

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

111

111

SUPLENTE DIRECCION DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 06-073254- -00004-0000

Fecha: 2010/04/05 13:14:58 Dep: 2020 DIR NULVASCH
Pa: 13 PATENTADO No: 076 FASE NACIONAL
Act: 44 RESPUESTA ARGUMENTAL Folios: 25

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____

Re: PL.-MERCK SHARP & DOHME LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "FORMAS POLIMORFICAS DE UN AGONISTA DE GABA".-Clase C07D 498/04.-Expediente número 06-073.254.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista el 8 de Enero de 2010.

2. Con el fin de dar respuesta a las objeciones expuestas por el señor Examinador en el Concepto Técnico No. 4396, bajo los acápites de "Reivindicaciones relativas a un uso" y "Nivel Inventivo", atentamente me permito presentar las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. **REIVINDICACIONES RELATIVAS A UN USO:**

De conformidad con las objeciones expuestas en el Concepto Técnico No. 4396, el señor Examinador ha manifestado que: *"La cláusula 14 del pliego reivindicatorio se encabeza en la forma de un compuestos pero se define en términos del uso. Al respecto es preciso señalar que mediante dicha cláusula la solicitud incorpora una categoría de invención que no ha sido contemplada por el ordenamiento jurídico andino".*

Sobre este particular, me permito manifestar que el solicitante ha decidido **eliminar la reivindicación 14** del capítulo reivindicatorio actualmente presentado, dando así respuesta plena y oportuna a la objeción anteriormente señalada. En consecuencia, se presenta junto con esta respuesta copia del capítulo reivindicatorio modificado conformado por 13 reivindicaciones.

4. **NIVEL INVENTIVO:**

De otra parte, el señor Examinador ha establecido que el objeto de la presente no cumple con el requisito de Nivel Inventivo en vista de las enseñanzas de los documentos EP0000338 (D1), "Pharmaceutical hydrates" (D2) y "Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine" (D3), citados como las referencias más cercanas del estado de la técnica.

En conexión con lo anterior, el señor Examinador ha resaltado que el documento **D1** corresponde a la primera revelación realizada respecto del compuesto gaboxadol (1979), enseñando de esta forma su actividad farmacológica, la posibilidad de que forme sales de adición y su estructura química.

Por su parte, **D2** corresponde a un artículo de revisión relacionado con las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, así como de las técnicas comúnmente empleadas para su preparación.

Finalmente, el documento **D3** describe métodos de síntesis para la obtención de derivados de gaboxadol, así como la determinación de la actividad de los mismos como moduladores de GABA_A.

De conformidad con lo anterior, para el señor Examinador el hecho de que (i) D1 revele la estructura y actividad farmacológica de gaboxadol desde 1979, (ii) D2 indique la posibilidad de que algunos compuestos farmacéuticos formen estructuras cristalinas en su forma hidratada, lo cual corresponde a una propiedad intrínseca de las moléculas, y (iii) D3 describa la utilización de diversos solventes para la recrystalización de análogos de gaboxadol, corresponde a información técnica suficiente que le permitiría a una persona versada en la materia llegar de manera obvia y evidente al objeto descrito y reclamado en la presente solicitud, concluyendo de esta forma que *"no existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica entorno al develamiento de un nuevo estado cristalino de la molécula gaboxadol, puesto que los cuatro polimorfos develados no se derivan de una nueva estructura molecular, sino del estudio de propiedades intrínsecas del estado sólido de una molécula existente en el estado del arte, frente a la cual no se ilustra un verdadero efecto técnico sorprendente e inesperado para una persona versada en ciencias farmacéuticas"*.

Dado el análisis realizado por el señor Examinador acerca de los méritos técnicos de la presente invención, me permito dirigir su atención a los siguientes argumentos técnicos, por medio de los cuales se demuestra en forma clara y contundente que el objeto reclamado en la presente solicitud cumple a cabalidad con el requisito de Nivel Inventivo, toda vez que la materia que se desea proteger corresponde a una novedosa y sorprendente solución a un problema técnico particular, solución a la que la persona versada no podría llegar en la forma obvia o evidente exigida por el Artículo 18 de la Decisión Andina 486 a partir de las enseñanzas contenidas en los documentos considerados como estado de la técnica más cercano, de manera que se evalúe nuevamente el verdadero efecto técnico de la invención y se reconozca, de conformidad, la altura inventiva de la misma.

4.1. Problema Técnico y Efecto Inesperado:

En relación con el problema técnico a ser solucionado por la presente invención, el señor Examinador ha manifestado en su Concepto Técnico bajo el acápite de *"Del problema técnico y del efecto inesperado"* lo siguiente: "De acuerdo con la memoria descriptiva de la

112

112

solicitud las formulaciones convencionales de gaboxadol tienen la tendencia a la descomposición química y por ende, a la inestabilidad. La solución consiste en el diseño de sustancias polimórficas monohidratadas y anhidratos de gaboxadol en cuatro ordenamientos diferentes, tipo (I) y (II) que son susceptibles de formulación en sistemas sólidos, tal es el caso de comprimidos farmacéuticos. Además, debido al aumento significativo en la solubilidad, se espera un incremento en la biodisponibilidad de la misma". Sin embargo, de acuerdo con la descripción de la solicitud, el problema anteriormente descrito por el señor Examinador **no corresponde** al problema técnico realmente solucionado por la presente invención, hecho que resulta fundamental a la hora de apreciar la validez de sus argumentos al momento de analizar el sorprendente e inesperado aporte que la solicitud efectivamente proporciona al estado de la técnica relacionado con la formulación de gaboxadol. (1)

Sobre este particular, me permito dirigir la atención del señor Examinador al hecho de que en el primer párrafo de la página 2 de la descripción se establece que *"el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol tales como clorhidrato en la fabricación de formas de dosificación oral farmacéutica tales como comprimidos ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales y el equipamiento. Hay por lo tanto una necesidad de formas novedosas de gaboxadol adecuadas para la incorporación en formulaciones farmacéuticas de dosificación oral"*, esto es, el problema técnico a ser solucionado es que las formas de sales de gaboxadol convencionalmente utilizadas originan problemas de corrosión en el equipo técnico empleado para su formulación. (2)

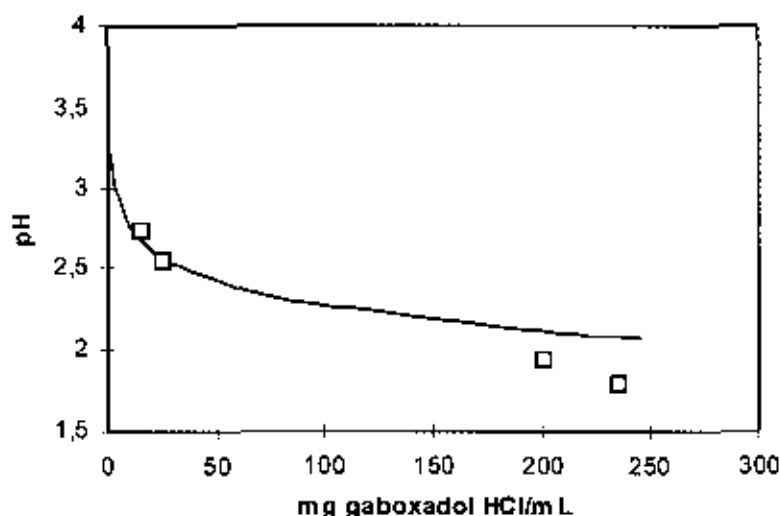
Este problema ha sido resuelto mediante la presente invención, al proporcionar nuevas formas de gaboxadol que poseen las cualidades que son necesarias para su incorporación en formulaciones farmacéuticas, en particular aquellas formas que no ocasionan problemas de corrosión, tal como se ha señalado en las líneas 18 a 23 de la página 6 de la memoria descriptiva, en donde se ha expuesto que *"Ambas formas cristalinas de monohidrato de gaboxadol y ambas formas cristalinas de anhidrato de gaboxadol son adecuadas para su incorporación en formulaciones farmacéuticas. En particular, estos nuevos polimorfismos de base libre de gaboxadol se pueden incorporar en formulaciones de dosificaciones orales convencionales tales como comprimidos que usan técnicas convencionales y equipamiento sin el riesgo de corrosión"*.

Es claro entonces que el problema a ser solucionado **no es** el de proporcionar compuestos con solubilidad y biodisponibilidad incrementadas comparados con las sales de adición de ácido de gaboxadol bien conocidas en el estado de la técnica, de hecho la solicitud establece que *"Además, en vista de su grado significativo de solubilidad en agua, se espera que los nuevos polimorfismos muestren biodisponibilidad equivalente a la de las sales de adición de ácidos usadas previamente para este propósito"* (líneas 23 a 26 de la página 6 de la memoria descriptiva), señalándole así en forma clara a la persona conocedora en la materia que a pesar de la diferencia estructural entre los novedosos polimorfos cristalinos de la invención y las sales de adición de ácidos ya conocidas, propiedades como la biodisponibilidad del principio activo gaboxadol no se van a ver afectadas por estas

novedosas disposiciones estructurales, ya que siguen presentando una considerable solubilidad en agua.

Ahora bien, con el fin de mostrar el efecto que las formas de gaboxadol de la presente invención tienen respecto del ambiente que las rodea, lo cual es de vital importancia en los procesos de formulación, se midió el pH en soluciones de gaboxadol, base libre. Se alcanzó un pH = 6,3 en todas las concentraciones hasta 20 mg/ml (independientemente de la forma polimórfica). De otro lado, se midió el pH en soluciones de clorhidrato de gaboxadol, que representa una sal de adición de ácido, a diferentes concentraciones. Los resultados de dicha medición se muestran en la Figura 1 junto con una curva que representa los valores medidos a partir del valor de pK_{a1} .

Figura 1: pH en soluciones de gaboxadol HCl. Las concentraciones están dadas como mg de sal por ml.



Tal como se desprende de la Figura 1, el pH del clorhidrato de gaboxadol incluso a bajas concentraciones es muy bajo comparado con el pH de la base libre de gaboxadol. Dado que las soluciones ácidas aceleran la corrosión, se ha demostrado mediante los datos arriba presentados que las nuevas formas de gaboxadol reveladas en la presente invención realmente son adecuadas para eliminar o disminuir los problemas de corrosión reconocidos en la formulación convencional de sales de gaboxadol conocidas.

De conformidad con lo anterior, la pregunta que debe plantearse es si la persona versada en la materia se encontraría motivada a buscar formas alternativas de gaboxadol con el fin de encontrar una manera de evitar la corrosión del equipamiento de fabricación farmacéutico, y si además de plantearse dicha inquietud, podría llegar a la respuesta proporcionada por el solicitante a partir de las enseñanzas de los documentos citados.

Con el fin de demostrar (i) que no existe ninguna motivación en el estado de la técnica que indique que una forma de combatir la corrosión generada por un principio activo es **buscar formas polimórficas de la misma que no correspondan a cristales de sales de adición de ácido** y (ii) que tampoco existen enseñanzas suficientes que conduzcan a la persona versada en la materia a la obtención de formas cristalinas novedosas monohidratadas y anhidras de gaboxadol como las reivindicadas, me permito dirigir la atención del señor Examinador al siguiente análisis técnico, centrado en lo que verdaderamente enseña el estado de la técnica, tanto el citado en su Concepto Técnico, como el que estaría a disposición de la persona conocedora interesada en resolver problemas de corrosión de equipos de formulación farmacéutica. (E)

4.2. El arte anterior:

De conformidad con la información contenida en el documento D1, publicado en 1979, es claro que allí se revela la síntesis de gaboxadol y de compuestos estructuralmente relacionados. Sin embargo, nada en D1 indica o sugiere que cualquiera de los compuestos allí contenidos pudiera existir como hidratos, así como tampoco nada en D1 indica la potencial existencia de formas polimórficas de gaboxadol anhidrato y gaboxadol monohidrato. Finalmente, D1 **es completamente silencioso** acerca de los problemas de corrosión asociados a la formulación de gaboxadol. (F)

En este sentido, es evidente que D1 es completamente silencioso acerca de al menos dos aspectos fundamentales para el análisis de la invención: (i) el problema técnico a ser solucionado relacionado con la corrosión de los equipos debida a las características ácidas de los compuestos convencionalmente formulados, y (ii) la posibilidad de que el gaboxadol forme hidratos y anhidratos estables, por no mencionar que dichos hidratos y anhidratos correspondan adicionalmente a estructuras cristalinas.

Por su parte, la referencia D2 presenta una revisión detallada en relación con las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, la importancia de los mismos y la forma de proceder para el estudio de tales propiedades, mediante la utilización de un número de técnicas analíticas que permiten elucidar su comportamiento y actividad termodinámica. Es así como en la página 62, líneas 7 a 10 de D2 se establece que "Con algunos sólidos cristalinos, el solvente en el medio que los rodea puede incorporarse dentro de la red cristalina del compuesto en proporciones estequiométricas. Estos aductos moleculares son denominados solvatos. Los hidratos se forman cuando el agua es el solvente de cristalización", esto es, D2 indica que algunos compuestos pueden existir en forma hidratada, pero no todos. Adicionalmente, en D2 también se señala que "ciertos solvatos pueden en sí mismos exhibir polimorfismo". Al emplear la expresión "ciertos", D2 indica que solo porque un compuesto exista como un hidrato, ello no necesariamente significa que exhibe polimorfismo. (G)

Por lo tanto, es completamente claro que en D2 tampoco se establece o plantea el problema de corrosión ampliamente señalado en los párrafos precedentes, así como es claro

de otra parte que esa misma referencia reafirma en la persona versada en la materia la incertidumbre que existe, y que es ampliamente reconocida en el campo técnico de la química y la química farmacéutica, acerca de la posibilidad de contar con formas solvatadas o hidratadas de cualquier sustancia química, a lo que obviamente no escapan los productos farmacéuticos.

Finalmente, el documento D3 revela métodos de síntesis de análogos de gaboxadol. En los métodos experimentales se describe que algunos de los compuestos se han purificado mediante recristalización a partir de un solvente.

De esta forma, es completamente claro que D3 no solo que dicho documento también es completamente ajeno al problema técnico enfrentado, sino que además no proporciona ninguna sugerencia acerca de la posibilidad de que diferentes formas polimórficas de los compuestos allí revelados puedan ser obtenidos, y mucho menos a través de una técnica de purificación como la recristalización.

Ahora bien, teniendo en cuenta el problema técnico que ha sido enfrentado en la presente invención, el solicitante considera importante introducir en la presente discusión algunas referencias que representan el estado de la técnica que consideraría una persona versada en la materia en relación con los problemas de corrosión del equipamiento farmacéutico, con el fin de demostrar cómo la respuesta proporcionada en la solicitud también resulta inventiva respecto de los conocimientos convencionales en dicho campo.

En este sentido, me permito dirigir la atención del señor Examinador a la referencia de Narurkar et al., "Effect of Various Factors on the Corrosion and Rusting of Tooling Material Used for Tablet Manufacturing", publicada en *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11(8), 1487-1495, 1985, mencionada en adelante como "Narurkar", correspondiente a un artículo en el que se aborda el estudio de diferentes factores que ocasionan problemas de corrosión y oxidación en diferentes partes de las herramientas empleadas en la formulación de principios activos, y en el que se evalúa precisamente la acción de una sal clorhidrato (sal de adición de ácido) de un compuesto particular sobre la corrosión del equipo de remanufactura, así como también el efecto que la temperatura, la humedad y el tiempo de contacto de dicha sal tienen en el equipamiento.

En este sentido, resulta importante resaltar la conclusión del estudio allí presentado acerca de los diversos factores que afectan a los equipos empleados en la fabricación de comprimidos farmacéuticos, de acuerdo con la cual se expone que "la oxidación de las herramientas puede prevenirse mediante el control de la humedad, la temperatura y mediante el empleo de un material de herramienta rico en una aleación de níquel" (página 1495, líneas 5 a 7).

Adicionalmente, al final de la sección de experimentación, el documento de Narurkar señala que "Por lo tanto, el científico de desarrollo debe optimizar la elección de las herramientas con base en las propiedades mecánicas, resistencia química y

economía. Tal selección de material de herramientas puede incorporarse en la evaluación de preformulación" (página 1494, líneas 18 a 21).

Finalmente, considero importante señalar que en Narukar se evaluaron diversos factores que ocasionan la corrosión de punzones y moldes para comprimidos precisamente por acción de una sal de clorhidrato, representando así una situación similar en cuanto al tipo de sal de gaboxadol que convencionalmente se emplea en la preparación de las formulaciones farmacéuticas que contienen dicho principio activo. (10)

De igual forma, me permito presentar al señor Examinador el documento de Chrzanowski et al., "A Method for Evaluating the Corrosion Potential of a Tablet Press Turret by Drug Substances, Granulations or Powder Blends", publicada en *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(14), 2381-2385, 1986, en donde también se ha encontrado que la humedad es un parámetro con influencia notable sobre la corrosión de los equipos durante la fabricación de comprimidos. Se evaluaron granulaciones con diferentes condiciones de humedad relativa y a partir de ello se observó que con una humedad relativa de 33% no aparecía corrosión, mientras que un 51% de humedad relativa genera una corrosión ligera y que valores de 75 y 84% de humedad relativa ocasionaban una corrosión severa (página 2383, Tabla 1 y texto subsiguiente).

