



No. 13-090985- -00007-0000

Fecha: 2014-11-19 16:57:04
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 523 RESPUESTA

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 15

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Trámite: 11
Evento: 378
Actuación: 523

Re: PI.-ASTRAZENECA AB y NEKTAR THERAPEUTICS.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "CONJUGADO DE NALOXOL-PEG CRISTALINO".-Clase A61K 31/485.-Expediente número 13-090.985.-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 26 de Agosto de 2014.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el Señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio No. **10463**, en relación con la Claridad del Capítulo Reivindicatorio actualmente presentado, y el Nivel Inventivo de la presente solicitud, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales no sólo se superan completamente dichas objeciones sino que además se establece de manera incontrovertible la patentabilidad de la solicitud en estudio.

3. CAPÍTULO REIVINDICATORIO.

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

"La reivindicación 1 carece de una caracterización adecuada del sólido reivindicado que permita establecer de manera clara el alcance de la solicitud e identificar de forma inequívoca el sólido reivindicado. Un polimorfo se puede caracterizar apropiadamente en una reivindicación, por sus parámetros fisicoquímicos."

De acuerdo con la objeción anterior, me permito resaltar que la nueva reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de caracterizar correctamente el sólido objeto de la presente invención. En este sentido, la sal cristalina se encuentra caracterizada por más de 20 valores d (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo.

"Las reivindicaciones 1 y 5 carecen de concisión y sustento descriptivo, debido a que abarcan cualquier sal cristalina del compuesto oxalato de mPEG7-O-naloxol. La solicitante tan solo evidencia la obtención y posesión real de la sal cristalina de tipo dihidrogenofosfato de mPEG7-O-naloxol, de la forma A y de la forma B de oxalato de mPEG7-O-naloxol toda vez que se presentan los difractogramas de difracción de rayos X en polvo (DRXP) de dichos sólidos lo que confirma la existencia de los mismos, por lo cual se invita a la solicitante a restringir la reclamación con fundamento en la materia realmente obtenida para la cual exista evidencia en la descripción de su verdadera posesión."

De acuerdo con la materia objeción me permito manifestar que la reivindicación 1 ha sido modificada con el fin de caracterizar la sal cristalina por más de 20 valores d (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo de la forma B. Así mismo, las reivindicaciones 2 y 3, han sido modificadas con el fin de referirse a la sal cristalina de la reivindicación 1. Por su parte, la reivindicación 4 ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio mientras que la reivindicación 5 (nueva reivindicación 4) ha sido modificada con el fin de reclamar la sal cristalina de la invención caracterizada por medio de la calorimetría diferencial (DSC).

"La reivindicación 7 hace referencia a la figura 2 lo cual no es aceptado ya que un sólido cristalino puede caracterizarse apropiadamente mediante los valores descritos anteriormente"

Respetuosamente, me permito resaltar que la reivindicación 7 ya no hace parte del capítulo reivindicatorio.

"Las reivindicaciones 6 y 11 utilizan la expresión "sustancialmente pura", esta es ambigua y no limita el alcance de la reclamación, adicionalmente, la pureza está relacionada con un resultado a alcanzar mediante la aplicación de diversas técnicas y no se considera una característica técnica de un producto."

En este sentido, me permito aclarar que las reivindicaciones 6 y 11 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

"Las reivindicaciones 2 y 3 reclaman un procedimiento para preparar una sal tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol, sin embargo no establece que forma cristalina se va a obtener a partir de cada uno de estos procesos, por lo que no es claro con cual forma cristalina esta relacionado cada uno de los métodos reclamados."

De acuerdo con la anterior objeción, me permito aclarar que las reivindicaciones 2 y 3 han sido modificadas con el fin de reclamar la sal cristalina de acuerdo con la nueva reivindicación 1.

"Las reivindicaciones 11 y 12 caracterizan las sales por su pureza, esto corresponde a un resultado a alcanzar a través de la selección de un proceso de purificación adecuado y no es aceptado como una característica técnica del sólido ya que equivaldría a proteger todas las sales de naloxol-polietilenglicol que lleguen a dicho resultado"

En conexión con la objeción anterior, me permito aclarar que las reivindicaciones 11 y 12 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

"La reivindicación 14 caracteriza la composición por ser formulada para la administración oral a un sujeto, esto se encuentra relacionado con el uso de la composición lo cual no es patentable y no se considera una característica técnica de un producto."

