2004) p. 1889.
20. I.D.H. Oswald, D.R. Allan, P.A. McGregor, W.D.S. Motherwell, S. Parsons, and C.R. Pulham, *Acta Crystallogr.* **B58** (2002) p. 1057.
21. R.D. Bailey Walsh, M.W. Bradner, S. Fleischman, L.A. Morales, B. Moulton, N. Rodríguez-Hornedo, and M.J. Zaworotko, *Chem. Commun.* (2003) p. 186.
22. S.G. Fleischman, S.S. Kuduva, J.A. McMahon, B. Moulton, R.D.B. Walsh, N. Rodríguez-Hornedo, and M.J. Zaworotko, *Cryst. Growth Des.* **3** (2003) p. 909.
23. J.F. Remenar, S.L. Morissette, M.L. Peterson, B. Moulton, J.M. MacPhee, H.R. Guzmán, and Ö. Almarsson, *J. Am. Chem. Soc.* **125** (2003) p. 8456.
24. S.L. Childs, L.J. Chyall, J.T. Dunlap, V.N. Smolenskaya, B.C. Stahly, and G.P. Stahly, *J. Am. Chem. Soc.* **126** (2004) p. 13335.
25. A.V. Trask, W.D.S. Motherwell, and W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) p. 1013.
26. M.R. Caira, L.R. Nassimbeni, and A.F. Wildervanck, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* (1995) p. 2213.
27. A.V. Trask and W. Jones, in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 254, edited by F. Toda (Springer, New York, 2005).
28. S.R. Chemburkar, J. Bauer, K. Deming, H. Spiwek, K. Patel, J. Morris, R. Henry, S. Spanton, W. Dziki, W. Porter, J. Quick, P. Bauer, J. Donaubauer, B.A. Narayanan, M. Soldari, D. Riley, and K. McFarland, *Org. Process Res. Dev.* **4** (2000) p. 413.
29. A.V. Trask, J. van de Streek, W.D.S. Motherwell, and W. Jones, *Cryst. Growth Des.* **5** (2005) p. 2233.
30. N. Shan, F. Toda, and W. Jones, *Chem. Commun.* (2002) p. 2372.
31. A.V. Trask, W.D.S. Motherwell, and W. Jones, *Chem. Commun.* (2004) p. 890.
32. A.V. Trask, N. Shan, W.D.S. Motherwell, W. Jones, S. Feng, R.B.H. Tan, and K.J. Carpenter, *Chem. Commun.* (2005) p. 880.
33. A.V. Trask, D.A. Haynes, W.D.S. Motherwell, and W. Jones, *Chem. Commun.* (2006) p. 51. □

MRS Materials Connections
www.mrs.org/connections/