

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

ABOGADOS

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

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-083159- -00008-0000

Fecha: 2012-11-07 16:21:39 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: PI.-GLAXO GROUP LIMITED.-Solicitud de Patente de Invención en Fase Nacional PCT para "SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-
{[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHIROQUINOLIN-5-
IL)ETILAMINO]METIL}-5-METOXIFENILCARBAMOIL) ETIL]
PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO".-Clase
C07D 401/12.-Expediente número 08-083.159-

1. Me refiero al auto dictado por ese Despacho notificado por fijación en lista de 27 de Junio de 2012, así como a mi solicitud de plazo de 18 de Septiembre de 2012.

2. Con el fin de responder las objeciones expuestas por el señor Examinador en su Concepto Técnico correspondiente al Oficio **No. 11190**, con respecto a la referencia a un uso y método de tratamiento dentro del Título de la solicitud, a la Claridad del capítulo reivindicatorio y al Nivel Inventivo de la solicitud en cuestión, me permito dirigir su atención a las siguientes modificaciones y argumentos técnicos por medio de los cuales se superan completamente dichas objeciones.

3. TÍTULO DE LA SOLICITUD

El señor Examinador en su concepto técnico antes mencionado objeta el título de la presente solicitud, el cual es "sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico y su uso en el tratamiento de trastornos pulmonares", señalando que este hace referencia a un uso y un método de tratamiento que se consideran materia exenta de patentabilidad de conformidad con los artículos 14 y 21 de la Decisión 486 de 2000; requiriendo en consecuencia su modificación.

Tomando en consideración este señalamiento, debidamente autorizado por mi representado, me permito manifestar a ese Despacho que es deseo del solicitante presentar un nuevo título que remplace al originalmente presentado, con el fin de

identificar únicamente la materia patentable a la que se refiere la presente solicitud, tal como ha sido sugerido por el señor Examinador.

Por lo tanto, el nuevo título de la solicitud en cuestión es el siguiente:

"SAL DEL ÁCIDO SUCCÍNICO DE 1-[2-(2-CLORO-4-{[(R)-2-HIDROXI-2-(8-HIDROXI-2-OXO-1,2-DIHI DROQUINOLIN-5-IL)ETILAMINO]METIL}-5-METOXIFENILCARBAMOIL)ETIL]PIPERIDIN-4-IL ÉSTER DEL ÁCIDO BIFENIL-2-ILCARBÁMICO"

En consecuencia, queda completamente superada la objeción que en este sentido presentó el señor Examinador.

4. CAPÍTULO REIVINDICATORIO

4.1. *Modificaciones*

Tomando en consideración los diferentes señalamientos realizados por el señor Examinador frente a la claridad del capítulo reivindicatorio, me permito manifestar que es deseo del solicitante modificar el capítulo reivindicatorio actualmente en estudio con el propósito de definir de manera más adecuada el objeto de la presente invención e identificar con mayor claridad sus características técnicas novedosas e inventivas.

Respecto a estas modificaciones, me permito resaltar que no implican de ninguna manera una ampliación al alcance de la solicitud, tal como fue originalmente presentada, toda vez que se está restringiendo el alcance de la solicitud de conformidad con las realizaciones más preferidas de la invención, como se presenta a continuación:

(i) **Reivindicación 1:** Corresponde a la reivindicación 1 actualmente presentada en donde se han adicionado los valores 2θ del patrón de difracción de rayos X en polvo de la forma cristalina 1 del sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico. Sustento para esta modificación se encuentra en la Tabla 1 de la página 46 de la memoria descriptiva actualmente presentada para la solicitud.

De conformidad con esta modificación, la materia del literal (b) de la reivindicación 2 queda incorporada dentro de la reivindicación 1 ahora modificada.

Por otro lado, se ha eliminado de la reivindicación 1 la referencia al solvato del compuesto reclamado.