De conformidad con lo anterior, **es claro que para los conocedores en el campo de los equipos de manufactura de productos farmacéuticos, las alternativas de primera elección al tratar de solucionar problemas como la corrosión de tales equipos se encuentran dirigidas al control de condiciones como la humedad y la temperatura, o la modificación del material del que están hechas las máquinas, antes que en considerar la posibilidad de realizar cambios estructurales sobre el principio activo que se desea formular.** (11)

4.3 Solución al Problema Técnico:

De acuerdo con la discusión hasta aquí expuesta, es claro que a partir de las referencias citadas la persona versada en la materia sabría acerca de la existencia de la molécula de gaboxadol, así como también podría saber que algunos - pero no todos - los compuestos tienen la capacidad de formar hidratos y que ciertos - pero nuevamente no todos - los compuestos pueden existir en formas polimórficas.

De la misma manera, de la información contenida en los documentos citados, es completamente claro que no existen enseñanzas que pudieran motivar a la persona versada en la materia a creer que el gaboxadol correspondería a un compuestos susceptible a la formación de hidratos o que podrían existir formas polimórficas del hidrato o anhidrato de gaboxadol.

12) Más aún, para las personas con conocimientos en química es bien sabido que no es posible predecir o anticipar la existencia de una o más formas polimórficas de un compuesto químico, tal como se puede comprobar a través de referencias tales como *"Physicochemical Principles of Pharmacy"* (1988), en donde se establece lo siguiente en el último párrafo de la página 23 **"La pregunta acerca de por qué una sustancia es polimórfica y otra no lo es no puede ser respondida aún; uno no puede predecir cuáles compuestos serán polimórficos"**, así como en el primer párrafo de la página 28 *"La predicibilidad del fenómeno es difícil excepto por referencia a una experiencia pasada"*. En este sentido, dado que al momento de presentación de la solicitud bajo estudio no había ninguna experiencia acerca de la hidratación y/o el polimorfismo del gaboxadol o de análogos de gaboxadol, es entonces completamente claro que la persona versada en la materia, tal como ha sido demostrado con la referencia anteriormente señalada, no podría esperar que el gaboxadol pudiera hidratarse y/o existir en formas polimórficas, y mucho menos que tanto las formas hidratadas como las anhidras fueran a su vez cristalinas.

De otra parte, en relación con los métodos para la preparación de los compuestos de la invención, el señor Examinador ha manifestado que *"para una persona versada en ciencias farmacéuticas resultaría obvio recurrir a la disolución del fármaco gaboxadol en agua y añadir un regulador de pH con el fin de obtener por cristalización el ordenamiento de interés"*, afirmación que ha realizado tomando como base principalmente las enseñanzas del documento D3.

Sin embargo, en relación con dicha posición, el solicitante se permite dirigir la atención del señor Examinador a otra referencia más que permite comprobar la falta de fundamento técnico sobre la que se basan los argumentos expuestos en el Concepto Técnico No. 4396, como lo es el texto del Profesor Joel Bernstein, renombrado experto en cristalografía y química del estado sólido, titulado *"Polymorphism in Molecular Crystals"*, Oxford Science Publications, Oxford, 2002, en el que se establece al final de la página 9 y en el primer párrafo de la 10 lo siguiente: *"La posibilidad del polimorfismo puede existir para cualquier compuesto, pero las condiciones requeridas para preparar polimorfos aún desconocido de ninguna forma son obvias. Aún no existen métodos sistemáticos de comprensión para determinar de modo factible aquellas condiciones. Más aún, somos casi totalmente ignorantes acerca de las propiedades a ser esperadas por cualquier nuevo polimorfo que pueda ser obtenido. Con el conocimiento creciente entre los químicos del fenómeno del polimorfismo su aparición real en cualquier sistema particular puede no ser una gran sorpresa como hace una generación o dos. La existencia predicha de una estructura polimórfica particular para un único compuesto, las condiciones y métodos requeridos para obtenerla, y las propiedades que exhibirá siguen siendo problemas que retarán a los investigadores por muchos años venideros"*.

13) De lo anterior, es completamente claro que las personas versadas en la materia reconocen en forma objetiva y acorde con la realidad experimental, que no es posible predecir o anticipar la existencia, propiedades y método de obtención de nuevas formas cristalinas, independientemente de que se trate de polimorfos de compuestos nuevos

145 115

o ya conocidos, por lo que la simple existencia y caracterización de dicho tipo de productos es, en términos técnicos, más que suficiente para reconocer la altura inventiva de esta clase de materia.

Adicionalmente, el señor Examinador ha señalado que el gaboxadol es conocido desde 1979 (D1). Con lo anterior en mente, y con el hecho de que diversos grupos de investigación han trabajado con este compuesto durante muchos años, el solicitante considera importante señalar que ninguno de dichos grupos ha intentado explorar previamente si el gaboxadol puede existir como un hidrato, así como tampoco su posible polimorfismo. La presente solicitud describe por primera vez la preparación y caracterización de diferentes formas polimórficas de gaboxadol, que tal como se ha demostrado hasta aquí, corresponde a materia técnica sobre la cual una persona versada en la materia no podría predecir o anticipar ni su existencia, propiedades y método de obtención.

(14)

Teniendo en cuenta los anteriores hechos y argumentos, el solicitante considera que la solución al problema técnico subyacente en la forma como se ha logrado a través de la presente invención **no puede ser calificada de obvia** para una persona versada en la materia que tome como base las enseñanzas de los documentos citados.

En este sentido, me permito manifestar que la persona versada en la materia enfrentada a problemas asociados con la corrosión del equipamiento de fabricación de productos farmacéuticos que contengan gaboxadol **no consideraría como evidente o de primera elección la búsqueda de formas cristalinas alternativas de dicho compuesto para solucionar tal problema.** Por el contrario, dicha persona podría encontrar con mayores probabilidades su motivación en documentos como los aportados por el solicitante en la presente discusión, y trabajaría, por ejemplo, en la optimización del control de las condiciones de humedad y temperatura del proceso de fabricación, e inclusive, probablemente buscaría una alternativa basada en el empleo de materiales ricos en aleaciones de níquel para aquellas partes de los equipos que más sufren de la acción corrosiva de las sales de adición de ácido de gaboxadol, **pero nada en la técnica convencional podría conducirlo a pensar que mediante la obtención de polimorfos de gaboxadol se podría superar el problema de corrosión señalado, y mucho menos, dirigirlo a los hidratos y anhidratos que por primera vez son obtenidos en la presente invención.**

Ninguno de los pedidos

En conexión con lo anterior, resultan más que claras y adecuadas al presente caso las consideraciones que sobre esta materia establece la Secretaría General de la Comunidad Andina en su publicación "**Manual Andino de Patentes**", en el cual, para una correcta apreciación del requisito de nivel inventivo en áreas específicas de la tecnología, bajo el numeral 10.8.1, titulado Química, se establece lo siguiente:

"b) ¿Qué es necesario considerar para que un compuesto tenga nivel inventivo?

Respuesta:

1. Que el compuesto posea una **estructura inesperada**; o
2. Que el compuesto **exhiba un uso o un efecto sorprendente**.

b.1. Estructura inesperada

Es un caso poco frecuente. La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo⁴ (resaltado fuera de texto).

Teniendo en cuenta lo anteriormente expuesto, resulta evidente que al no ser posible la predicción de la existencia de una forma cristalina de un compuesto particular, así como tampoco es posible la predicción de su estructura, propiedades y método de obtención, es evidente que la presente invención sí cumple con el requisito de nivel inventivo, toda vez que el pronunciamiento de la Secretaría General de la Comunidad Andina con respecto a las consideraciones que se deben hacer para reconocer la altura inventiva de un compuesto novedoso, es completamente claro: "La estructura del nuevo compuesto no hubiera podido ser deducida por el técnico medio en la materia. El examinador no necesita examinar si este compuesto posee o no un uso o efecto sorprendente puesto que la mera estructura ya le confiere nivel inventivo".

En este punto, es necesario resaltar que el Artículo 18 de la Decisión 486 establece claramente que el requisito de nivel inventivo de una solicitud se reconoce "si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención **no hubiese resultado obvia, ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica**".

En el presente caso, el solicitante ya ha señalado en forma clara que la estructura de las nuevas formas cristalinas monohidratadas (I) y (II) y anhidras (I) y (II) de gaboxadol resulta completamente **impredecible e inesperada**, debido a la falta de indicaciones o sugerencias en los documentos pertenecientes al estado de la técnica más cercano que evidencien el polimorfismo de este tipo de compuestos, y que es precisamente gracias a este concepto de "estructura inesperada o impredecible" que se cumple con el requisito fundamental para reconocer la existencia de nivel inventivo. En vista de lo anterior, la persona versada en la materia **no se encontraría en capacidad de predecir en forma obvia o evidente, a partir de las enseñanzas del estado de la técnica la novedosa estructura cristalina correspondiente a la materia de la presente invención**.

⁴ COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, p 83.

Finalmente, en el Concepto Técnico No. **4396**, el señor Examinador ha manifestado que no puede reconocerse un aporte técnico por parte del objeto de la invención, toda vez que "no se ilustra un verdadero efecto técnico sorprendente e inesperado para una persona versada en ciencias farmacéuticas".

En este punto, el solicitante se permite dirigir nuevamente la atención del señor Examinador al hecho de que se ha demostrado que las nuevas formas polimórficas de gaboxadol descritas por primera vez en la presente solicitud, corresponden a una respuesta clara y efectiva al problema de corrosión que afectaba a los equipos farmacéuticos empleados en la formulación de este principio activo, proporcionando así una novedosa e inventiva solución a un problema de formulación que, convencionalmente, sería resuelto a través de otros mecanismos.

En este sentido, la Secretaría de la Comunidad Andina se ha pronunciado sobre este aspecto en el ya mencionado Manual Andino, estableciendo que:

"b.2. Efecto o uso no esperado

b.2.1 La existencia de un efecto o uso sorprendente es la manera más común de establecer altura inventiva para compuestos nuevos, particularmente cuando tienen estructuras muy próximas a las del estado de la técnica.

b.2.2 Tipos de efecto sorprendente: (i) completamente diferente de los usos o efectos conocidos de compuestos descritos en el estado de la técnica; y (ii) una mejora sustancial de un efecto de la misma índole que exhiba un compuesto conocido del estado de la técnica más próximo.²

De acuerdo con lo anterior, el señor Examinador podrá notar claramente que la presente invención sí enseña un efecto sorprendente (ver numeral b.2.1 anteriormente transcrito), **como lo es el poder evitar o disminuir de forma inesperada el problema de corrosión que convencionalmente se presentaba en la formulación de gaboxadol**, en donde este efecto sorprendente constituye un efecto completamente diferente (ver numeral b.2.2) del efecto apreciado en la práctica común de la formulación de compuestos similares, como lo son las sales de adición de ácido de gaboxadol.

Por todo lo anterior, es completamente claro que el objeto de la solicitud cumple con las consideraciones técnicas necesarias para que se le reconozca el nivel inventivo, tal y como han sido expuestos en una publicación de los méritos del Manual Andino de Patentes, y más aún, como se ha demostrado por medio de **los argumentos previos que demuestran la sorprendente e inesperada disminución en la corrosión del equipamiento farmacéutico gracias a las propiedades de las formas cristalinas enseñadas por el solicitante.**

² COMUNIDAD ANDINA, Secretaría General, "Manual Andino de Patentes", Junio de 2004, Lima, Perú, p 83.

Por lo tanto, la materia objeto de la presente invención no podría derivarse de manera obvia a partir del estado de la técnica disponible, toda vez que la simple existencia de la forma cristalina no podría ser predicha, teniendo en cuenta además, que fue obtenida en una forma que tampoco podría resultar obvia. Adicionalmente, debe señalarse que ninguno de los documentos citados por el señor Examinador se encuentra dirigido a solucionar el problema técnico abordado por el solicitante, por lo que la persona versada en la materia carecería de antecedentes técnicos suficientes para llegar, en forma evidente, al desarrollo propuesto en la solicitud en estudio.

En consecuencia, se ha demostrado en forma contundente que el objeto de la presente solicitud debe ser considerado como inventivo no solamente porque la simple existencia de un novedoso polimorfo cristalino es imposible de anticipar o predecir, sino además porque a través del objeto reivindicado se está dando una respuesta efectiva y oportuna a una necesidad técnica largamente sentida y frente a la cual guardan absoluto silencio los documentos citados por el señor Examinador, configurándose así todos los elementos necesarios para cumplir con las exigencias del Artículo 18 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. Anexo me permito presentar:

- (i) Copia del capítulo reivindicatorio modificado, en el cual se han realizado los cambios señalados en el presente memorial;
- (ii) Copia del artículo de Sakunar et al., "*Effect of Various Factors on the Corrosion and Rusting of Tooling Material Used for Tablet Manufacturing*", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 11(8), 1487-1495, **1985**;
- (iii) Copia del artículo de Chrzanowski et al., "*A Method for Evaluating the Corrosion Potential of a Tablet Press Turret by Drug Substances, Granulations or Powder Blends*", *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(14), 2381-2385, **1986**;
- (iv) Copia de la carátula y de las páginas 21 a 33 del capítulo 2 del libro "*Physicochemical Principles of Pharmacy*", de A. T. Florence y D. Attwood, The Macmillan Press, segunda edición, Londres, 1988; y
- (v) Copia de la carátula y las páginas 9 y 10 del libro "*Polymorphism in molecular crystals*" de J. Bernstein, International Union of Crystallography, Monographs on Crystallography, Clarendon Press, Oxford, 2002.

JOSE LLORED CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,


ALICIA LLORED RICAURTE

T.P. 53.215

BOGOTÁ, D.C.
DEPARTAMENTO DE JUSTICIA
REPUBLICA DE COLOMBIA

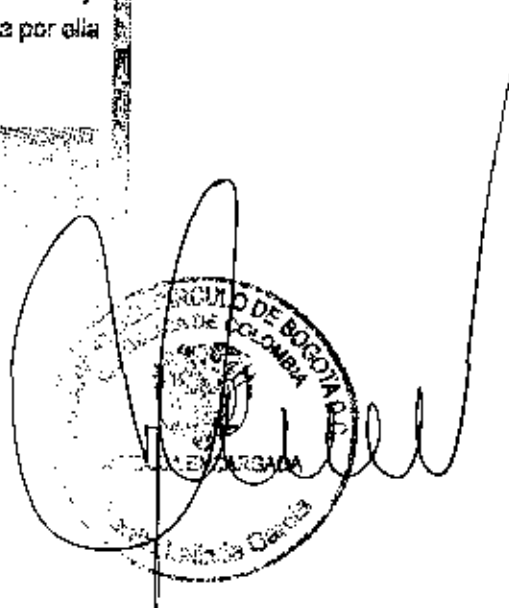
El Notario 41 del distrito de Bogotá, da fe de que por intermedio personalmente Alicia Lloreda Ricaurte identificado (a) con C.C. No. 39.690.713 y profesional de abogado No. 53215 del Consejo Superior de la Judicatura, quien autentica la firma puesta por ella (el) mismo en este escrito.

(Art. 84 C. P. C. Decreto. 2282/89 mod. 36)

25 MAR 2010


ALICIA LLORED RICAURTE

C.C. No. 39.690.713 de Usaquén



1653Y

REIVINDICACIONES

118

118

1. El compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina.
- 5 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una forma cristalina seleccionada de:
- (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $11,5^\circ$; y
- (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
- 10 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 el cual es monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $25,2^\circ$.
- 15 4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 el cual se caracteriza adicionalmente mediante cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5, 40,3, 102,2, 158,5 y 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.
- 20 5. El compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina seleccionada de:
- (a) forma I la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a $12,8^\circ$; y
- (b) forma II la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en
- 25 polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.
6. El compuesto de acuerdo con reivindicación 5 el cual es anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II el cual se caracteriza mediante un espectro de
- 30 difracción de rayos X en polvo en valores de 2θ usando radiación $\text{CuK}\alpha$ que tiene un pico a uno o más de $16,0^\circ$, $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$ en la ausencia de un pico a $12,8^\circ$.

1653Y

7. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 2 constituido por las etapas de:

- (a) disolver una sal de adición de ácidos de gaboxadol en agua;
- (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5; y
- 5 (c) recoger el precipitado resultante *inmediatamente*.

8. Un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 3 que comprende las etapas de:

- (a) disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua;
- 10 (b) añadir base suficiente para proporcionar un pH de aproximadamente 6,5;
- (c) dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas; y
- (d) recoger el sólido resultante.

9. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma I como se define en la reivindicación 5 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma I a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.

10. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma II a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.