De acuerdo con la objeción del señor Examinador, me permito resaltar que la reivindicación 14 (nueva reivindicación 7) de ninguna manera hace referencia al uso de la formulación farmacéutica de la invención. Por el contrario, dicha reivindicación se relaciona con la composición farmacéutica de la reivindicación 6 la cual está dirigida a reivindicar la composición farmacéutica. En este sentido, la nueva reivindicación 7 reclama una composición farmacéutica caracterizada por cada uno de sus componentes y forma de administración la cual en gran medida depende de la elección de "excipiente farmacéuticamente aceptable". De esta forma, la persona medianamente versada en la materia reconocería diferencias en composiciones formuladas para ser utilizadas como una inyección, formulado para ser utilizado como un supositorio, o formulados para suministrar un agente activo por vía transdérmica, las cuales ampliamente dependen de los excipientes presentes en cada una de las formulaciones.

"La reivindicación 15 caracteriza la sal cristalina fosfato de mPEG7-O-naloxol mediante 9 picos de DRXP. Al respecto se señala que menos de diez picos del espectro de difracción de rayos X son insuficientes para caracterizar de manera inequívoca un sólido cristalino de un compuesto dado. Esto es evidenciado por Bhattacharya provee un gráfico (fig. 11) en el cual superpone los difractogramas XRPD de dos polimorfos de ibandronato sódico. A través de esto Bhattacharya et al., demuestran que diferentes polimorfos de un compuesto dado pueden compartir tres picos principales de XRPD. De acuerdo con Bhattacharya, alrededor de diez de los picos más fuertes del XRPD son necesarios para identificar una forma cristalina única. Se recomienda a la solicitante realizar una caracterización completa del sólido reivindicado."

Tomando en consideración la objeción del señor Examinador, me permito aclarar que la reivindicación 15 (nueva reivindicación 8) ha sido modificada con el fin de reclamar la sal cristalina de tipo fosfato de mPEG7-O-naloxol con más de 20 valores d de DRXP (Å).

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

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

- **Nueva Reivindicación 1.** Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada según las sugerencias del señor Examinador, de manera que la sal cristalina objeto de la invención se encuentra caracterizada por lo menos por 20 valores d ($\text{\AA}$) de los picos de difracción de rayos X en polvo de la forma B. dicha modificación cuenta con pleno sustento el Tabla 7, página 47 de la memoria descriptiva y en la reivindicación 9 actualmente presentada.

- Tiene como base la reivindicación 1 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada según las sugerencias del señor Examinador, de manera que el término "en el que" se ha eliminado y además se ha reescrito con el fin de que defina un método para obtener un compuesto de fórmula 4 a partir de un compuesto de fórmula 15.

- **Reivindicaciones 2 y 3.** Tienen como base las reivindicaciones 2 y 3 actualmente presentadas, sin embargo han sido modificadas con el fin de reclamar un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado naloxol-polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 1.

- **Reivindicación 4.** Ha sido eliminada del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 5 (Nueva reivindicación 4).** Tiene como base la reivindicación 6 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada con el fin de caracterizar la sal cristalina de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol por pico endotérmico en la calorimetría diferencial de barrido. Ésta modificación cuenta con pleno sustento en la Tabla 7, página 47 de la memoria descriptiva.

- **Reivindicaciones 6 y 7.** Han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

- **Reivindicación 8 (Nueva reivindicación 5).** Tiene como base la reivindicación 8 actualmente presentada, sin embargo ha sido modificada con el fin incluir picos de ángulo 2θ (grados) de la difracción de rayos X en polvo de la Forma B. dicha, modificación presenta pleno sustento en la reivindicación 10 actualmente presentada.