(ii) **Reivindicación 2:** Corresponde a la reivindicación 2 actualmente presentada la cual ha sido modificada eliminando la materia del literal (b), tal como se expuso anteriormente, a fin de mantener la concisión del capítulo reivindicatorio.

(iii) **Reivindicaciones 3 a 13:** Corresponden de manera respectiva a las reivindicaciones 5 a 15 actualmente presentadas.

(iv) **Reivindicación 14:** Corresponde a la reivindicación 16 actualmente presentada en donde se han realizado las siguientes modificaciones:

- Se han eliminado las expresiones "por ejemplo 10-16%", "por ejemplo 20°C", "en particular isopropanol" y "por ejemplo a 20°C".
- La expresión "un alcohol inferior, por ejemplo etanol o isopropanol" ha sido remplazada por la expresión "alcohol inferior que es cualquiera de etanol o isopropanol", de manera tal que el alcohol inferior queda limitado de manera totalmente clara a solo dos alcoholes.
- La expresión "por ejemplo durante varias horas, preferiblemente durante 12 h" también ha sido eliminada dado que esta característica no es una característica esencial del procedimiento reclamado.

(v) Adicionalmente, me permito señalar que dentro de varias de las reivindicaciones 2 a 14 del reivindicaciones del capítulo reivindicatorio ahora modificado se ha cambiado la referencia a "sal de ..." por "sal de succinato de forma 1 de ..." a fin de proporcionar mayor claridad a la materia reclamada.

A este respecto me permito señalar que esta modificación no altera de ninguna manera el significado de las reivindicaciones pues es totalmente claro que todas las demás reivindicaciones del capítulo reivindicatorio ahora modificado se refieren a, o son dependientes de, la reivindicación 1 la cual claramente reclama *"Una sal del ácido succínico de ... , que es la forma cristalina 1 en estado sólido"*.

(vi) Las dependencias de las reivindicaciones han sido ajustadas, en los casos necesarios, de conformidad con la nueva numeración ahora dada al capítulo reivindicatorio.

(vii) Por ultimo me permito señalar que las reivindicaciones 3, 4 actualmente presentadas han sido **eliminadas** del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

De esta forma, el capítulo reivindicatorio modificado queda constituido por **14 reivindicaciones** que se refieren de manera clara y concisa a las realizaciones preferidas de la materia objeto de la presente invención.

4.2. Claridad del Capítulo reivindicatorio

Ahora bien, el señor Examinador sostiene que el capítulo reivindicatorio actualmente presentado para la solicitud carece de claridad basado en los siguientes argumentos:

- Con relación a la reivindicación 1, señala que no es clara porque la forma cristalina de la sal de succinato reclamada debe ser caracterizada por el patrón de difracción de rayos X en polvo (DRXP) que debe presentar por lo menos 20 datos de grados 2θ .

Acatando este señalamiento me permito manifestar que, tal como se expuso anteriormente, la reivindicación 1 ha sido modificada de forma tal que la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de forma cristalina 1 objeto de la presente solicitud ahora se caracteriza por medio de los valores de grados 2θ de su patrón de difracción de rayos X.

Por otro lado, me permito manifestar que para el presente caso no son necesarios 20 picos del patrón de difracción de rayos X para la caracterización completa del compuesto reclamado, toda vez que como será evidente para la persona versada en la materia a partir de los resultados de difracción de rayos X que se muestran en la Tabla 1 de la página 46 de la descripción, los 19 picos que ahora se mencionan en la reivindicación 1 modificada diferencian claramente la forma cristalina 1 (reclamada por la presente solicitud) de la formas 2 y de la forma 3.

Así las cosas, si la persona versada en la materia deseara saber si tiene la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, tomaría un patrón de difracción de rayos X en polvo para su muestra y si su patrón de difracción de rayos X tuviera los mismos 19 picos que se muestran en la reivindicación 1 ahora modificada, entonces determinaría con un grado extremadamente alto de certeza que la forma cristalina que tiene es la forma cristalina 1 de dicho compuesto. Por lo tanto los 19 valores de 2θ que se muestran en la reivindicación 1 modificada son suficientes para determinar si la forma cristalina 1 está presente en una muestra de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

▪ El señor Examinador afirma que la reivindicación 2 debe especificar en su preámbulo que la sal a la que se hace referencia es "una forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico del compuesto...".