11. Un procedimiento de preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma II como se define en la reivindicación 6 agitando una suspensión de anhidrato de gaboxadol de forma I en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.

12. Una composición farmacéutica que comprende, en un vehículo farmacéuticamente aceptable, un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6.

121

121

DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 11(8), 1487-1495 (1985)

EFFECT OF VARIOUS FACTORS ON THE CORROSION AND RUSTING
OF TOOLING MATERIAL USED FOR TABLET MANUFACTURING

Arvind N. Narurkar, A. Rashid Purkaystha, and Pai-Chang Sheen
Pharmacy R&D Department, Revlon Health Care Group
1 Scarsdale Road, Tuckahoe, N.Y.

ABSTRACT

Various factors that cause the rusting of tablet punches and dies by a hydrochloride salt were evaluated. Tooling material rich in nickel content was found to have the best resistance to rusting by the hydrochloride salt. Other factors such as humidity, temperature and contact time with this hydrochloride salt were also found to be responsible for rusting of tooling material.

The hydrogen chloride liberated from the salt was found to be the cause of rusting of tooling. A correlation between the stability of hydrochloride salt as determined by thermogravimetric analysis and its effect on rusting of tooling material was demonstrated. Optimization of tooling composition during preformulation is recommended.

1487

INTRODUCTION

The rusting of punches and dies during compaction of certain granules is a continuing concern in the pharmaceutical industry¹. Rust and its accompanying pitting on the punch cup could result in picking and obliteration of any delicate engraving. The use of poor quality tools can result in work stoppage as well as poor quality products.

In the current studies, we evaluated various factors that contribute to the rusting of tooling materials in contact with a hydrochloride salt. The factors include composition of tooling material, humidity condition, temperature and the contact time between a hydrochloride salt and tooling materials.

MATERIALS AND METHODS

Materials

REV 6000-A(SS), a proprietary hydrochloride salt developed by Revlon Health Care Group, was used. Various tooling materials as shown in Table 1² were used for visual observation of rusting.

Methods

The thermogravimetric analysis (TGA) of REV 6000-A(SS) was performed with a DuPont 951 thermogravimetric analyzer with a 990 thermal analyzer. The material was heated at a rate of 5°C/min. in an atmosphere of nitrogen.

TABLE 1

COMPOSITION OF VARIOUS TOOLING MATERIALS

Steel Analysis Nominal Composition (%)	Tool Designation				
	D2	D3*	DM	S5**	440C***
Carbon	1.40- 1.60	2.10- 2.30	0.50	0.50-0.60	0.95-1.20
Manganese	0.20- 0.40	0.20- 0.40	0.50	0.75-1.00	1.0
Silicon	0.20- 0.40	0.10- 0.40	0.25	1.75-2.25	1.0
Chromium	11.50-12.50	11.50-12.50	0.75	0.15-0.40	16.0-18.0
Vanadium	0.20- 1.00	0.20- 1.00	-	0.15-0.30	-
Molybdenum	0.70- 0.90	0.70- 0.90	-	0.20-0.50	0.75
Nickel	-	0.50	3.00	-	0.50
Sulfur	0.12	-	-	0.12	-

* Composition normally used in dies for commercial tablet production

** Composition normally used in punches for commercial tablet production

*** Stainless steel

REV 6000-A(5S) powder was stored in contact with various tooling materials up to 24 hours at 22°C/30% R.H., 22°C/85% R.H. and 35°C/85% R.H. This experiment was repeated by using a wet mass of powder with 10% water at 22°C/30% R.H. A scale of 0-3 was used for rating the degree of rusting, zero indicating no

rusting. All the observations were made by the same individual and at the same time.

RESULTS AND DISCUSSION

Thermogravimetric Analysis (TGA)

The TGA of REV 6000-A(SS) (Figure 1) indicated a 9% weight loss occurring between 147° to 175°C. This corresponds roughly to a mole of hydrogen chloride. REV 6000-A(SS) has a melting point of 147°C which indicates that the liberation of HCl occurs on melting. There was, however, a rapid and continuous weight loss above 200°C due to decomposition of REV 6000-A(SS). The gas evolved on heating REV 6000-A(SS) powder in a test tube at 150° to 160°C was confirmed to be hydrogen chloride by passing the vapor over concentrated ammonium hydroxide. A pH of less than 1 was indicated by exposing wet litmus paper to the evolved gas.

Effect of Dry Powder on Tooling Material at 22°C/30% R.H.

The data as presented in Table 2 indicate that the REV 6000-A(SS) dry powder causes rusting of all tooling materials which was found to increase with time. These results seem to be correlated with the release of hydrogen chloride from REV 6000-A(SS) as demonstrated by TGA (Figure 1).

TABLE 2

EFFECT OF DRY POWDER ON TOOLING MATERIAL
22°C/30% R.H.

Tooling Material	Rusting (Rating*)	
	2 Hours	24 Hours
D2	0	2
D3	0	2
DM	0	1
S5	1	3
440C	0	2

- * 0 No rusting (control)
 1 Very slight rusting
 2 More rusting
 3 Most rusting

Effect of Temperature on Tooling Material

The data as shown in Table 3 indicate that the rusting of metal tools increases with an increase in temperature when 85% R.H. is used. The rusting appears to be greatest with S5 and least with DM tooling.

Effect of Wet Powder on Tooling Material

The data as presented in Table 4 indicate that the wet powder of REV 6000-A(SS) causes rusting to the tooling material

124

124

TABLE 3

EFFECT OF TEMPERATURE ON TOOLING
(2 Hour Observation)

<u>Tooling Material</u>	<u>Rusting (Rating*)</u>	
	<u>22°C/85%RH</u>	<u>35°C/85%RH</u>
D2	1	2
D3	1	2
DM	0	2
S5	1	3
440C	1	2

- * 0 No rusting (control)
 1 Very slight rusting
 2 More rusting
 3 Most rusting

due to the ionization of hydrochloride salt in the presence of moisture.

Degree of Rusting on Various Metal Alloys

The results as summarized in Tables 2, 3, and 4 indicate the order of rusting by the various metal alloys as follows:

$$DM < 440C < D2 < D3 \text{ and } S5$$

The tool compositions (Table 1) indicate that the DM has more nickel than the other tooling materials. Nickel has been

TABLE 4

EFFECT OF WET POWDER (10% WATER) ON TOOLING MATERIAL
22°C/30% R.H.

Tooling Material	Rusting (Rating*)	
	2 Hours	24 Hours
D2	2	3
D3	3	3
DM	1	2
SS	2	3
440C	2	3

- * 0 No rusting (control)
1 Very slight rusting
2 More rusting
3 Most rusting

reported by Shotton and Ridgway³ to withstand cold dilute hydrochloric acid up to 15% concentration. These researchers also found that the alloy rich in nickel has good resistance to acid salts and fatty acids. Thus, the development scientist must optimize the choice of tooling based on mechanical properties, chemical resistance and economics. Such screening of tooling material can be incorporated in preformulation testing.

CONCLUSION

REV 6000-A(SS) releases hydrogen chloride under the experimental conditions studied. The liberated hydrogen chloride

RIGHTS LINK

128
125

appears to be responsible for the rusting of tooling materials. Tooling materials rich in nickel content have the least rusting. High humidity also influences the degree of rusting in the presence of labile hydrochloride salts such as REV 6000-A(SS). Based on these conclusions, the rusting of tooling can be prevented by controlling humidity, temperature and by using tooling material rich in nickel alloy.

REFERENCES

- 1 IPT Standard Specification for Tableting Tools, Academy of Pharmaceutical Sciences, 1971, p. 1.
- 2 Thomas Engineering, Inc., File Facts 8 and 8B.
- 3 E. Shotton and K. Ridgway, "Materials of Construction," Physical Pharmaceutics, Clarendon Press, Oxford, 1974, pp. 365-367.

DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, 12(14), 2381-2385 (1986)

A METHOD FOR EVALUATING THE CORROSION POTENTIAL OF A TABLET
PRESS TURRET BY DRUG SUBSTANCES, GRANULATIONS OR POWDER BLENDS.

F. A. Chrzanowski, I. M. Kolod, B. A. Ahlswede and S. J. Fegely

Chemical and Pharmaceutical Development
McNeil Pharmaceutical, Spring House, PA 19477-0776

ABSTRACT

A preformulation test was developed in which the corrosion potential of drug substances, granulations or powder blends could be evaluated. Abrasion by the powder on a metal plate simulating the abrasion occurring during the rotation of a rotary tablet press turret was found to be critical. The method demonstrated the influence of high and moderate relative humidities upon a particular granulation which was known to corrode a turret during tablet manufacture.

INTRODUCTION

Recently Narukar, et al. (1) described the effects of humidity, temperature, contact time and tooling composition on the corrosion of steel tooling by a hydrochloride salt, REV 6000-A(SS).

We wish to report a similar experience involving the corrosion of a tablet press turret by a granulation, and the development of a preformulation test to discern the potential for such a problem.

MATERIALS AND METHODS

Materials

Two proprietary drug substances, McN-4097-12-98 (a sulfate hydrate) and McN-R-1832-11-98 (a hydrochloride hydrate), and a granulation of McN-R-1832-11-98 were used. Five pieces of lightly polished type GA 50, meehanite metal bars¹ (ca. 1½" x 3" x ¼") obtained from a used rotary tablet press turret were used as test plates.

Saturated solutions of calcium chloride, sodium bromide, sodium nitrite and ammonium chloride (2) were placed into 20 gallon rectangular tanks with plexiglas lids to provide the relative humidities (RH). A relative humidity and temperature sensor was mounted and sealed into the plexiglas tank lids. The sensors were connected to an electric hygrometer/thermometer², which allowed constant monitoring of the temperatures and humidities within the chambers. All experiments were conducted at 25°.

Method

For each humidity test condition, a meehanite bar was placed onto a 300-1000 mg bed of test material (drug substance or granulation) in a petri dish. The covered petri dish was agitated for 15 minutes on a mechanical sieve shaker³ set at 50%. The bar was brushed clean, using a camel hair brush, and placed into the humidity chamber with the contact side facing up. The bars were inspected and photographed after overnight incubation (ca. 16 h) in the chambers.

127
127

TABLE 1
Condition of the Meehanite Test Plate Abraded With
McN-R-1832-11 Granulation After 16 Hours.

<u>RH, %</u>	<u>Appearance</u>
84	Rust-Red Discoloration
75	Brown-Black Discoloration
51	Very Slight Discoloration
33	No Discoloration

RESULTS AND DISCUSSION

Since several pilot granulations of McN-4097-12-98 and McN-R-1832-11-98 discolored tablet press turrets during tablet manufacture, the initial experiments were designed to evaluate the corrosiveness of those drug substances. The result from experiments at 83% RH substantiated the pilot granulation experiences as both drug substances caused severe rusting-red discoloration after 16 hours with McN-4097-12-98 being more corrosive than McN-R-1832-11-98.

The method also demonstrated the relationship of relative humidity to the drug substance-metal interaction using a granulation of McN-R-1832-11-98 which discolored a tablet press turret during tablet manufacture (Table 1 and Figure 1). There was no rusting at very low humidity, 33% RH, after an overnight incubation. Slight discoloration occurred at moderate humidity, 51% RH. Severe corrosion occurred at 75 and 84% RH. The results correlated with experience.

The agitation step was included to simulate the abrasion of the meehanite turret by the granulation during turret rotation. When the abrasion step was omitted, and the granulation was manually

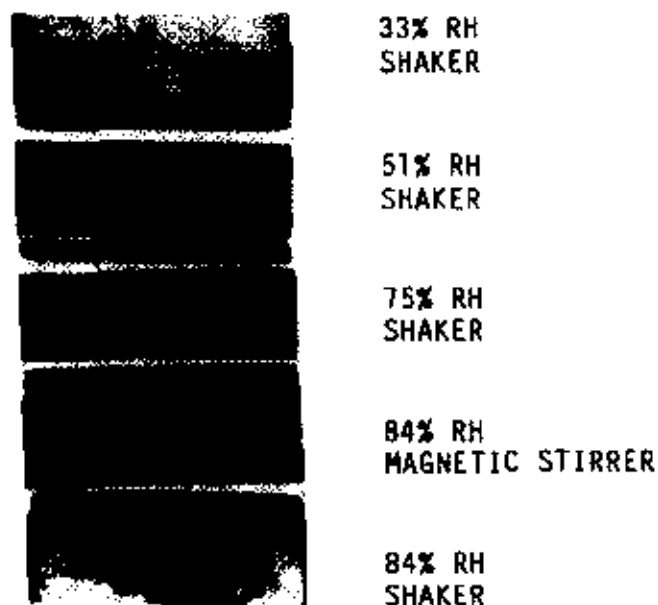


FIGURE 1

Photograph of Meehanite Test Plates Abraded With a
McN-R-1832-11-98 Granulation After 16 Hours Incubation

compressed onto the test bar, no corrosion was observed at ~83% RH. Extending the incubation period to six days did not change the outcome of the test.

The method also allows for variations in humidity and exposure time. An overnight (ca. 16-hour) incubation is of benefit for longer compression runs (i.e., batches requiring more than a single shift for compression).

A predictive advantage of the test may also be utilized by abrading the test strip with the granulation and exposing it to the ambient conditions of the room where the tablet press is used, either on the day of manufacture or preceding it. Periodic observation of the test plate exposed in the room would indicate the

128
128

likelihood of an interaction. This would be of particular value in situations where the relative humidity of a compression area is controllable and measurable, but comparable humidity chambers are not available.

A magnetic stirrer could also be used to provide agitation of the test bar. Comparable rusting and discoloration were observed when test bars were agitated with a magnetic stirrer and the mechanical shaker (Figure 1). The advantage of the mechanical shaker is that a number of test bars may be agitated simultaneously under identical conditions, allowing the testing of different granulations, excipients and humidity conditions simultaneously.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors wish to acknowledge Maria Ciliberto for typing of this manuscript, and Dr. W. D. Walking for his suggestions and review of the manuscript.

FOOTNOTES

- 1 Scheu and Kniss, Inc, Louisville, KY.
- 2 Hygro-Therm. Model HT-1, Jersey Technical Electronics Inc, Middlesex, NJ.
- 3 Thomas Sieve Shaker, Arthur H. Thomas, Philadelphia, PA.

REFERENCES

1. A. N. Narukar, A. R. Purkaystha and P. Sheen, Drug Dev. and Ind. Pharm., 11, 1487, 1985.
2. P. W. Winston and D. H. Bates, Ecology, 41, 232, 1960.

© A. T. Florence and D. Attwood 1981, 1988

All rights reserved. No reproduction, copy or transmission of this publication may be made without written permission.

No paragraph of this publication may be reproduced, copied or transmitted save with written permission or in accordance with the provisions of the Copyright, Designs and Patents Act 1988, or under the terms of any licence permitting limited copying issued by the Copyright Licensing Agency, 90 Tottenham Court Road, London W1P 9AE.

Any person who does any unauthorised act in relation to this publication may be liable to criminal prosecution and civil claims for damages.

First published 1981 by
THE MACMILLAN PRESS LTD
Houndmills, Basingstoke, Hampshire RG21 2XS
and London
Companies and representatives
throughout the world

ISBN 0-333-44995-9 hardcover
ISBN 0-333-44996-7 paperback

Printed in Hong Kong

First edition reprinted 1985, 1986
Second edition 1988
Reprinted 1989, 1990 (twice), 1991, 1993

Contents

<i>Preface to Second Edition</i>	xi
<i>Preface to First Edition</i>	xii
1 Gases and Volatile Agents	1
1.1 Ideal and non-ideal gases	1
1.2 Vapour pressure	3
1.2.1 Vapour pressure and solution composition – Raoult's law	3
1.2.2 Variation of vapour pressure with temperature – Clausius-Clapeyron equation	5
1.2.3 Vapour pressure lowering	7
1.3 Application of the gas laws in aerosol formulation	10
1.4 Solubility of gases in liquids	12
1.4.1 Effect of temperature on solubility	14
1.4.2 Effect of pressure on solubility	14
1.4.3 Solubility of volatile anaesthetics in oil	16
1.5 The solubility of gases in blood and tissues	16
1.5.1 The solubility of oxygen in the blood	17
1.5.2 The solubility of anaesthetic gases in blood and tissues	18
References	19
2 Properties of the Solid State	21
2.1 Crystal form and polymorphism	21
2.1.1 Crystallisation and factors affecting crystal form	24
2.2.1 Solvates	26
2.3 The extent of the problem of polymorphism	26
2.4 Pharmaceutical implications of crystal habit modification and solvate formation	30
2.5 Relative stability of polymorphs and their bioavailability	30
2.6 Dissolution of solid drugs	32
2.7 Biopharmaceutical importance of particle size	33
2.8 Wetting of powders	38
2.8.1 Contact angle and wettability of solid surfaces	39
2.8.2 Wettability of powders	40
2.9 Solid dispersions	41
2.9.1 Eutectics and drug identification	45
References	46
3 Physicochemical Properties of Drugs in Solution	47
3.1 Concentration units	47
3.2 Activity and chemical potential	48
3.2.1 Activity and standard states	48
3.2.2 Activity of ionised drugs	49
3.2.3 Solvent activity	52
3.2.4 Chemical potential	53

6. P. D. Wagner, P. F. Naumann and R. B. Lazavuso. *J. appl. Physiol.*, 36, 600 (1974)
7. R. A. Saraiva, B. A. Willis, A. Steward, J. N. Lunn and W. W. Mapleson. *Br. J. Anaesth.*, 49, 115 (1977)
8. B. M. Q. Weaver and A. I. Webb. *Br. J. Anaesth.*, 53, 487 (1981)
9. R. L. Kozam, S. M. Landau, J. M. Cubina and D. S. Lukas. *J. appl. Physiol.*, 29, 593 (1970)
10. E. S. Munson, E. I. Eger, M. K. Tham and W. J. Embro. *Anesth. Analg. (Cleve.)*, 57, 224 (1978)
11. H. J. Lowe and K. Hagler. In *Gas Chromatography in Biology and Medicine* (ed. R. Porter), Churchill, London, 1969, pp. 86-112
12. K. Kitani and K. Winkler. *Scand. J. clin. lab. Invest.*, 29, 173 (1972)
13. G. A. Gregory and E. I. Eger. *Fedn. Proc.*, 27, 705 (1968)
14. B. P. Schoenborn. *Nature*, 214, 1120 (1967)

2 Properties of the Solid State

The physical properties of the solid state of both drugs and adjuvants are of considerable interest as they can affect both the production of dosage forms and the biological behaviour of the finished form. Powders, as Pilpel¹ reminds us, 'can float like a gas, flow like a solid or support a weight in the same way as hard-packed snow'. We deal with aerosolised powders in chapter 9, and some properties of compacted solids in chapter 6, but here our main interest is in the effect of crystallinity and particle size on drug behaviour especially dissolution and bioavailability.