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

- **Reivindicaciones 9 a 12.** Han sido eliminadas del nuevo capítulo reivindicatorio.
- **Reivindicación 13 (Nueva Reivindicación 6).** Corresponde a la reivindicación 13 actualmente presentada.
- **Reivindicación 14 (Nueva Reivindicación 7).** Tiene como base la reivindicación 14 actualmente presentada y ha sido modificada con el fin de eliminar cualquier referencia al uso de la composición farmacéutica reclamada.
- **Reivindicación 15 (nueva reivindicación 8).** Tiene como base la reivindicación 15 actualmente presentada, y ha sido modificada para incluir valores de DRXP de la sal de tipo fosfato de mPEG₇-O-naloxol. Dicha modificación cuenta con pleno sustento en la Tabla 5, página 43 de la memoria descriptiva.

De esta forma, **el capítulo reivindicatorio modificado está constituido por 8 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la presente solicitud, cumpliendo la estructura preámbulo-enlazante-elementos característicos, incluyendo cómo se transforma cada compuesto, así como todas las etapas del mismo, tal y como lo sugirió el señor Examinador, además dentro de este capítulo reivindicatorio modificado las reivindicaciones que lo ameritan presentan una correcta dependencia de su correspondiente reivindicación independiente.

Consecuentemente con todo lo discutido anteriormente, me permito señalar que el mencionado **capítulo reivindicatorio modificado** supera completamente las objeciones presentadas por el Señor Examinador a este respecto y por lo tanto dicho capítulo se enmarca completamente dentro de lo preceptuado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

4. **NIVEL INVENTIVO.**

Finalmente, el Señor Examinador considera que la forma cristalina reclamada por la presente solicitud resultaría obvia a la luz de las enseñanzas de los documentos ***NKTR-118 (Oral PEG-Naloxol), a PEGylated Derivative of Naloxone: Demonstration of Selective Peripheral Opioid Antagonism After Oral Administration in Preclinical Models (D1), "Polymorphism in Pharmaceutical Solids (D2) y "Pharmaceutical salts" (D3).***

De acuerdo con lo anterior el Señor Examinador asegura que la persona del oficio normalmente versada en la materia, encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre polimorfismo y formación de

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

sales revelados en D2, al compuesto de la fórmula (1), con el fin de determinar la existencia una forma cristalina y amorfa para este compuesto tal como la reivindicada.

En conexión con lo expuesto anteriormente me permito señalar que **de ninguna manera la persona versada en la materia podría tener certeza a partir de las enseñanzas de D1 o D2 con respecto a que sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol efectivamente tendría una forma cristalina particular, que sea identificable, aislable, reproducible y termodinámicamente estable, como la forma B que es objeto de la presente invención.**

En este sentido, me permito señalar que la nueva reivindicación 1 está dirigida a reclamar una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol que presenta los valores d (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo de la forma B comprenden 13.2; 12.0; 7.9; 7.4; 7.0; 6.6; 6.0; 5.7; 5.6; 5.4; 5.2; 5.1; 4.91; 4.86; 4.78; 4.71; 4.48; 4.44; 4.39; 4.17; 4.09; 3.95; 3.91; 3.88; 3.69; 3.63; 3.43; 3.29; 3.14; y 3.01.

De igual forma las reivindicaciones dependientes 2 y 3 están dirigidas a un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 1.

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

En este orden de ideas es importante recalcar que el problema técnico que pretende resolver la presente invención está dirigido a proporcionar formas sólidas de conjugado de naloxol-polietilenglicol. Es así como se suelen preferir las formas sólidas de una sustancia farmacológica por su comodidad a la hora de formular el producto farmacológico.

Así las cosas, hasta la fecha no se disponen de ninguna forma sólida de la sustancia farmacológica mPEG7-O-naloxol, que actualmente se comercializa y aísla como un aceite en forma de base libre. A menudo no resulta evidente cómo conseguir esto. Por ejemplo, el número de productos farmacéuticos que son sales de tipo oxalato es limitado.