Tomando en consideración este señalamiento me permito manifestar que, tal como se expuso anteriormente, la reivindicación 2 (entre otras reivindicaciones) ha sido modificada para especificar que el compuesto reclamado es "*La sal de succinato de forma 1 de la reivindicación 1*" con lo que se hace completamente claro que el objeto de la reivindicación 2 ahora modificada es la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de la reivindicación 1.

▪ Por otro lado, con relación a la sugerencia de redacción realizada por el señor Examinador para la reivindicación 2, de manera respetuosa me permito manifestar que no se hace de ninguna manera necesario remplazar el termino "o" por "y" entre los literales contenidos en esta reivindicación, toda vez que no se necesitan todas las 3 técnicas de caracterización mencionadas (Difracción de rayos X en la reivindicación 1 y Calorimetría de exploración diferencia de barrido y espectroscopía de Infrarrojo en el reivindicación 2) para tener certeza de la presencia de la forma cristalina en una muestra.

En conexión con lo anterior, es necesario señalar que si una persona medianamente versada en la materia deseara determinar cual es la forma cristalina de un compuesto dado puede utilizar varias técnicas diferentes solas o en combinación, sin estar este campo de caracterización de estructuras cristalinas de compuestos restringido únicamente al uso de la Difracción de Rayos X (DRX) y mucho menos se hace estrictamente necesario el uso de otras técnicas de caracterización adicionales a la DRX para tener certeza de la presencia de una forma cristalina dada.

En este sentido, me permito dirigir la atención de ese Despacho al documento de Purohit R y Venugopalan P., "*Polymorphism: An Overview*", **Resonance**, 2009, **Vol. 14, No. 9, pp. 882-893**, que se adjunta a este memorial, en donde en el recuadro 2 de la página 885 se muestran que el análisis térmico, el cual incluye la Calorimetría de exploración diferencial (DSC), es uno de los métodos importantes que se usan ampliamente en la industria farmacéutica para la caracterización de polimorfos. También se menciona la espectroscopía vibracional, la cual incluye la espectroscopía de Infrarrojo (IR), como una técnica usada en la caracterización de

polimorfos. Por lo tanto, para la persona medianamente versada en la materia resultará claro que la DCS y la espectroscopía IR son técnicas alternativas bien conocidas para la caracterización de formas cristalinas de un compuesto, y en el presente caso para la caracterización de la forma 1 de la sal de succinato que es objeto de la presente solicitud.

Adicionalmente, en vista de lo anterior para la persona versada en la materia saltará a la vista que modificar el termino "o" por "y" dentro de la reivindicación 2 resultaría en una limitación injusta de la materia reclamada por la solicitud dado que no es necesario el uso de DRX, DSC y espectroscopía IR para tener certeza de la presencia de una forma cristalina dada de un compuesto.

- Las objeciones presentadas por el señor Examinador frente a las reivindicaciones 3 y 4 actualmente presentadas quedan totalmente superadas toda vez que estas han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio ahora modificado.

- Respecto a las reivindicaciones 13 a 15 actualmente presentadas el señor Examinador señala que estas reivindicaciones no son claras porque se refiere a "unas combinaciones" las cuales no son necesarias porque cuando se habla de combinaciones puede darse referencia a un método de tratamiento.

Frente a este señalamiento de manera respetuosa me permito manifestar que las reivindicaciones 13 a 15 del capítulo reivindicatorio actualmente presentado (reivindicaciones 11 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado) de ninguna manera hacen referencia a un método de tratamiento pues es un hecho conocido que un método de tratamiento se refiere a la administración de un producto a un paciente, a un régimen de administración y a unas ciertas dosis de tal producto, sin embargo salta a la vista que ninguna de estas características está presente dentro de las reivindicaciones 11 a 13 del capítulo reivindicatorio ahora modificado pues estas claramente reclaman un producto que comprende dos componentes.