The nature of the crystalline form of a drug substance may affect its stability in the solid state, its flow properties and its biological availability, the last mainly through the effect of crystal properties on dissolution rate. It is with this latter subject that we shall deal first, and then proceed to other properties of the solid state of importance in production and formulation.

2.1 Crystal form and polymorphism

An *ideal crystal* is a regular polyhedral solid bounded by plane faces. The basic component of the crystal is the unit cell or unit structure, repetition of which in three dimensions produces the crystal. Each unit cell is the same size for a specific crystal and contains the same number of molecules or ions similarly arranged. Even though the size and shape of crystals of a given compound may vary, the angles between the crystal faces remain constant. The crystals of a given substance may vary in size, relative development of the given faces and the number and kind of the faces (that is, forms) present; that is, they may have different crystal habits. Such habits include needle, tabular, equant, columnar and lamellar types. Figure 2.1 shows the seven crystal systems, and crystal habits of one of these, a hexagonal crystal.

Crystal form is described by two terms: *habit* and the *combination of crystallographic forms*. The habit bears upon the over-all shape of the crystal in rather general terms: acicular, prismatic, pyramidal, etc.; the combination of crystallographic forms refers to the faces of the crystal. Two crystals with the same habit may have a different combination of faces; the most obvious is with the orthorhombic form shown in figure 2.2, where the same combination of forms leads to prismatic, isometric and tabular forms.

Many substances can exist in more than one crystalline form, the different forms being termed *polymorphs* (or modifications) and the condition *polymorphism*. The various polymorphic forms arise through packing of the molecules in different arrays within the crystal or by differences in the orientation or conformation of molecules at lattice sites. The resulting crystalline material may, depending on the mode of preparation or its subsequent treatment, have different physical properties amongst the most important of which is the aqueous solubility of the substance. Hence one polymorphic form may have a higher biological activity than another if the rate of solution is the rate-limiting step in its absorption.

130

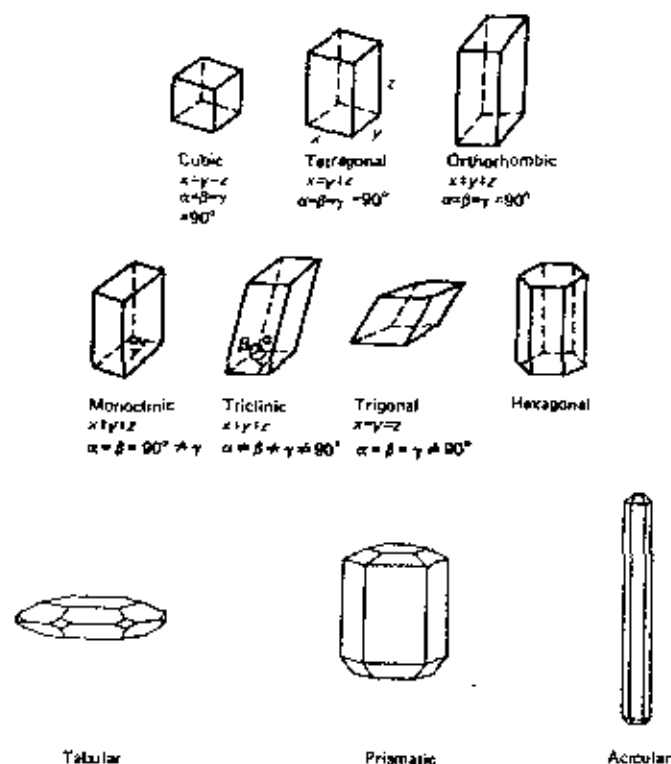


figure 2.1 In the upper part of the figure the seven possible crystal systems are shown, namely cubic, tetragonal, orthorhombic, monoclinic, triclinic, trigonal and hexagonal. In the lower part three crystal habits of a hexagonal crystal are illustrated. Shown are tabular, prismatic and acicular habits

tion across the gastro-intestinal barrier. The more soluble forms of crystalline substances, having less internal cohesion, are less stable and transformation into stable modifications can occur by a process which may be rapid or slow. Use of more soluble but metastable forms of a drug thus presents special pharmaceutical problems.

We are interested in the solubility, stability, and rate of solution of polymorphic forms and the factors which result in their formation. The awareness of polymorphism dates back to 1821 when Mitscherlich discovered two forms of sodium phosphate. In 1832 the same phenomenon was discovered in an organic compound, benzamide, and by 1942, 1200 organic compounds were known to exist in two or more crystalline forms. Many drugs come into this category, the steroids producing many examples. The various 'forms' usually exhibit different physical properties such as density, X-ray diffraction pattern, infrared spectrum,

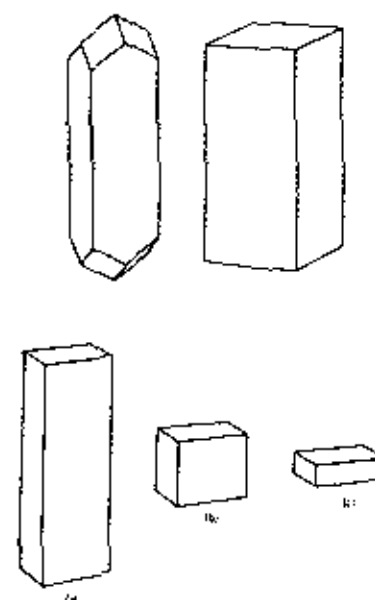


figure 2.2 Above, two orthorhombic crystals are shown with the same habit but a different combination of forms. Below, three orthorhombic crystals are illustrated with the same combination of forms but different habits: prismatic (a), isometric (b) and tabular (c)

and frequently have different melting points, although this is not always a useful diagnostic feature (table 2.1).

In the liquid and gaseous states the molecules which show polymorphism in the solid state are of course indistinguishable. The question as to why one substance is polymorphic and another is not cannot be answered yet; one cannot

table 2.1 Characteristics of the three polymorphs of sulphathiazole*

	I	Form II	III
Melting point (°C)	200-202	200-202	200-202
Transition temperature (to form I) (°C)	—	173-175	173-175
Habit	Rods	Prisms	Plates
Molecules per asymmetric unit	8	4	4
Density (g m ⁻³)	1.5	1.55	1.57

*From S. K. Byrn, *J. pharm. Sci.*, 65, 1 (1976)

predict which compounds will be polymorphic, although there are classes of substances which frequently display polymorphism. Unstable modifications may occur with any type of crystallisation from the melt (the solid above its melting point) or from solvents. Solvates form when the solvent is incorporated in the crystal lattice and thus alters the crystal structure; this results in what is sometimes known as *pseudopolymorphism*. Solvent adducts and polymorphic forms should be distinguished; polymorphs and solvates have different pharmaceutical properties. Where the solvent is toxic its presence is, of course, of concern in drug solvates.

Different habits can appear without there being polymorphism. The habit, however, can affect flow and adhesion and the properties of suspensions of the crystal. The habits acquired depend on the conditions of crystallisation such as solvent used, the temperature, and the concentration and presence of impurities.

2.2 Crystallisation and factors affecting crystal form²

Crystallisation from solution can be considered to be the result of three successive processes, (i) supersaturation of the solution, (ii) formation of crystal nuclei, and (iii) crystal growth round the nuclei. Supersaturation can be achieved by cooling, by evaporation, by the addition of a precipitant or by a chemical reaction which changes the nature of the solute. Supersaturation itself is insufficient to cause crystals to form; the crystal embryos must form by collision of molecules of solute in the solution, or sometimes by the addition of seed crystals, or dust particles, or even particles from the container walls. Deliberate seeding is often carried out in industrial processes: seed crystals do not necessarily have to be of the substance concerned but may be isomorphous substances. As soon as stable nuclei are formed they begin to grow into visible crystals. Crystal growth can be considered to be a reverse dissolution process and the diffusion theories of Noyes and Whitney, and of Nernst, consider that matter is deposited continuously on a crystal face at a rate proportional to the difference of concentration between the surface and the bulk solution. So an equation for crystallisation can be proposed in the form

$$\frac{dm}{dt} = Ak_m(c_{\infty} - c_s) \quad \frac{A \cdot P}{\delta} (c_{ss} - c_s) \quad (2.1)$$

where m is the mass of solid deposited in time t , A is the surface area of the crystal, c_s is the solute concentration at saturation and c_{∞} is the concentration at supersaturation. As $k_m = D/\delta$ (D being the diffusion coefficient of the solute and δ the diffusion layer thickness (see figure 2.6)), the degree of agitation of the system which affects δ also influences crystal growth. As crystals generally dissolve faster than they grow, growth is not simply the reverse of dissolution. It has been suggested that there are two steps involved in growth, namely transport of the molecules to the surface and their arrangement in an ordered fashion in the lattice. Equation 2.1 turns out to be better written in a modified form

$$\frac{dm}{dt} = Ak_g(c_{\infty} - c_s)^n \quad (2.2)$$

process: *brode*

k_g being the over-all crystal growth coefficient and n the 'order' of the crystal growth process. For more details reference 2 should be consulted.

Precipitation may occur by altering the pH of the solution so that the saturation solubility is exceeded. Precipitation may occur from a homogeneous solution by slowly generating the precipitating agent by means of a chemical reaction, a process likely to occur, for example, in intravenous infusion fluids and liquid pharmaceuticals. Precipitation by direct mixing of two reacting solutions sometimes does not bring about immediate nucleation and, as a result, the mixing stage may be followed by an appreciable lag time. The rate of precipitation is an important factor in determining habit, as might be imagined with a dynamic process such as crystallisation, involving nucleation and subsequent crystal growth.

The crystal form of phenylsalicylate, for example, depends on the rate of growth. Transition to an acicular shape occurs when the rate of growth increases. At low rates of growth crystals of a more regular shape are obtained. In a study of the effect of solvents on habit, less viscous media favoured the growth of coarse and more equidimensional forms of some minerals.

Modification of crystal habit can be obtained by the addition of impurities or 'poisons'; for example, sulphonic acid dyes alter the crystal habit of ammonium, sodium and potassium nitrates.

Surfactants in the solvent medium used for crystal growth (or, for example, in stabilisation or wetting of suspensions) can alter crystal form by adsorbing onto growing faces during crystal growth. This is best illustrated by the effect of anionic and cationic surfactants on the habit of adipic acid crystals³. In the description of crystal form Miller indices (010), (001), etc.* are used to identify the crystal faces. X-ray analysis showed that the linear six-carbon dicarboxylic acid molecules were aligned end to end in a parallel array in the crystal with their long axis parallel to the (010) faces so that the (001) face is made up entirely of -COOH groups while the (010) and (110) faces contain both -COOH and hydrocarbon portions of the molecule (figure 2.3). The cationic surfactant trimethyldodecylammonium chloride was twice as effective in hindering the growth of the (001) face as that of the (110) and (010) faces. In high concentrations it caused the formation of very thin plates or flakes. Conversely, the anionic surfactant sodium dodecylbenzene sulphonate at 50 ppm was three times as effective in reducing the growth rates of the (110) and (010) faces as that of the (001) face. Higher levels of sodium dodecylbenzene sulphonate caused extreme habit modification, producing not hexagonal plates but long thin rods or needles. The crystallographic faces whose growth rates were depressed most were those upon which surfactant adsorption was the greatest. Cationic additives adsorb on the face composed of carboxylic groups (001), and anionic additives on the (110) and (200) faces which are hydrophobic. A coulombic interaction of the cationic head groups and the -COO⁻ groups on the (001) faces has been suggested. The adsorption of the anionic surfactant, repelled from the anionic (001) faces, takes place amphipathically on the hydrophilic (110) faces and (100) faces (figure 2.3).

*Miller indices: Miller (1839) designated each face of a crystal by three integers which give the relation of the face to axes through the crystal.

137
131

table 2.2 Solubility of theophylline and glutethimide forms at various temperatures*

Temperature (°C)	Solubility	
	Hydrate	Anhydrous
Theophylline	(mg m ⁻²)	(mg m ⁻²)
25	6.25	12.5
35	10.4	18.5
45	17.6	27.0
55	30	38.0
Glutethimide	(per cent w/v)	(per cent w/v)
25	0.0263	0.042
32	0.0421	0.0604
40	0.07	0.094

*From Erikson, *Am. J. pharm. Educ.*, 28, 47 (1964)

table 2.3 Melting points of some polymorphic forms of barbiturates, steroids, sulphonamides and riboflavin*

	Form and/or melting point (°C)				
Polymorphic barbiturates					
Cyclobarbitone	(I) 173	(II) 161			
5,5-Dipropylbarbituric acid	(I) 148	(II) 146	(III) 126	(IV) 120	(V) 110
Pentobarbitone	(I) 129	(II) 114	(III) 108		
Polymorphic steroids					
Corticosterone	(I) 180-186	(II) 175-179	(III) 163-168	(IV) 155-160	
β-Oestradiol	178	169			
Oestradiol	225	223			
Testosterone	155	148	144	143	
Methylprednisolone	I (205, aqueous solubility 0.075 mg m ⁻²) II (230, aqueous solubility 0.16 mg m ⁻²)				
Polymorphic sulphonamides					
Sulphafurazole	190-195	151-153			
Acetazolamide	258-260	248-250			
Tolbutamide	127	117	106		
Others					
Riboflavin	I (291, aqueous solubility 60 mg m ⁻²) II (278, aqueous solubility 80 mg m ⁻²) III (183, aqueous solubility 1200 mg m ⁻²)				

*From reference 7

Predictability of the phenomenon is difficult except by reference to past experience. The importance of the phenomenon pharmaceutically depends very much on the stability and solubility of the forms concerned. It is difficult therefore to generalise, except to say that where polymorphs of insoluble compounds occur there are likely to be biopharmaceutical implications. Table 2.4 is a fairly

table 2.4 Polymorphic and pseudopolymorphic drugs*

	Polymorphs	Number of Forms Amorphous	Pseudopolymorphs
Allobarbitone	2	-	-
Amobarbitone	2	-	-
Ampicillin	1	-	1
Androsterone	1	-	1
Barbitone	6	-	-
Betamethasone	1	1	-
Bethamethasone 21-acetate	1	1	-
Betamethasone 17-valerate	1	1	-
Brethine	1	-	1
Caffeine	1	-	1
Cephalexin	4	-	2
Chloramphenicol palmitate	3	1	-
Chlordiazepoxide HCl	2	-	1
Chlorthalidone	2	-	-
Cortisone	2	-	1
Cortisone acetate	8	-	-
Cyclobarbitone	2	-	-
Dehydroepiandrosterone	1	-	7
Dexamethasone acetate	3	-	1
Dexamethasone phosphate	4	-	7
Digoxin	-	1	-
Erythromycin	2	-	-
Fludrocortisone acetate	3	1	-
Fluocortidone	2	-	19
Fluprednisolone	3	-	2
Glutethimide	1	-	1
Hydrocortisone TBA [‡]	1	-	3
Indomethacin	3	-	-
Menadiol	2	-	-
Menadiol acid	2	-	-
Meprobamate	2	-	-
Methyl p-hydroxybenzoate	6	-	-
Methylprednisolone	2	-	-
Norobiotin	1	1	-
Oxabalin	1	-	6
Pento-barbitone	3	-	-
Prednisolone	2	-	-
Prednisolone TBA [‡]	2	-	2
Prednisolone TMA [§]	3	-	-
Prednisolone acetate	2	-	-
Prednisone	1	-	1
Progesterone	2	-	-
Sorbitol	3	-	-
Succinylsulfathiazole	3	-	3
Sulphaguanidine	4	-	1
Sulphamethazine	2	-	-
Sulphamethoxy-pyridazine	2	-	-
Sulphathiazole	4	-	-
Sulphapyridine	6	-	-
Testosterone	4	-	-
Theophylline	1	-	1
Tolbutamide	3	-	-
Triamcinolone	2	-	-

*After R. Bouclé and M. Drapelet-Brugmans, *J. Pharm. Belg.*, 32, 23 (1977)[‡]Tertiary butyl acetate (acetate)[§]Trimethyl acetate

132

132

comprehensive listing of the drugs for which polymorphic and pseudopolymorphic states have been identified or for which an amorphous state has been reported.