Por lo tanto, no se ha observado que la forma de base libre de mPEG7-O-naloxol forme una fase cristalina incluso cuando se enfría hasta -60 °C y se ha observado que existe en forma vítrea con una temperatura de transición de aproximadamente -45 °C. Además, mPEG7-O-naloxol en su forma de base libre puede sufrir una degradación oxidativa cuando se expone al aire.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

Para este caso en particular, más de 40 ácidos fueron evaluados para determinar el contraíón adecuado para producir una fórmula sólida del conjugado. De esta manera, la Tabla 1. resume los contraíones de ácidos evaluados en los experimentos a pequeña escala (Pág. 32). De esta forma, los resultados de los experimentos a pequeña escala ilustran las dificultades de la preparación de mPEG₇-O-naloxol en forma sólida. En los experimentos a pequeña escala, las mezclas de mPEG₇-O-naloxol y disolvente se prepararon y evaluaron para determinar la formación del sólido en varias condiciones. Se evaluaron posibles contraíones de una serie de ácidos para evaluar si formarían una sal sólida con mPEG₇-O-naloxol. Se evaluaron más de 400 combinaciones diferentes de ácido/disolvente en experimentos a pequeña escala y a gran escala.

Es así como los resultado de las Tablas 2 - 4 evidenció que en la mayoría de los viales, o bien cristalizó el propio ácido o no hubo cristalización. En algunos viales se formó un gel. En dos de los casos, con ácido D-tartárico y ácido 1,2-etanodisulfónico, se pudo haber formado material cristalino, basándose en la observación con el microscopio, pero se convirtió en un líquido cuando se aisló de las pruebas de escalado, lo que demuestra que no fue posible lograra una forma sólida viable.

De igual manera, se observó que la base libre de mPEG₇-O-naloxol no produjo ninguna forma sólida viable. (Pág. 35; línea 5 - 8). En experimentos de escalado se seleccionaron varios ácidos, incluidos el ácido adípico, decanoico, fumárico, maleico, malónico, matanosulfónico, oxálico, pamoico, fosfórico y toluenosulfónico, para los intentos de escalado con el fin de producir sales de mPEG₇-O-naloxol en una cantidad de aproximadamente 30 mg cada una. Los resultados de los experimentos de escalado de la sal fueron que, de entre los posibles contraíones de ácidos evaluados, solo los ácidos fosfórico y oxálico proporcionaron una forma sólida que pudo ser caracterizada.

Por lo tanto, es claro que ninguna de las enseñanzas de los documentos citados en el estado del arte motiva a la persona medianamente versada en la materia para derivar de manera obvia una forma sólida de mPEG₇-O-naloxol adecuada para su caracterización. Es así, como los resultados obtenidos, expuestos a lo largo de la memoria descriptiva, exhiben que no es posible obtener de manera obvia una sal viable para numerosas combinaciones de ácido/disolvente y base libre ensayados, lo que claramente demuestra la imprevisibilidad en la producción de mPEG₇-O-naloxol sólido.

Asimismo, de ninguna manera la persona medianamente versada en la materia tendría alguna motivación a partir de los documentos D1, D2 y D3 para selecciona específicamente los contraíones de los ácidos fosfórico y oxálico con la amplia expectativa de lograr una forma sólida que sea identificable como la forma B que es objeto de la presente invención.

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

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

Este documento igualmente indica que:

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

De lo anterior resulta claro que aun existiendo la posibilidad de que se presente más de una forma cristalina de un compuesto, puede ocurrir que termodinámicamente no sea factible aislar una nueva forma cristalina, tal como por ejemplo lo señala Joel Bernstein,

un investigador con amplia experiencia en la química del estado sólido en su libro "Polymorphism in Molecular Crystals"¹:

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

*Con el crecimiento de la conciencia entre los químicos del fenómeno de polimorfismo su existencia real en un sistema particular puede no ser una gran sorpresa como una o dos generaciones atrás. La existencia predicha de cualquier estructura polimórfica particular de un solo compuesto, los métodos y condiciones requeridos para obtenerlo, y las propiedades que estos exhiban **son todavía problemas que retarán a los investigadores por muchos años***².