- Por otra parte, con relación a las reivindicaciones 13 a 15 actualmente presentadas el señor Examinador señala que deben eliminarse puesto que en las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas ya se reclama composiciones con esta combinación.

Con relación a esta objeción me permito resaltar que el alcance de las reivindicaciones 8 y 9 no es el mismo de las reivindicaciones 13 a 15 actualmente presentadas pues las reivindicaciones 8 y 9 actualmente presentadas (ahora reivindicaciones 6 y 7 del capítulo reivindicatorio modificado) están dirigidas a una *composición farmacéutica* que comprende una combinación de dos componentes, en otras palabras a una composición terminada para la administración a un sujeto;

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

mientras que las reivindicaciones 13 a 15 (nuevas reivindicaciones 11 a 13) están dirigidas simplemente a una combinación que comprende dos componentes, que puede estar en cualquier forma y no está limitada a una forma farmacéutica terminada para su administración. Por lo tanto, dado que las reivindicaciones 8 y 9 tienen un alcance diferente que el de las reivindicaciones 13 a 15 no se hace necesario la eliminación de estas últimas.

▪ Por último, el señor Examinador afirma que la reivindicación 16 actualmente presentada no es clara porque los términos "como por ejemplo" y "preferiblemente" no son limitativos y no permiten definir de manera adecuada el alcance de la invención.

Acatando este señalamiento me permito resaltar que la reivindicación 16 (nueva reivindicación 14) ha sido modificada, tal como se expuso antes, para eliminar las expresiones señaladas por el señor Examinador, superando así la objeción que en este sentido fueron presentadas en el Concepto Técnico antes referenciado.

De esta forma, queda establecido que el capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta al presente memorial es totalmente claro y conciso ajustándose así totalmente a lo estipulado en el Artículo 30 de la Decisión Andina 486 de 2000.

5. NIVEL INVENTIVO DE LA SOLICITUD

Finalmente, el señor Examinador objeta el nivel inventivo de la presente solicitud a la luz de las revelaciones de los documentos **WO 2004074246A2 (D1)** y **Remington Farmacia; Editorial Panamericana, 19 Edición, 1998, Tomo I: páginas 371 a 375, y Tomo II: páginas 2226 a 2241**, Capítulo 20 (Cinética de la formulación de partículas, Capítulo 83 (Preformulación) y Capítulo 91 (Polvos Precipitación y cristalización) **(D2)**.

Con relación a estos documentos el señor Examinador asegura que *"una persona del oficio normalmente versada en la materia encontraría la sugerencia o motivación suficiente aplicando los métodos y conocimientos que se tiene sobre neutralización y polimorfismo revelados en D2, al compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico divulgado en D1, con el fin de encontrar una forma cristalina del agente terapéutico que no sea higroscópica ni deliquescente y que tenga un punto de fusión relativamente elevado (es decir, mayor de aproximadamente 150 °C) permitiendo de esta manera que se micronice el material sin una descomposición o pérdida de cristalinidad significativa, tal como la sal reivindicada, y adicionalmente utilizaría las técnicas de neutralización-cristalización y recristalización basadas en la disolución de la molécula en diferentes solventes, tal*

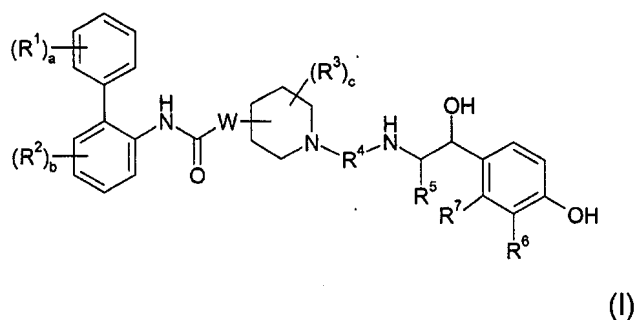
como lo establece la bibliografía básica utilizada por el técnico medio¹ por lo que resulta obvio diseñar una secuencia de neutralización-cristalización-recristalización en diferentes solventes o estos mismos en diferentes proporciones, con el ánimo de obtener el polimorfo de interés, más aún si se conoce el fundamento teórico para la obtención de cristales por diferencias en solubilidad y modificando parámetros adicionales como temperatura, velocidad de enfriamiento, agitación, presión, evaporación, etc..., con la expectativa razonable de encontrar los ordenamientos cristalinos reivindicados.