2.4 Pharmaceutical implications of crystal habit modification and solvate formation

For analytical work it is sometimes necessary to establish conditions whereby different forms of a substance, where they exist, might be converted to a single form to eliminate differences in the solid state infrared spectra which result from the different internal structures of the crystal forms. As different crystal forms arise through different arrangements of the molecules or ions in a three dimensional array, this implies different interaction energies in the solid state. Hence one would expect different melting points and different solubilities (and of course different infrared spectra). Changes in infrared spectra of steroids due to grinding with KBr have been reported; in some substances changes in the spectrum have been ascribed to conversion of a crystalline form into an amorphous form (as in the case of digoxin)⁶, or into a second crystal form. Changes in crystal form can also be induced by solvent extraction methods used for isolation of drugs from formulations prior to examination by infrared. Difficulties in identification arise when samples that are thought to be the same substance give different spectra in the solid state, as, for example, cortisone acetate which exists in at least seven forms, or dexamethasone acetate which exists in four. As an example of possible confusion the 'authentic' cortisone acetate of the BP is form II*, but USP and WHO authentic samples are form III; therefore, where there is a likelihood of polymorphism it is best where possible to record the solution spectra if chemical identification only is required. The normal way to overcome the effects of polymorphism is to convert both samples into the same form by recrystallisation from the same solvent, although obviously this technique should not be used to hide the presence of polymorphs.

2.5 Relative stability of polymorphs and their bioavailability

Since polymorphism involves differences in crystal structure, it is evident that different polymorphs may have different energy contents. Since two polymorphs differ only in the arrangement of the molecules within them the energy difference is largely concerned with the forces between the molecules in their structure and is essentially the difference between their binding energies. Under a given set of conditions the polymorphic form that has the lowest free energy is the most stable and the other polymorphs will tend to transform into it.

It has been proposed⁷ that when the free energy differences between the polymorphs are small there may be no significant differences in their biopharmaceutical behaviour as measured by the blood levels they achieve. Only when the differences are large may they affect the extent of absorption. $\Delta G_{B \rightarrow A}$ for the transition of chloramphenicol palmitate form B to form A is $-3.24 \text{ kJ mol}^{-1}$;

*BP: British Pharmacopoeia

USP: United States Pharmacopoeia

WHO: World Health Organisation

ΔH is $-27.32 \text{ kJ mol}^{-1}$. For mefenamic acid $\Delta G_{B \rightarrow A}$ is $-1.05 \text{ kJ mol}^{-1}$ and ΔH is $-4.18 \text{ kJ mol}^{-1}$. Whereas differences are shown by the palmitate polymorphs, no such differences in biological activity are observed with the mefenamic acid polymorphs. When little energy is required to convert one polymorph into another it is likely that the forms will interconvert *in vivo* and that the administration of one in place of the other form will be clinically unimportant.

Particle size reduction may lead to fundamental changes in the properties of the solid. Grinding of crystalline substances such as digoxin can lead to the formation of amorphous material which has an intrinsically higher rate of solution and therefore apparently greater activity. Such is the importance of the polymorphic form of poorly soluble drugs that it has to be controlled. There is a limit on the inactive polymorph of chloramphenicol palmitate. Of the three polymorphic forms of chloramphenicol palmitate one is virtually without biological activity because it is so slowly hydrolysed *in vivo* to free chloramphenicol (figure 2.4).

Other examples of biological differences may be found. The anhydrous butyl acetate ester of prednisolone has an absorption rate *in vivo* of $1.84 \times 10^{-3} \text{ mg h}^{-1} \text{ cm}^{-2}$, whereas the monoethanol solvate is absorbed at a rate nearly five times greater. Differences in the absorption of ampicillin and its trihydrate can be observed (figure 2.5) but the extent of the difference is of doubtful clinical significance. The more soluble anhydrous form appears at a faster rate in the serum and produces higher peak serum levels.

During formulation development it is vital that sufficient care is taken to determine polymorphic tendencies of poorly soluble drugs. It is important that

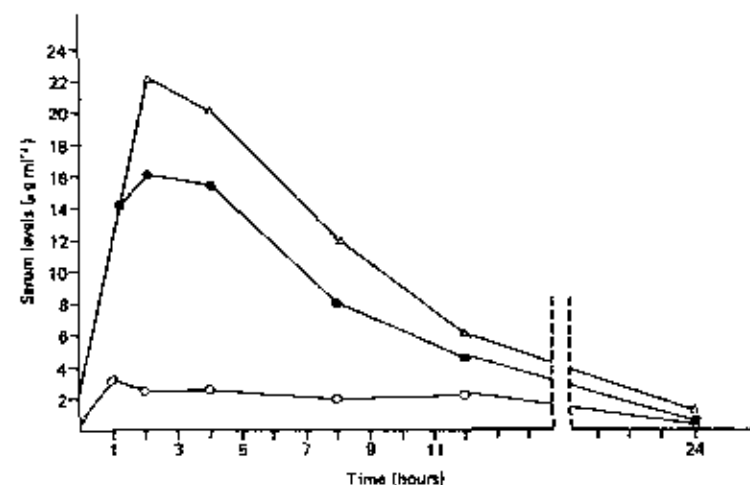


figure 2.4 Comparison of serum levels ($\mu\text{g ml}^{-1}$) obtained with suspensions of chloramphenicol palmitate after oral administration of a dose equivalent to 1.5 g of chloramphenicol. Δ , 100 per cent form B; $\bullet$, 50 per cent form A and 50 per cent form B; and $\square$, 100 per cent form A

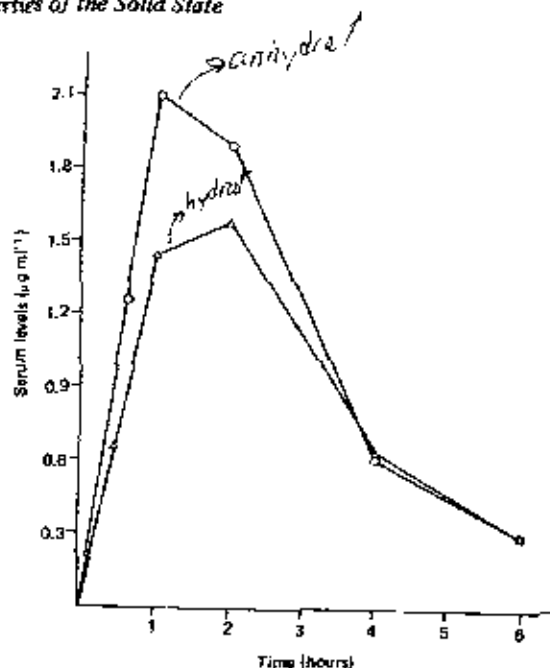


Figure 2.5 Serum levels obtained after oral administration of a suspension containing 250 mg ampicillin as the anhydrous (○) and as the trihydrate (△)

this is achieved so that formulations can be designed to release drug at the correct speed and so that intelligent guesses can be made before clinical trial of possible influences of food and concomitant therapy on drug absorption. As will be seen later, particle characteristics (of nitrofurantoin, for example) can affect drug interaction as well as drug absorption. Above all it is important that during toxicity studies care is given to the characterisation of the physical state of the drug, and that during development the optimal dosage form is attained. It is insufficient that drug is 'available' from the dosage form; it is important on economic and biological grounds that the maximum response is achieved with the minimal amount of drug substance.

2.6 Dissolution of solid drugs

Whether the solution process takes place in the laboratory or *in vivo* there is one law which defines the rate of solution of solids when the process is diffusion-controlled and involves no chemical reaction. This is the Noyes-Whitney equation which may be written

$$\frac{dw}{dt} = k(c_s - c) \quad (2.4)$$

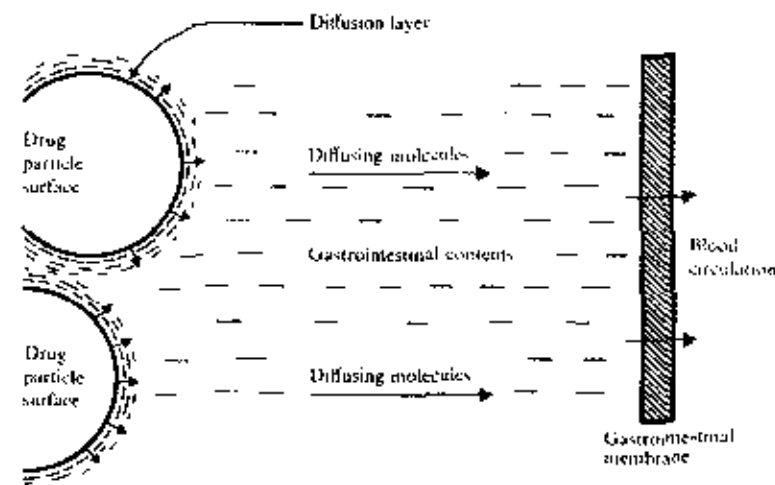


Figure 2.6 Schematic diagram of dissolution from a solid surface

where $k = DA/\delta$.

The equation is the analogue of equation 2.1 discussed previously. Figure 2.6 shows the model on which this equation is based. The terms of the equation are: dw/dt , the rate of increase of the amount of material in solution dissolving from a solid; k , the rate constant of dissolution (time^{-1}); c_s , the saturation solubility of the solute in bulk; A is the area of the solute particles exposed to the solvent, δ the thickness of the diffusion layer, and D the diffusion coefficient of the dissolved solute. The relevance of polymorphism and solid state properties to this equation lies in the fact that A is determined by particle size. Particle size reduction if it leads to a change in polymorph results in a change in c_s , and if dissolution is the rate-limiting step in absorption then bioavailability is affected. In more general terms, one can use the equation to predict the effect of solvent change or other parameters on the dissolution rate of solid drugs. These factors are listed in table 2.5.

2.7 Biopharmaceutical importance of particle size

It has generally been believed that only substances in the molecularly dispersed form (that is, in solution) are transported across the intestinal wall and absorbed into the systemic circulation. This is the premise on which much thinking on bioavailability from pharmaceutical dosage forms is based. However it has been shown that very small particles in the nanometre size range can also be transported through enterocytes by way of pinocytosis. It has more recently been shown that absorption of solid particles of starch, for example, in the micrometre size range is a fact, the mechanism being passage of particles between the entero-

in slow
rate
approx

133

Mercer Sharp & Dohme Limited

Exp. 06-073 254 (SI)

134

134

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

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

CLARENDON PRESS • OXFORD

2002

OXFORD

UNIVERSITY PRESS

Great Clarendon Street, Oxford OX2 6DP

Oxford University Press is a department of the University of Oxford.
It furthers the University's objective of excellence in research, scholarship,
and education by publishing worldwide in

Oxford New York

Auckland Bangkok Buenos Aires Cape Town Chennai
Dar es Salaam Delhi Hong Kong Istanbul Karachi Kolkata
Kuala Lumpur Madrid Melbourne Mexico City Mumbai Nairobi
São Paulo Shanghai Taipei Tokyo Toronto

Oxford is a registered trade mark of Oxford University Press
in the UK and in certain other countries

Published in the United States
by Oxford University Press Inc., New York

© Oxford University Press, 2002

The moral rights of the author have been asserted
Database right Oxford University Press (maker)

First published 2002

Reprinted 2002

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced,
stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means,
without the prior permission in writing of Oxford University Press,
or as expressly permitted by law, or under terms agreed with the appropriate
reprographics rights organization. Enquiries concerning reproduction
outside the scope of the above should be sent to the Rights Department,
Oxford University Press, at the address above

You must not circulate this book in any other binding or cover
and you must impose this same condition on any acquirer

A catalogue record for this book is available from the British Library

Library of Congress Cataloging in Publication Data

Bernstein, Joel.

Polymorphism in molecular crystals / Joel Bernstein.

(IUCr monographs on crystallography; 14)

Includes index.

1. Polymorphism (Crystallography) 2. Molecular crystals. I. Title. II. International
Union of Crystallography monographs on crystallography; 14.

QD951.B57 2002 548'.3—dc21 2001047556

ISBN 0 19 850605 8

Printed in Great Britain
on acid-free paper by

T.J. International Ltd, Padstow

138
135

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.

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
23 May 2002 (23.05.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/40009 A1

(51) International Patent Classification: A61K 31/197,
31/195, 31/4172, 31/42, 31/437, 31/4535, A61P 5/24,
25/24

(21) International Application Number: PCT/DK01/00773

(22) International Filing Date:
20 November 2001 (20.11.2001)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
PA 2000 01743 20 November 2000 (20.11.2000) DK

(71) Applicant (for all designated States except US): H.
LUNDBECK A/S [DK/DK]; Ottiliavej 9, DK-2500
Valby-Copenhagen (DK).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): EBERT, Bjarke
[DK/DK]; Kålundsvvej 5, DK-3520 Farum (DK). HØN-
GAARD ANDERSEN, Peter [DK/DK]; Mosestedet 19,
DK-3500 Værløse (DK).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AT
(utility model), AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA,

CH, CN, CO, CR, CU, CZ, CZ (utility model), DE, DE
(utility model), DK, DK (utility model), DM, DZ, EC, EE,
EE (utility model), ES, FI, FI (utility model), GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SK (utility model), SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BH, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).

Published:

- with international search report
- before the expiration of the time limit for amending the
claims and to be republished in the event of receipt of
amendments

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: GABA ENHANCERS IN THE TREATMENT OF DISEASES RELATING TO REDUCED NEUROSTEROID ACTI-
VITY

(57) Abstract: The invention provides the use of a non-steroid compound which act on the GABA receptor for the treatment of
disorders relating to reduced neurosteroid activity. The non-steroid compounds may be GABA agonists, GABA uptake inhibitors or
enhancers of GABAergic activity.



WO 02/40009 A1

137
137

$\mu\text{g/day/kg}$ to 1.0 mg/day/kg , most preferably 0.1 mg/day/kg to 1.0 mg/day/kg body weight.

In a more preferred embodiment, the unit dose is containing the active ingredient in an amount from 0.1 mg/day/kg to 1.0 mg/day/kg body weight.

In an embodiment of the invention, the neurosteroid activation is caused by hormones.

In a preferred embodiment, this is progesterone. In another preferred embodiment of the invention, it is the metabolites of progesterone.

According to the invention, the compounds mentioned above may be used as the base of the compound or as a pharmaceutically acceptable acid addition salt thereof or as an anhydrate or hydrate of such salt.

According to the invention, the compounds mentioned above or a pharmaceutically acceptable salt thereof may be administered in any suitable way e.g. orally or parenterally, and it may be presented in any suitable form for such administration, e.g. in the form of tablets, capsules, powders, syrups or solutions or dispersions for injection. Preferably, and in accordance with the purpose of the present invention, the compound of the invention is administered in the form of a solid pharmaceutical entity, suitably as a tablet or a capsule or in the form of a suspension, solution or dispersion for injection.

Methods for the preparation of solid pharmaceutical preparations are well known in the art. Tablets may thus be prepared by mixing the active ingredients with ordinary adjuvants and/or diluents and subsequently compressing the mixture in a convenient tableting machine. Examples of adjuvants or diluents comprise: corn starch, lactose, talcum, magnesium stearate, gelatine, lactose, gums and the like. Any other adjuvant or additive such as colourings, aroma, preservatives, etc. may also be used provided that they are compatible with the active ingredients.

The compound of the invention is most conveniently administered orally in unit dosage forms such as tablets or capsules, containing the active ingredient in an

138

138

Claims

1. The use of a non-steroid compound which increases GABA activity in the brain
5 for the manufacture of a medicament for the treatment of disorders resulting from
reduced neurosteroidal activation.
2. The use of a non-steroid compound according to claim 1, wherein the compound
is a non-allosteric GABA agonist.
- 10 3. The use of a non-steroid compound according to the claims 1 and 2, wherein the
compound has an affinity for the GABA complexes containing the α_4 subunit
4. The use of a non-steroid compound according to claim 1, wherein the compound
15 is a GABA uptake inhibitor.
5. The use of a non-steroid compound according to claim 1, wherein the compound
is an enhancer of the GABAergic activity.
- 20 6. The use according to any of the above claims characterised in that the non-steroid
compound is selected from the group comprising THIP (Gaboxadol),
cyclopropylGABA, isoguvacine, muscimol, imidazole-4-acetic acid, gabapentin
and tiagabine.
- 25 7. The use according to claim 1, wherein the disease or disorder is resulting from
fluctuations in the neurosteroid level.
8. The use according to claim 7, wherein the disease or disorder is resulting from
decline in the neurosteroid level.
- 30 9. The use according to claims 7 or 8, wherein the disease or disorder is resulting
from recurrent periodical decline in the neurosteroid level.