²Aunque tal vez anecdótico, lo siguiente parece ser una buena medida del estado de nuestro conocimiento con respecto a la "difusión" del polimorfismo. Al asignar un proyecto de investigación a un estudiante graduado, un investigador consejero asume un cierto riesgo de que el proyecto no sea exitoso. Uno puede imaginar como un proyecto perfectamente razonable preparar y caracterizar las formas polimórficas de un solo compuesto de interés, el cual, por supuesto, es la manifestación práctica de todas las cuatro citaciones en el comienzo de esta sección. Resultados inesperados pueden constituir la base de una tesis doctoral, pero la ausencia de resultados, que es la inhabilidad de obtener algún polimorfo, constituiría un fracaso total de un proyecto. **Este autor no ha encontrado un investigador consejero quien estaría preparado para tomar la responsabilidad de asignar tal proyecto de investigación a un estudiante de doctorado.** De este modo, a pesar de la hipérbole de la aseveración de McCrone y la notoriedad que esta ha recibido y la creciente importancia del polimorfismo en el mercado, **no hay suficiente confianza en su veracidad para arriesgar la carrera de un estudiante en un único compuesto particular**". (Resaltado fuera de texto).

Así mismo me permito resaltar que el obtener una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG7-O-naloxol es altamente deseable porque dentro del campo técnico es conocido que no se dispone de ninguna forma sólida de la sustancia farmacológica mPEG7-O-naloxol, que actualmente se comercializa y aísla como un aceite en forma de base libre.

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

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

En vista de lo anterior, **me permito señalar que a pesar del hecho que el documento D1 se refiera al compuesto PEG- naloxol, las enseñanzas de ningún documentos citado se refiere a la posibilidad de que mPEG7-O-naloxol pueda encontrarse en forma cristalina ni muchos menos de manera particular en forma de las sales oxalato y fosfato y tampoco podrían asegurar que realmente existiría una forma cristalina diferenciable, reproducible y termodinámicamente estable de este compuesto.**

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

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

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

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

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

Dentro de este marco de ideas y a la luz de los argumentos expuestos en el presente memorial, me permito resaltar que al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos citados, D1, D2 y D3, que el compuesto mPEG7-O-naloxol pueda encontrarse en forma cristalina de las sales oxalato y fosfato y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" a partir de las enseñanzas de dichos documentos la forma particular de obtener esta forma cristalina, es claro que el Nivel Inventivo de la solicitud en estudio con respecto al arte previo más cercano.

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

5. **CONCLUSIÓN.**

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

Por otro lado, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados, D1, D2 y D3, se estableció de manera incontrovertible que la forma cristalina de la presente invención no puede ser de ninguna manera considerada evidente a partir del estado del arte, toda vez que las enseñanzas de estos documentos no pueden brindar certeza de la existencia de formas cristalinas del compuesto compuesto mPEG7-O-naloxol y mucho menos de la manera particular de producirlas.

6. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de la páginas **52 a 54** que corresponde al **nuevo capítulo reivindicatorio**, descrito dentro del presente memorial, constituido por **8** reivindicaciones;

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

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLOREDA RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

AstraZeneca AB y
Venter Therapeutics

52

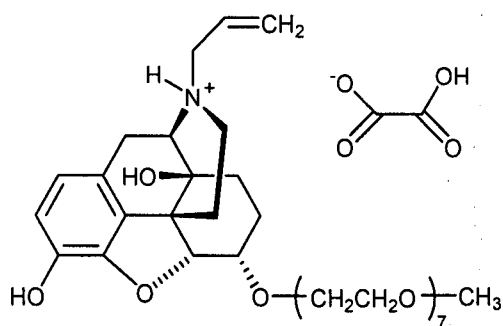
Exp. 13-090.985

REIVINDICACIONES

Habiéndose descrito la invención como antecede, se reclama como propiedad lo contenido en las siguientes reivindicaciones:

1. Una sal cristalina de tipo oxalato de mPEG₇-O-naloxol que presenta los valores d (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo de la forma B comprenden 13.2; 12.0; 7.9; 7.4; 7.0; 6.6; 6.0; 5.7; 5.6; 5.4; 5.2; 5.1; 4.91; 4.86; 4.78; 4.71; 4.48; 4.44; 4.39; 4.17; 4.09; 3.95; 3.91; 3.88; 3.69; 3.63; 3.43; 3.29; 3.14; y 3.01.