Are crystal structures predictable?

Jack D. Dunitz

Chemistry Department LOC, ETH-Hönggerberg, CH-8093 Zurich, Switzerland. E-mail: dunitz@org.chem.ethz.ch

The one-word answer to the title question is still "No", although at certain levels of discussion a "Maybe", or even a conditional "Yes", may be entertained as possible responses.

Are crystal structures predictable? Eight years ago, a terse monosyllabic negative reply to this question was given by Gavezzotti.¹ Has anything important happened since then to change the answer? Experts in the field have tried their skills in two blind tests and discussed their methods, together with their successes and failures, at two meetings organized by the Cambridge Crystallographic Data Centre in 1999 and 2001.^{2,3} Although some successes were reported, no method gave consistently reliable predictions. How is it that, although physicists believe we are approaching a theory of everything, we still lack a theory of crystallization? Is the formation of a crystal more complicated and difficult to understand than the formation of the universe? Or do we mean different things when we say we understand crystallization or galaxy formation?

There is no problem about understanding why crystals form. The Gibbs equation $G = H - TS$ expresses the

balance between the tendency towards maximal disorder of the molecules in a system and the opposing tendency for attractive intermolecular forces to bring the system into a state where its potential energy is minimized. As the temperature is lowered, the second tendency gains the upper hand. The attractive forces cause the system to condense into a liquid and on further cooling into the state of maximum order, which is crystalline. The entropy S of a perfectly ordered crystal is zero; the location of every molecule can in principle be described by an address, a set of numbers specifying its position in the three-dimensionally periodic array. In fact, real crystals are not perfectly ordered but this does not seriously affect the argument. Crystals form because the state of minimal potential energy is perfectly ordered.

Nowadays it is no great problem to calculate the potential energy of a crystal built from small to medium-sized organic molecules (with up to, say, 20–30 non-hydrogen atoms) by pairwise addition of

atom-atom potentials, such as, e.g., $E = \sum_i \sum_j A \exp(-BR_{ij}) - CR_{ij}^{-6}$ where R_{ij} is the distance between atoms i and j in different molecules. In the summation, i runs over the atoms of a reference molecule and j over atoms of all surrounding molecules. The exponential term represents the repulsion that sets in at short interatomic distance, and the inverse sixth power term represents the attraction in the form of a dispersion (van der Waals) interaction between the given atom pair. The parameters A , B , C need to be calibrated either against experimental data or theoretical calculations, and additional terms $q_i q_j R_{ij}^{-1}$ may be added to represent the electrostatic interaction between atoms with assigned charges at the nuclear positions. Usually the summation converges once the summation goes past the first coordination shell. For a stable crystal structure, E is negative, its first derivatives are zero, and its second derivatives are positive with respect to the various degrees of freedom.

Given a molecular structure, assumed for the moment to be rigid, why not simply calculate E for very many hypothetical crystalline arrangements and find the one with the lowest potential energy? Thousands (millions) of possible structures can be generated by grid search or random search techniques, or by systematic generation of dimers or strings of molecules over crystal space group symmetry elements, and these (or a selection of them) can be used as starting points for energy minimization calculations. The problem is that such calculations typically lead not to a single crystal structure that is much more stable than any of its competitors but rather to many possible crystal structures within a quite small energy range. This kind of result is compatible with the frequent occurrence of polymorphic forms of closely similar energy, but it is obtained also for compounds for which no

Jack Dunitz (b. 1929) studied Chemistry at Glasgow University, then did postgraduate research at Oxford University. He joined the Royal Institution in London in 1957, he was appointed Professor of Chemistry, Crystallography and Physics, Federal Institute of Technology, Zurich in 1968. He has been a member of the International Union of Pure and Applied Chemistry since 1968, and a Fellow of the Royal Society since 1974. He has published over 100 papers on crystallography and molecular structure, and has been a member of the International Union of Pure and Applied Chemistry since 1968. He has been a member of the International Union of Pure and Applied Chemistry since 1968. He has been a member of the International Union of Pure and Applied Chemistry since 1968.



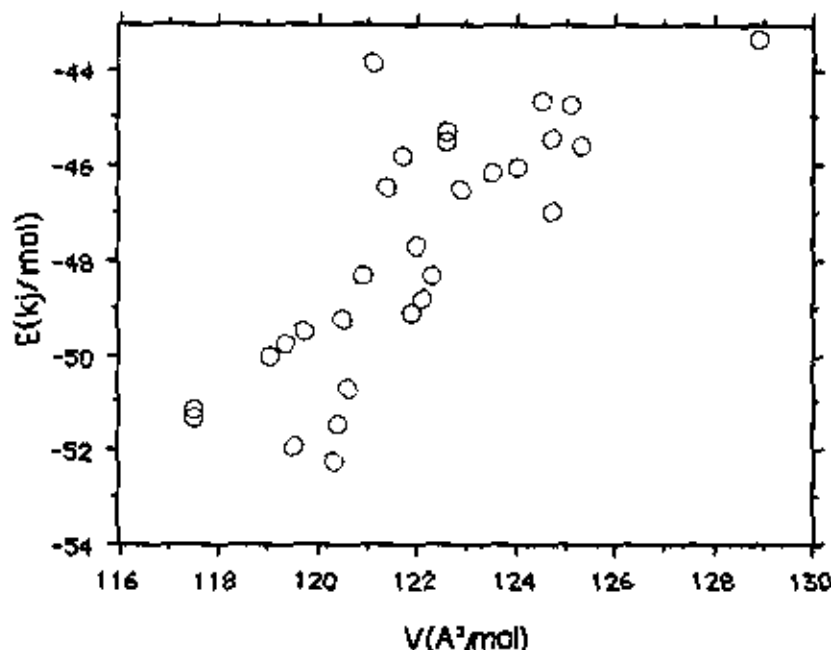


Fig. 1 Scatter plot of calculated lattice energy versus net molecular volume (unit cell volume divided by number of molecules in unit cell) for 30 possible crystal structures of benzene within an energy window of 10 kJ mol^{-1} , based on results from ref. 6. Clearly low energy structures tend to be associated with tighter packing. The structure with the lowest lattice energy corresponds to the normal crystal structure of benzene, the one with the smallest volume to the structure at 25 kbar.

polymorphic forms are known.

For example, benzene. Under normal laboratory conditions benzene crystallizes in the orthorhombic space group *Pbca* and retains this structure down to very low temperatures.⁴ At high pressure (circa 25 kbar) an alternative monoclinic structure is obtained.⁵ According to a thorough recent study,⁶ however, there are at least 30 possible crystal structures with calculated potential energies within a 10 kJ mol^{-1} range (Fig. 1). Indeed, the one with the lowest calculated energy corresponds to the known *Pbca* structure, but it is only a small fraction of a kJ mol^{-1} more stable than its nearest competitors. Also, the one with the highest calculated density corresponds to the known high-pressure structure.

The problem is not so much a matter of generating stable crystal structures but rather one of selecting one or more from many almost equi-energetic possibilities (Fig. 2). Fine details of the calculation and of the parametrization can easily alter the energy ranking. Moreover, the potential energies estimated by such force-field calculations refer to collections of atoms at rest and take no account of the fact that in the real crystal the molecules are vibrating about their equilibrium positions and orientations. It is possible to allow for the vibrational energies and entropies of the calculated structures by making suitable

approximations but this does not usually lead to more confident predictions. On the contrary, the less tightly packed the structure, the higher the potential energy tends to be, and also the larger the vibrational entropy.⁷ Thus a slightly less favorable potential energy can be compensated at 300 K by a more favorable entropy, and the energy ranking becomes even more uncertain. In any case, any prediction based on the calculated energy ranking would implicitly assume that crystal formation depends on thermodynamic factors rather than kinetic ones.

The question of how crystals form is even more problematic, that is to say, very little is known for certain and it is much more difficult to make realistic computer calculations. Crystallization is not an equilibrium process. It requires supercooling or supersaturation. At low degree of supercooling or supersaturation, molecular clusters are presumably being formed and dispersed. As supercooling or supersaturation increases, one type of cluster may tend to grow faster than the others, and such clusters may develop into crystal nuclei. This nucleation process is probably the rate-limiting step in crystal formation, but one may not assume that the fastest forming nuclei necessarily correspond to those of the most stable crystal structure. Indeed, there are many

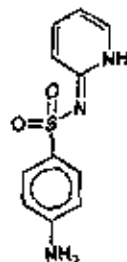
cases known where the crystals first formed from solution or from a melt do not correspond to the thermodynamically stable crystal under normal laboratory conditions.

Thus, computational methods for predicting crystal structures of organic compounds cannot yet be regarded as reliable. From a more qualitative and descriptive viewpoint has come the notion that certain groupings in organic molecules exercise attractive intermolecular interactions and so guide the molecules into distinctive patterns in their crystal structures — structure directing 'synthons'.⁸ This indeed has become one of the tenets of crystal engineering. The prime example of a structure directing interaction is, of course, the hydrogen bond, an interaction that has been widened from its original sense ($\text{R-H}\cdots\text{F}^-$, $\text{O-H}\cdots\text{O}$, $\text{N-H}\cdots\text{O}$, etc.) to include gradually weaker interactions such as $\text{C-H}\cdots\text{O}$, $\text{C-H}\cdots\text{F}$, $\text{C-H}\cdots\pi$, and so on into virtual nothingness. One can describe almost any observed crystal structure in terms of such interactions. The trouble with this approach is that its physical basis is shaky and its predictive capacity is poor. Of course, inspired guessing may occasionally lead to a correct prediction with any approach. Clearly, the preoccupation with those particular atoms or groupings on the peripheries of different molecules that come 'into contact' with one another is compatible with the r^{-6} dependence of the main attractive term in the usual atom-atom pair potentials referred to earlier (for any given interaction, a 12% increase in interatomic distance corresponds to a halving of the attraction energy).

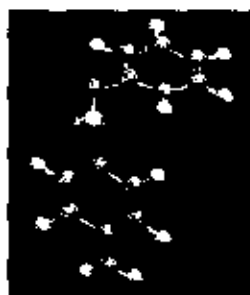
Indeed, the atom-atom pair potentials described above place the main emphasis on dispersion energy as the dominating attraction term, with electrostatic energy appearing only as a correction term and then in a vastly oversimplified manner with assigned electric charges at the nuclear positions. In more elaborate models for individual molecules, electrostatic effects are expressed in terms of distributed multipoles to simulate not only atomic charges but also features such as lone pairs and π electrons.⁹ However, the main emphasis is still provided by the repulsion-dispersion model, and crystal structure predictions using potentials based on the distributed multipole approach are only marginally more successful than those based on simple transferable atom-atom potentials.^{2,3}

Very recently, Gavezzotti has described a new procedure for calculating intermolecular interaction energies by direct numerical integration over electron densities.¹⁰ The method is being extended to the calculation of polarization, exchange

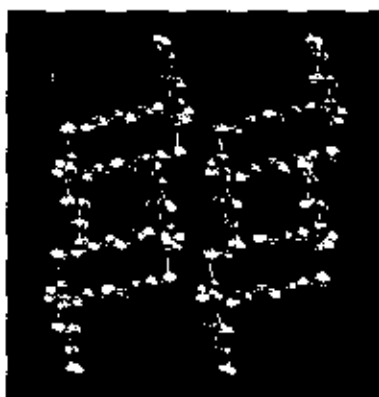
antibacterial drug sulfapyridine
(4-amino-*N*-pyridinylbenzene
sulfonamide)



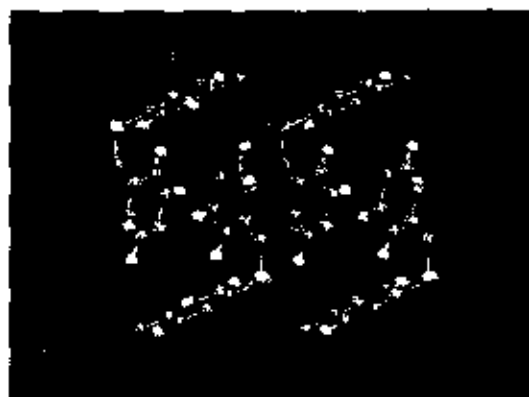
given the chemical formula



get the 3-D conformational formula in the solid state



space group *C2/c*



space group *P2₁/c*

generate the possible crystal packings by computer

predict which crystal structure will actually be observed
(the difficulties in carrying out this prediction are discussed in the text)

This figure is courtesy of the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) which serves the scientific community through the acquisition, evaluation, dissemination and use of the world's output of small molecule crystal structures, especially through the compilation of the Cambridge Structural Database. For more information on the CCDC see <http://www.ccdc.cam.ac.uk/>

Fig. 2 Crystal structure prediction.

repulsion, and dispersion terms.¹¹ In place of the many adjustable parameters of atom-atom pair potential schemes, the new method includes only three disposable numerical parameters and seems to be applicable to a wide range of molecular systems. Sublimation energies of many organic crystals are well reproduced. Although destabilization and repulsion at very short distances are not correctly reproduced, the new method seems to provide reliable intermolecular energies at distances characteristic of molecular crystals, where 'penetration energy' arising from overlap of molecular electron densities is not necessarily repulsive. In particular, at such distances, electrostatic energies calculated with this procedure bear little relation to those obtained with point-charge or distributed multipole models. They are generally much larger. It is too early to judge whether this new approach will be more successful than others in the challenge of crystal structure prediction. What it does seem to show is that interpretations of intermolecular attractions and repulsions based mainly or exclusively on r^{-6} interactions between atoms in close contact may be misleading. In fact, it suggests that although the widely used atom-atom approximation is moderately successful in calculating packing energies of crystals, it lacks any sound physical basis. Does this matter?

What next? Doubtless we can look forward to improved force fields tailor-made for individual molecules. Better methods of converting 0 K potential energies into free energies would tell us about the temperatures where free-energy curves cross and hence about the range of thermodynamic stability of hypothetical crystal structures. Faster computing should enable extensions of these methods to more complex molecules with additional degrees of conformational freedom and also to co-crystals, including hydrates and other solvates. Thus, given a molecular formula, we should be able to obtain a list of perhaps 10–20 crystal structures within

an energy window of a few kJ mol⁻¹, among which all observable polymorphs are likely to be found. Since energy differences between polymorphs are indeed often very small, we could then claim that the crystal structure problem is more or less solved. However, the ideally periodic structures that serve as models for the energy calculations are far from the physical reality. The free energies of real crystals depend on strains associated with defects and imperfections, accidents of their growth. To go any further with our predictions we would need to ask exactly what we are supposed to predict. How are the crystals to be prepared? By sublimation? By cooling the melt? From solution? In what solvent? At what temperature? At what cooling rate? Besides, it is well known that crystallization experiments are sometimes not reproducible, as witnessed by the phenomenon of 'disappearing polymorphs'.¹² We have a long way to go before we can think of predicting which polymorph will be obtained under any given circumstances.

There are obvious similarities between the crystal-packing problem and the protein-folding problem. Both involve delicate balances between attractions and repulsions at the atomic level, between potential energy and entropic contributions to the free energy, and between thermodynamic and kinetic factors. There are even analogies between the use of 'tailor-made additives' to inhibit formation of a more stable polymorph¹³ and Nature's use of chaperone proteins to prevent improper associations and thus ensure biologically correct behavior of their charges.¹⁴ If anything, the protein-folding problem may be even more difficult since it involves interactions between different side chains rather than between identical molecules. Moreover, to allow the flexibility necessary for function, the packing density in a protein molecule must be somewhat less than in a crystal, so even more structures may be attainable within a

narrow energy range. The biggest difference, perhaps, is that because of its bio-medical importance vastly more money and effort is being invested in the protein-folding problem.

References

- 1 A. Gavezzotti, *Acc. Chem. Res.*, 1994, 27, 309.
- 2 J. P. M. Lommerse, W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Gavezzotti, D. W. M. Hofmann, F. J. J. Leusen, W. T. M. Mooij, S. L. Price, B. Schweizer, M. U. Schmidt, B. P. van Eijck, P. Verwer and D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 2000, 56, 697.
- 3 W. D. S. Motherwell, H. L. Ammon, J. D. Dunitz, A. Dzyabchenko, 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. van Eijck, P. Verwer and D. E. Williams, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 2002, 58, 647.
- 4 G. J. Jeffrey, J. R. Ruble, R. K. McMullan and J. A. Pople, *Proc. R. Soc. London, Ser. A*, 1987, 414, 47.
- 5 G. J. Piermarini, A. D. Mighell, C. E. Weir and S. Block, *Science*, 1969, 165, 1250.
- 6 B. P. van Eijck, A. L. Spek, W. T. M. Mooij and J. Kroon, *Acta Crystallogr. Sect. B*, 1998, 54, 291.
- 7 J. D. Dunitz, G. Filippini and A. Gavezzotti, *Helv. Chim. Acta*, 2000, 83, 2317.
- 8 G. R. Desiraju, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1995, 34, 2311.
- 9 S. L. Price, *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*, 1996, 92, 2997.
- 10 A. Gavezzotti, *J. Phys. Chem., Sect. B*, 2002, 106, 4145.
- 11 A. Gavezzotti, personal communication.
- 12 J. D. Dunitz and J. Bernstein, *Acc. Chem. Res.*, 1995, 28, 193.
- 13 R. J. Davey, N. Blagden, G. D. Potts and R. Docherty, *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 1767.
- 14 See, for example, D. Voet and J. G. Voet, *Biochemistry*, 2nd Edition, Wiley, New York, 1995, p. 201.



CrystEngComm (ISSN 1466-8033) is an electronic only journal from the Royal Society of Chemistry, dedicated to publishing full papers and communications describing innovative research covering all aspects of crystal engineering. The e-only nature of the journal allows research to be presented in ways that are not possible in printed journals. Authors are encouraged to use colour, movies and animated graphics.

See <http://www.rsc.org/CrystEngComm> for submission and subscription details.

143
~~124~~ 143

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

2020
Bogotá, D.C., 22/06/2010

Abogado(a)
Alicia Lloreda Ricaurte
(Apoderado)

ASUNTO	Radicación	06 73254
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio	306193
	Folios	011

Patente de Invención	☒	Patente de Modelo de Utilidad	☐
Vía Nacional	☐		
Vía PCT (fase nacional)	☒	Cap. I	☐
		Cap. II	☒

Como resultado del examen de fondo, realizado con fundamento en el artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

- | | | |
|------|-----------------------------------|---|
| 1.1. | <u>Descripción:</u> | Folios: 35 a 48 |
| 1.2. | <u>Reivindicaciones:</u> | Folios: 49 a 51
Folios: 118 a 120 Memorial de 05/04/2010 |
| 1.3. | <u>Datos PCT:</u> | Solicitud Internacional: PCT/GB05/000288
Capítulo II
Fecha Sol. Internacional: 28/01/2005
Publicación. Internacional: WO05/073237
Fecha Pub. Internacional: 11/08/2005
Fecha Inicio Fase Nacional: 30/08/2006
Fecha Sol. Nacional: 26/07/2006 |
| 1.4. | <u>Prioridad:</u> | GB0402118.4 de 30/01/2004 |
| 1.5. | <u>Respuesta del solicitante:</u> | Folios: 111 a 135 Memorial de 05/04/2010 |

2. Objeto de la Invención

144
~~185~~
144

Título de la solicitud

Formas polimórficas de un agonista de GABA_A

Reivindicaciones

Reivindicación 1: Se reivindica el compuesto monohidrato de gaboxadol en una forma cristalina.

Reivindicaciones 2 a 4: Se reivindica un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en una forma cristalina elegida entre:

a) forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico característico a 11,5°, y

b) forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico a 25,2°. Y se caracteriza por cambios químicos en RMN¹³C en el estado sólido de 17,5; 40,3; 102,2; 158,5; 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

Reivindicaciones 5 y 6: Se reivindica el compuesto anhidrato de gaboxadol en una forma cristalina elegida entre:

a) forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta un pico característico a 12,8°, y

b) forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2 θ que presenta unos picos característicos en las siguientes intensidades 16,0°; 24,7° y 28,4°.

Reivindicaciones 7 y 8: Se reivindica un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) que comprende las etapas de:

- a) Disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua
- b) Añadir base suficiente para proporcionar un pH 6,5 y
- c) Recoger el precipitado resultante inmediatamente

Y un procedimiento para preparar monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) que comprende las etapas de:

- a) Disolver una sal de adición de ácido de gaboxadol en agua
- b) Añadir base suficiente para proporcionar un pH de 6,5
- c) Dejar madurar la mezcla resultante durante al menos 12 horas, y
- d) Recoger el sólido resultante

Reivindicaciones 9 a 11: Se reivindica un procedimiento para preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (I) a una temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica.

Y un procedimiento para preparar anhidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) calentando el monohidrato de gaboxadol cristalino de forma (II) a una

temperatura por encima de los 100°C a presión atmosférica en un alcohol que contiene hasta 6 átomos de carbono a temperatura ambiente o con calentamiento.

Reivindicaciones 12 y 13: Se reivindican las formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6. En particular, se reivindican las composiciones que comprenden monohidrato de gaboxadol de forma (II).

Sustento Descriptivo

La invención revela dos nuevos monohidratos cristalinos y dos nuevos anhidratos cristalinos de gaboxadol (4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol) junto con los procedimientos para prepararlos.

El agente gaboxadol es un conocido agonista del receptor GABA_A utilizado en el tratamiento de trastornos neurológicos y psiquiátricos como epilepsia, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y Corea de Huntington.

Se ha señalado que las sales convencionales de gaboxadol ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas de fabricación de comprimidos, por lo que existía la necesidad de diseñar formas novedosas de gaboxadol para fabricar formulaciones de dosificación oral.

- Una vez catalogada la invención ésta se clasificó en la sección: **A 61 K³¹/435 //** **A 61 P²⁵/20** de la **Clasificación Internacional de Patentes**.

3. Determinación del Estado de la Técnica

Considerando que la fecha de presentación de la primera solicitud de patente de la cual se reivindica prioridad es: 30/01/2004, se procedió a efectuar la búsqueda de documentos relacionados en el estado de la técnica con fecha de publicación anterior a ésta.

Nº	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	EP0000338	"Isoxazolo(5,4-c)pyridine derivatives, their preparation and pharmaceutical compositions containing them"	24/01/1979
D2	Artículo 1	"Pharmaceutical hydrates"	1995
D3	Artículo 2	"Synthesis and pharmacological assessment of derivatives of isoxazolo[4,5-d]pyrimidine"	02/01/2004
D4	WO0240009	"GABA enhancers in the treatment of disease relating to reduced neurosteroid activity"	23/05/2002

Anterioridades D1 a D3 en los folios 64 a 102 y antecedente D4 en los folios 136 a 138.

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D. 486)

4.1 Nivel inventivo (artículo 18 D. 486)

El nivel inventivo del objeto reclamado se evaluó por comparación entre las características esenciales de los estados cristalinos reivindicados y las anticipaciones reveladas por el estado del arte.

- Se reivindican estados cristalinos monohidratados de gaboxadol en las formas (I) y (II) y anhidratados cristalinos de gaboxadol en las formas (I) y (II) que presentan las siguientes características:

Formas Monohidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico característico a $11,5^\circ$, y
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico a $25,2^\circ$. Y se caracteriza por cambios químicos en RMN ^{13}C en el estado sólido de 17,5; 40,3; 102,2; 158,5; 172,5 ppm con referencia a un valor de 176,03 ppm para el pico carbonilo de glicina.

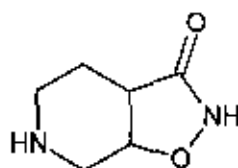
Formas Anhidratadas cristalinas:

- a) Forma (I) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta un pico característico a $12,8^\circ$, y
- b) Forma (II) la cual se caracteriza por un espectro de difracción de rayos X en polvo usando radiación CuK α con valores de 2θ que presenta unos picos característicos en las siguientes intensidades $16,0^\circ$; $24,7^\circ$ y $28,4^\circ$.

- El estado del arte previo a la invención presenta los siguientes documentos:

Anterioridad D1:

La publicación D1 es el primer documento técnico que hace referencia al compuesto gaboxadol como agente farmacológicamente activo, de la misma forma señalan la posibilidad de que el compuesto forme sales de adición y precisa su estructura molecular:



Anterioridad D2:

La publicación D2 presenta una revisión detallada en cuanto a las propiedades de estado de los hidratos farmacéuticos, su importancia y la forma como se debe proceder a estudiar sus propiedades, recurriendo a la utilización de un variado número de técnicas que permite dilucidar su comportamiento y actividad termodinámica.

108 147
147

Pero de la misma forma como señala la importancia del fenómeno también se indica que se trata de una propiedad de estado sólido de las moléculas, además indica que se debe determinar cómo se modifica la solubilidad, velocidad de disolución, biodisponibilidad, estabilidad física y estabilidad química para concluir que puedan llegar a presentar un comportamiento farmacéutico superior a la base.

Dicho documento presenta además un árbol de decisión en el que se precisan las técnicas que se deben aplicar para identificar inequívocamente un material hidratado.

Anterioridad D3:

La publicación **D3** presenta un método de síntesis para la fabricación de derivados de isoxazolo[4,5-d]pirimidina y los resultados de algunas pruebas biológicas para determinar la actividad de los compuestos como moduladores de la actividad de GABA_A.

Anterioridad D4:

La publicación **D4** presenta un método para el tratamiento de enfermedades mediadas por el receptor GABA en el que se recurre a la administración del compuesto gaboxadol, dado su agonismo sobre el receptor y la posibilidad de que se pueda administrar en la forma de base libre o en la forma de sus sales de adición, así como en sus formas anhidras o hidratadas.

Diferencias Técnicas:

Con respecto a las publicaciones **D1** a **D4** las diferencias estriban en que allí no se mencionan los resultados de DRX en polvo y de RMN ¹³C para las formas anhidrato y monohidratadas cristalinas de gaboxadol.

Del problema técnico objetivo y del efecto inesperado:

De acuerdo con la memoria descriptiva de la solicitud y el memorial de respuesta de 05/04/2010 el problema técnico estriba en que el uso de sales de adición de ácidos de gaboxadol tales como clorhidrato en la fabricación de formas de dosificación orales farmacéuticas como es el caso de los comprimidos ocasionan problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales y el equipamiento.

La solución que plantea el señor memorialista consiste en el diseño de sustancias polimórficas monohidratadas y anhidratadas de gaboxadol en su forma de base libre en cuatro ordenamientos diferentes, tipo (I) y (II).

Y el efecto técnico descrito consiste en que el monohidrato de gaboxadol de la forma (II) resulta sustancialmente más estable termodinámicamente que el monohidrato de la forma (I), por lo que la forma (II) es la preferida para uso farmacéutico. Asimismo, el monohidrato de forma (II) presenta un perfil térmico más seguro, de acuerdo con los estudios de descomposición química. (Ver folios 41 y 42 de la memoria descriptiva).

Al respecto es preciso señalar lo siguiente:

Las cláusulas independientes 1 y 5 definen la materia objeto de estudio en términos de propiedades fisicoquímicas del estado sólido de la molécula gaboxadol (THIP) cuando se encuentra en la forma monohidratada o anhidratada, propiedad que se

manifiesta con la medición de los valores de DRX en polvo y con los datos de RMN ¹³C.

Ahora bien, para esta Superintendencia es claro que de la estructura molecular del compuesto gaboxadol se tiene amplio conocimiento desde el año 79, fecha en la cual se publicó por primera vez un documento que señalaba la actividad farmacológica del mismo. Sin embargo, sobre su capacidad para formar monohidratos y anhidratos no se mencionó nada en la publicación D1.

En la publicación D2 se indica la posibilidad de que los compuestos y excipientes farmacéuticos formen ordenamientos cristalinos en su forma hidratada, situación que modifica muchas de sus propiedades farmacocinéticas. Sin embargo, se indica claramente que la formación de estructuras polimórficas hidratadas es una propiedad de estado de las moléculas, es decir, inherente a la estructura molecular del compuesto y para lograr el estudio completo de las propiedades de los cristales hidratados se requiere aplicar un grupo de técnicas que permiten la identificación inequívoca de las formas hidratadas, tal es el caso de: IR, DSC/TGA, RMN de estado sólido, RMN en solución, análisis elemental, DRX, microscopía y perfil RH.

Así, al estudiar este aspecto de la memoria descriptiva de la solicitud se concluye que no existe sustento técnico en cuanto al estudio de las estructuras polimórficas hidratadas o de los anhidratos de gaboxadol y del efecto técnico atribuido, ya que los ejemplos que ilustran la invención hacen referencia exclusiva a los procedimientos para la obtención de las formas polimórficas pero no señalan nada en cuanto a que se superen los problemas de corrosión ocasionados por la sal clorhidrato de gaboxadol, tal y como ahora lo plantea el señor memorialista en la respuesta allegada a esta Superintendencia (ver folio 112 Memorial de fecha 05/04/2010).

De esta manera, a partir de los valores de intensidad de los haces difractados medidos por la técnica de DRX en polvo, como con los datos de RMN ¹³C aportados por el solicitante, lo que se presenta es la identificación de propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol derivadas de su capacidad para permanecer en un ordenamiento cristalino cuando incorpora moléculas de agua dentro de su estructura sólida en proporciones estequiométricas o, como cuando permanece en forma anhidra y cristaliza en un ordenamiento determinado dando origen a una estructura de unidad de celda particular y un hábito cristalino específico. Por lo que en virtud del contenido del pliego reivindicatorio y de la memoria descriptiva que lo acompaña esta Dependencia concluye que no existe un verdadero salto cualitativo en la regla técnica entorno al develamiento de los nuevos estados cristalinos de la molécula gaboxadol en su forma de base libre monohidratada o anhidratada, puesto que los cuatro polimorfos develados no se derivan de una nueva estructura molecular, sino del estudio de propiedades intrínsecas del estado sólido de una molécula existente en el estado del arte, frente a la cual no se ilustra un verdadero efecto técnico sorprendente e inesperado para una persona versada en ciencias farmacéuticas.

Por otra parte, en cuanto a los procedimientos de síntesis para la obtención de las formas monohidratadas (cláusulas 7 y 8) es preciso señalar que el mismo documento D2 señala que para la obtención de hidratos siempre se requerirá someter la sustancia al contacto con agua mediante un proceso de cristalización, liofilización, granulación húmeda, entre otros, por lo que para una persona versada en ciencias farmacéuticas resultaría obvio recurrir a la disolución del fármaco gaboxadol en agua y añadir un regulador de pH con el fin de obtener por cristalización el ordenamiento de interés, máxime si se tiene en cuenta del amplio conocimiento que se tiene en torno a los métodos de síntesis para su fabricación, tal y como lo documenta la publicación D3, en la que se utilizan solventes para

recristalizar análogos estructurales de gaboxadol (THIP).

Por otra parte, el documento D4 de manera independiente señala con precisión la posibilidad de que un modulador del receptor GABA como gaboxadol permanezca en sus formas anhidras o hidratadas o en la forma de base libre o sus sales, por lo que tampoco se puede considerar inventivo el hecho de reportar estas formas para la molécula, cuando el estado del arte ya contemplaba esta posibilidad y con anticipación a la fecha de presentación de la solicitud en estudio.

Y dado que no existe evidencia técnica que sustente las ventajas atribuidas y el efecto técnico conseguido con la fabricación de monohidratos y anhidratos de gaboxadol ya que el capítulo descriptivo sólo menciona el efecto técnico que se desea conseguir sin ilustrar la forma como resuelve el problema técnico específico derivado del uso del activo para la fabricación de comprimidos y de su afectación a los equipos empelados, esta dependencia encuentra que la materia objeto de estudio carece de altura inventiva y no presenta una verdadera sustentación del efecto técnico conseguido con el develamiento de los ordenamientos cristalinos, situación que configura el incumplimiento de las disposiciones contempladas en el artículo 18 del ordenamiento jurídico andino.

5. Conclusión:

Los requisitos de patentabilidad de la presente solicitud se encuentran afectados así:

Nº	Documento Nº	Reivindicaciones Afectadas	Requisito que Afecta
D1	EP0000338	1 a 13	Nivel Inventivo
D2	Artículo 1	1 a 13	Nivel Inventivo
D3	Artículo 2	1 a 13	Nivel Inventivo
D4	WO0240009	1 a 13	Nivel Inventivo

6. Respuesta a los argumentos del señor solicitante:

Mediante memorial de fecha 05/04/2010 el señor solicitante argumenta lo siguiente:

- "(...) el problema anteriormente descrito por el señor examinador no corresponde al problema técnico realmente solucionado por la presente invención, hecho que resulta fundamental a la hora de apreciar la validez de sus argumentos al momento de analizar el sorprendente e inesperado aporte que la solicitud efectivamente proporciona al estado de la técnica relacionado con la formulación de gaboxadol".*

"(...) El problema técnico a ser solucionado es que las formas de sales de gaboxadol convencionalmente utilizadas originan problemas de corrosión en el equipo técnico empleado para su formulación".