2. Un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal comprende una especie iónica de mPEG₇-O-naloxol y ácido oxálico con la siguiente fórmula:



comprendiendo el método:

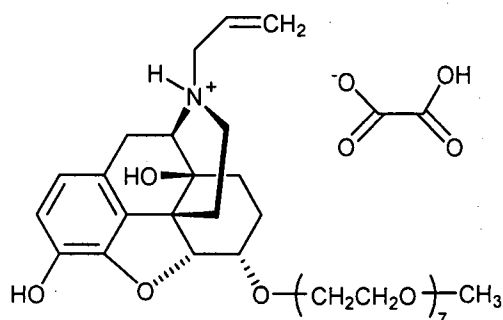
disolver la base libre de mPEG₇-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de acetonitrilo;

añadir 3 equivalentes de agua a la solución de mPEG₇-O-naloxol disuelto;

añadir ácido oxálico en acetato de etilo al mPEG₇-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y

filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

3. Un método para producir una sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de acuerdo con la reivindicación 1, donde la sal comprende una especie iónica de mPEG₇-O-naloxol y ácido oxálico con la siguiente fórmula:



comprendiendo el método:

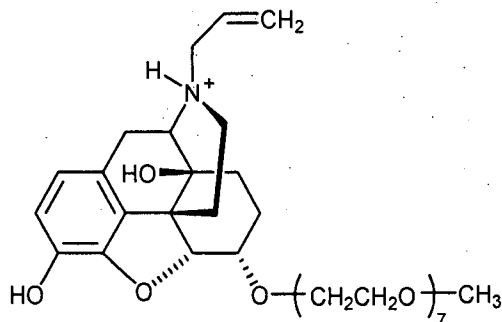
disolver la base libre de mPEG₇-O-naloxol en 2 volúmenes relativos de etanol;

añadir 8 volúmenes relativos de éter *t*-butil metílico a la solución de mPEG₇-O-naloxol disuelto;

añadir ácido oxálico en éter *t*-butil metílico al mPEG₇-O-naloxol disuelto durante un periodo de al menos 2 horas para producir una suspensión; y

filtrar la suspensión para obtener la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol en forma sólida.

4. Una sal cristalina de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol, que presenta un único pico endotérmico en la calorimetría diferencial de barrido entre temperatura ambiente y aproximadamente 150 °C, donde el máximo del único pico endotérmico se encuentra entre aproximadamente 91 °C y aproximadamente 94 °C, donde el conjugado de naloxol-polietilenglicol donde tiene la siguiente fórmula:



5. La sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 4, donde la forma cristalina presenta valores d (Å) de los picos de difracción de rayos X en polvo de la Forma B que comprenden 13.2; 7.9; 7.0; 6.6; 6.0; 5.7; 5.2; 5.1; 4.44; 4.39; 3.95; 3.88; 3.63 y 3.43, o presenta picos de ángulo 2θ (grados) en: 6.72; 11.24; 12.65; 13.44; 14.72; 15.61; 17.01; 17.34; 19.98; 20.21; 22.50; 22.93; 24.53 y 25.99.

6. Una composición farmacéutica que comprende la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol de la reivindicación 4 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 caracterizada porque comprende la sal de tipo oxalato del conjugado de naloxol-polietilenglicol y un excipiente farmacéuticamente aceptable para la administración oral.

8. Una sal cristalina de tipo fosfato de mPEG7-O-naloxol con valores d de DRXP (Å) que comprenden 21.0; 12.1; 10.5; 9.8; 8.2; 7.9; 7.6; 6.5; 6.1; 5.9; 5.3; 5.2; 5.0; 4.83; 4.54; 4.24; 4.09; 4.02; 3.98; 3.81; 3.75; 3.64; 3.58; 3.53; 3.35, y 3.12.

Crystalline Polymorphism of Organic Compounds

Mino R. Caira

Department of Chemistry, University of Cape Town, Rondebosch 7700, South Africa.

E-mail: xraymino@psipsy.uct.ac.za

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

Keywords: Crystal polymorphism, Pseudopolymorphism, Crystallization.

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

1

Introduction

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

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

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

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

2

Crystal Polymorphism – Theoretical Principles and Practical Implications

2.1

Background – The Role of Polymorphism in the Production of Materials

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

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

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

AstraZeneca AB 4
Nektar Therapeutics
Exp. 13-090-785

IUCr MONOGRAPHS ON CRYSTALLOGRAPHY • 14

Polymorphism in Molecular Crystals

JOEL BERNSTEIN

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.