En consideración a las aclaraciones que plantea el señor solicitante en cuanto al problema técnico que se resuelve con el develamiento de los estados cristalinos monohidratados en las formas (I) y (II) y anhidratados en las formas (I) y (II) de gaboxadol es pertinente señalar que en la memoria descriptiva sólo se realiza una mención al hecho de los problemas de corrosión cuando se emplean las técnicas convencionales para el equipamiento de las formulaciones farmacéuticas pero en ningún aparte de la citada memoria se acredita el efecto inesperado y sorprendente que sobre el proceso de fabricación y los equipos utilizados causa el develamiento de esta clase de ordenamientos, de hecho, la mención al problema corresponde solo a unas líneas en todo el conjunto de la memoria descriptiva, sin que existan ejemplos

141 150
150
sobre cómo se produce este efecto inesperado sobre los equipos utilizados para la fabricación de las composiciones que comprenden gaboxadol.

- "(...) con el fin de demostrar el efecto que las formas de gaboxadol de la presente invención tienen respecto del ambiente que las rodea, lo cual es de vital importancia en los procesos de formulación, se midió el pH en soluciones de gaboxadol, base libre. Se alcanzó un pH = 6,3 en todas las concentraciones hasta 20mg/ml (independiente de la forma polimórfica). De otro lado, se midió el pH en soluciones de clorhidrato de gaboxadol, que representa una sal de adición de ácido, a diferentes concentraciones. Los resultados de dicha medición se muestran en la Figura 1 junto con una curva que representa los valores medidos a partir del valor de pK_{a1} ".

"(...) el pH del clorhidrato de gaboxadol incluso a bajas concentraciones es muy bajo comparado con el pH de la base libre de gaboxadol. Dado que las soluciones ácidas aceleran la corrosión, se ha demostrado mediante los datos arriba presentados que las nuevas formas de gaboxadol reveladas en la presente invención realmente son adecuadas para eliminar o disminuir los problemas de corrosión reconocidos en la formulación convencional de sales de gaboxadol conocidas".

Frente a los ensayos que aporta el señor solicitante para acreditar altura inventiva en torno al develamiento de los nuevos ordenamientos cristalinos es preciso señalar lo siguiente:

En primer lugar, los ensayos realizadas para determinar el efecto de las formas de gaboxadol sobre el ambiente que los rodea mediante medición del pH del clorhidrato de gaboxadol contenido en soluciones de concentración variable y conforme a la Figura 1 del reverso del folio 112 no permite evidenciar el comportamiento de la base libre, toda vez que la curva corresponde exclusivamente al pH de diferentes soluciones de clorhidrato de gaboxadol.

En segundo lugar, lo único que se logra probar con el ensayo realizado es la acidez del clorhidrato de gaboxadol, sin que por ello se pueda afirmar que derivado del comportamiento del clorhidrato de gaboxadol es preferible utilizar gaboxadol en forma de base libre en los ordenamientos cristalinos (I) ó (II) monohidratados o anhidros que en la realidad es el producto que se pretende reivindicar porque en palabras del señor solicitante evita la corrosión de los equipos utilizados en la fabricación de las formulaciones farmacéuticas. Lo anterior debido a que la prueba se efectúa en medio líquido y sólo para el caso de clorhidrato de gaboxadol cuando para cualquier persona con conocimientos en la materia es claro que el polimorfismo no tiene ningún efecto técnico cuando las moléculas cuando se encuentran en un medio líquido y solubilizadas. Es decir, no hay una verdadera relación de causalidad entre las pruebas realizadas y el efecto técnico que se pretende probar, el cual estriba en el comportamiento superior de los ordenamientos cristalinos mono o anhidratados de la base libre de gaboxadol.

Así las cosas, para esta Superintendencia es claro que la prueba no es pertinente a la hora de demostrar la superioridad de cuatro ordenamientos cristalinos de la base libre de gaboxadol, dos de los cuales se encuentran en forma anhidra y los demás en forma monohidratada, frente al clorhidrato de gaboxadol en estado sólido, toda vez que la prueba no señala nada en cuanto al comportamiento en estado sólido de los compuestos y mucho menos en combinación con excipientes farmacéuticos.

Y si bien es cierto que las soluciones ácidas aceleran la corrosión, con los datos aportados sobre el clorhidrato de gaboxadol en solución no se demuestra que las nuevas formas sólidas cristalinas de gaboxadol en la forma de base libre reveladas por la invención realmente sean adecuadas para eliminar o disminuir los problemas de corrosión reconocidos en la formulación convencional de sales de gaboxadol

12 157 15

conocidas, toda vez que en las pruebas ni siquiera se consigna un patrón de comparación que permita concluir la superioridad farmacotécnica de uno frente a otro.

En consecuencia, es a todas luces claro que no existe una relación técnica de causalidad entre la prueba aportada y el contenido de la materia reivindicada, dado que el planteamiento del problema técnico consiste, según lo planteado por el señor solicitante mediante memorial de fecha 05/04/2010, en el diseño de formas farmacéuticas sólidas y el efecto corrosivo que se causa sobre los equipos de mezcla y compresión, entre otros.

- "(...) la pregunta que debe plantearse es si la persona versada en la materia se encontrarla motivada a buscar formas alternativas de gaboxadol con el fin de encontrar una manera de evitar la corrosión del equipamiento de fabricación farmacéutico, y si además de plantearse dicha inquietud, podría llegar a la respuesta proporcionada por el solicitante a partir de las enseñanzas de los documentos citados".

"(...) no existe ninguna motivación en el estado de la técnica que indique que una forma de combatir la corrosión generada por un principio activo es buscar formas polimórficas de la misma que no correspondan a cristales de sales de adición de ácido y tampoco existan enseñanzas suficientes que conduzcan al a persona versada en la materia a la obtención de formas cristalinas novedosas monohidratadas o anhidras de gaboxadol como las reivindicadas".

Frente al planteamiento del señor solicitante es preciso indicar que no por el hecho de que en el estado de la técnica relacionado con la materia reivindicada no se mencione el problema de corrosión de los equipos utilizados para la fabricación de las composiciones farmacéuticas, sus enseñanzas dejan de constituir el estado del arte cercano a la invención, toda vez que ha quedado demostrado con las publicaciones D1 y D3 que sobre la existencia de gaboxadol se tiene conocimiento desde la década del 90, así como de sus propiedades intrínsecas, tal es el caso de acidez, solubilidad y capacidad para permanecer en estado sólido.

Así las cosas, aun cuando los investigadores Krogsgaard y Povl (EP0000338) no se hubiesen planteado el problema técnico de la corrosión ocasionada por el clorhidrato de gaboxadol en los equipos utilizados por la industria farmacéutica para la mezcla y compresión de formulaciones sólidas, si se dieron a la tarea de determinar que el compuesto gaboxadol puede permanecer en la forma de base libre o en la forma de una sal de adición con ácido o base orgánico o inorgánico (ver folio 66 de D1).

Adicionalmente, es posible demostrar que en el estado del arte se conocía de la existencia de las formas anhidras e hidratadas de gaboxadol, tal y como lo señala la nueva publicación D4, y aún cuando no se les hubiese reportado el espectro de DRX en polvo, es claro que estas propiedades de estado son intrínsecas de la materia y el investigador no interviene en calidad de creador y responsable del diseño arquitectónico del cristal, tal y como lo han señalado en repetidas oportunidades autoridades en cristalografía¹, quienes han reconocido que no es posible

¹ Dunitz Jack D. Are crystal structures predictable?, The Royal Society of Chemistry. Chem. Commun., 2003. 545 - 548. Folios 139 a 142.

"In any case, any prediction based on the calculated energy ranking would implicitly assume that crystal formation depends on thermodynamic factors rather than kinetic ones.

The question of how crystals form is even more problematic, that is to say, very little is known for certain and it is much more difficult to make realistic computer calculations. Crystallization is not an equilibrium process. It requires supercooling or supersaturation. At low degree of supercooling or supersaturation, molecular clusters are presumably being formed and dispersed. As supercooling or supersaturation increases, one type of cluster may tend to grow faster than the others, and such clusters may develop into crystal nuclei. This nucleation process is probably the rate-limiting step in crystal formation, but one may not assume that the fastest forming nuclei necessarily correspond to those of the most stable crystal structure. Indeed, there are many cases known where the crystals first formed from solution or from a melt,

152
113
52

predeterminar las características del producto a obtener después de un proceso de cristalización², por lo que esta Superintendencia reitera que la materia objeto de análisis carece de altura inventiva y por lo tanto no cumple con las disposiciones normativas del artículo 18 D. 486.

- "(...) nada en D1 indica o sugiere que cualquiera de los compuestos allí contenidos pudiera existir como hidratos, así como tampoco nada en D1 indica la potencial existencia de formas polimórficas de gaboxadol anhidrato y gaboxadol monohidrato. Finalmente, D1 es completamente silencioso acerca de los problemas de corrosión asociados a la formulación de gaboxadol".

"(...) es completamente claro que en D2 tampoco se establece o plantea el problema de corrosión ampliamente señalado en los párrafos precedentes, así como es claro de otra parte que esa misma referencia realigna en la persona versada en la materia la incertidumbre que existe, y que es ampliamente reconocida en el campo técnico de la química y la química farmacéutica, acerca de la posibilidad de contar con formas solvatadas o hidratadas de cualquier sustancia química, a lo que no escapan los productos farmacéuticos".

"(...) es completamente claro que D3 no sólo que dicho documento también (sic) es completamente ajeno al problema técnico enfrentado, sino que además no proporciona ninguna sugerencia acerca de la posibilidad de que diferentes formas polimórficas de los compuestos allí revelados puedan ser obtenidos, y mucho menos a través de una técnica de purificación como la recristalización".

Al respecto es preciso señalar que el problema técnico no es una característica que defina la invención como para que el estado del arte relacionado en los documentos D1 a D3 necesariamente tengan que plantearlo y considerarlo.

Esta Superintendencia ha señalado en repetidas oportunidades que el arte previo señalado en D1 constituye el punto de partida para la aplicación terapéutica de Gaboxadol como modulador GABA, además allí se consignó su capacidad para formar sales de adición con ácido o base y para permanecer en la forma de base libre.

Adicionalmente, la publicación D2 permite aclarar que en muchas oportunidades se recurre a la utilización de las formas hidratadas de un compuesto para la fabricación de sólidos farmacéuticos y este hecho se corrobora con la lectura de la publicación D4 en la que se establece la posibilidad de usar gaboxadol en sus formas anhidras, hidratadas o en la forma de sal para el tratamiento de enfermedades moduladas por el receptor GABA.

Por su parte, D3 establece claramente los procedimientos de síntesis para la fabricación de gaboxadol y señala que en muchos casos estos compuestos pueden llegar a ser purificados por medio de técnicas de recristalización.

do not correspond to the thermodynamically stable crystal under normal laboratory conditions.

Thus computational methods for predicting crystal structures of organic compounds cannot yet be regarded as reliable. From a more qualitative and descriptive viewpoint has come the notion that certain groupings in organic molecules exercise attractive intermolecular interactions and so guide the molecules into distinctive patterns in their crystal structures-structure directing synthons'.

(...) However, the ideally periodic structures that serve as models for the energy calculations are far from the physical reality. The free energies of real crystals depend on strains associated with defects and imperfections, accidents of their growth. To go any further with our predictions we would need to ask exactly what we are supposed to predict. How are the crystals to be prepared? By sublimation? By cooling the melt? From solution? In what solvent? At what temperature? At what cooling rate? Besides, it is well known that the crystallization experiments are sometimes not reproducible, as witnessed by the phenomenon of 'disappearing polymorphs'. We have a long way to go before we can think of predicting which polymorph will be obtained under given circumstances'.

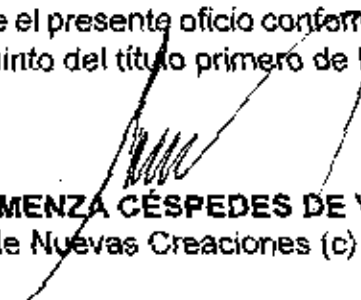
² Gavezzotti, Angelo. 'Are crystal structures predictable?'. Dipartimento di chimica fisica ed elettrochimica, Università di Milano, Italy Acc. Chem. Res., 1994, 27, 309-314.

114
153
59

Así las cosas, el hecho de que las publicaciones no contenga el planteamiento del problema técnico señalado por el señor solicitante no es condición *sine qua non* por la cual no puedan ser contempladas como arte previo y cercano a la invención, toda vez que ha quedado demostrado el amplio conocimiento técnico que se tenía alrededor de las propiedades intrínsecas del compuesto gaboxadol al momento de la presentación de la solicitud en estudio y dado que el polimorfismo y la posibilidad de permanecer en formas solvatadas o anhidras constituye una propiedad intrínseca de la materia es claro que para encontrarlas se contaba con la información de partida requerida, como para no poder dedicar el tiempo necesario para su develamiento, tal y como lo afirmó Mc Crone en 1965 *"in general, the number of forms known for a given compound is proportional to the time and Money spent in Research on that compound"* *"All the common compounds (and elements) show polymorphism"* o como lo señalaron Buerger y Bloom en 1937 *"polymorphism is an inherent property of the solid state and that it fails to appear only under special conditions"*. Así las cosas, esta Superintendencia no comparte la opinión del señor solicitante en cuanto a que exista altura inventiva en torno al develamiento de las formas polimórficas pretendidas de gaboxadol, porque el resultado dependerá en exclusiva de la eficiencia con que se busquen los estados polimórficos, se les devele e identifique, pero no por ello se puede afirmar que se trata del producto de la verdadera actividad creativa e inventiva del investigador.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

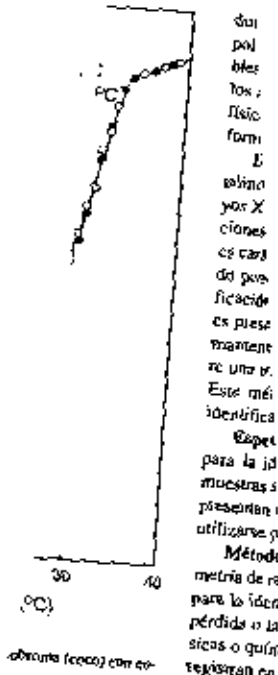
Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.


ÁLIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
25 JUN. 2010

CONCEPTO TÉCNICO No. 2238

EXAMINADOR TÉCNICO
Código No. 202044



dui pol bles
100
Este mé
identifica
Espe
para la id
muestras
presentan
utilizarse p
Método
metría de re
para la iden
pérdida o la
sicas o quín
registran en l
tancia es este
ciones de las l
cos y exóterm
transición sól
provocan efect
ción produce e
ríste calcular lo
mas evaluados.
minar el índice
Dilatometría
men ensado por
guchi utilización
iniciado de fusión.
la determinación
lentado y enfriado
ta. La presencia de
la contracción en el
le termómetro se ilus
un método sumame
mucho tiempo. La d
realizada.

compuesto existe en
sponte de numerosas
mas fases polimórfi
as técnicas pueden ser
la fase, pero existe una
de métodos que permite aislar e identi
ficación cristalina. Para confirmar la
más de una forma cristalina de un com
mendable identificar las modificacio
mediante más de un método. El uso de
a para confirmar la presencia de poli
generar confusiones.

La cristalografía óptica se utiliza en la
polimorfos. Los cristales existen en for
y anisotrópicos. Cuando se examina los
tos, la velocidad de la luz es la misma en
nes, mientras que los cristales anisotrópi
dos o tres velocidades lumínicas o indi
ferentes. Este método requiere el servi
grafo con experiencia. Los sistemas de se
posibilitaron grabar los eventos visualiza
mamiento y el enfriamiento, lo que pro
po permanente que puede ser examinado

Una placa caliente. El microscopio de polariz
de una placa caliente o fría, es suma
investigación de polimorfos. Un observa

El polimorfismo
nancia magnética e
ca nuclear y micros
Los polimorfos y
tipos: 1) enantiómer
de convertirse reven
dificación de la tem
plo, el azufre y 2) m
fica es inestable en c

DIRECTORES

Alfonso R. Gennaro, Presidente
Grafton D. Chase
Ara Der Marderosian
Glen R. Hanson
Daniel A. Hussar

Thomas Medwick
Edward G. Rippie
Joseph B. Schwartz
H. Seve White
Gilbert L. Zink

AUTORES

Los 112 capítulos de esta edición de *Remington* fueron
escritos por los directores, por miembros del Comité Editorial
y por otros autores enumerados en las páginas VII a XI.

Gerente de edición

John E. Hoover, BSc (Pharm)

Asistente editorial

Bonnie Brigham Packer, RNC, BA

Coordinador

Allen Misher 1985-1995

19ª edición

Publicado en el 175º año del
PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY AND SCIENCE

Remington

FARMACIA

TOMO 2

19ª edición

Alfonso R. Gennaro

Presidente del Comité Editorial y Director
Profesor de Química del Philadelphia College of Pharmacy and Science



EDITORIAL MEDICA
panamericana

MARCELO T. DE ALVEAR 2145 - BUENOS AIRES
BOGOTÁ - CARACAS - MADRID - MÉXICO - SÃO PAULO