¹ Helman José, *Farmacotécnica Teórica y práctica, Tomo IV, Editorial Continental, Tercera impresión, Mexico, Noviembre de 1982, Capítulo 30 Cristalización* pág 1103-1143."

Además, señala el señor Examinador que el procedimiento de la reivindicación 16 se considera obvio para la persona del oficio medianamente versada en la materia, porque son la simple aplicación de las técnicas de cristalización conocidas en D2 (página 2229, columna izquierda, página 371-373) al compuesto 1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico ya conocido en D1.

En respuesta a los argumentos expuestos por el señor Examinador, me permito dirigir la atención de ese Despacho a las siguientes consideraciones y argumentos técnicos por medio de los cuales será completamente evidente que los documentos citados, ni por si mismos ni en combinación, contienen alguna sugerencia o evidencia técnica que haya podido servir de guía o motivación a la persona versada en la materia para alcanzar de forma **obvia o evidente** la materia de las reivindicaciones de la presente solicitud.

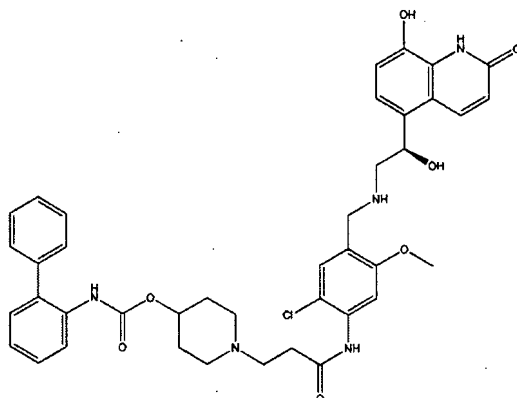
Para comenzar, con relación al documento D1 me permito señalar que dicha referencia revela derivados bifenilo de la fórmula general (I) y sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, que poseen actividad agonista del receptor adrenérgico β_2 y actividad antagonista del receptor muscarínico.



JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

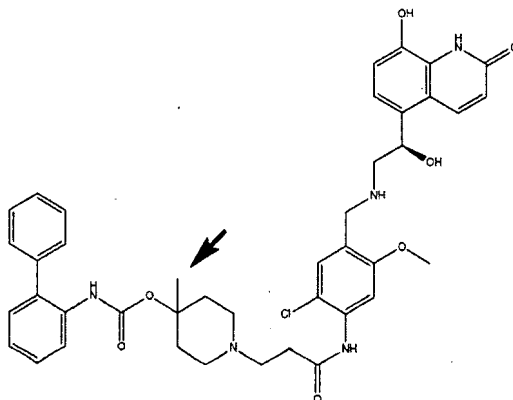
De manera particular, el documento D2 muestran en su página 135 el Ejemplo 25 el cual revela la preparación de la sal ditrifluoroacetato del "1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico" cuya estructura química se muestra a continuación:



Para esta síntesis el documento D1 señala que dicha sal ditrifluoroacetato es aislada como un sólido blancuzco, que como se mostrará más adelante es un sólido amorfo o cristalinamente pobre.

Adicionalmente, D1 también revela la base libre del "1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico" en la lista de compuestos de la reivindicación 28 (página 196, líneas 16-18).

En conexión con lo anterior, de manera respetuosa me permito señalar que contrario a lo manifestado por el señor Examinador, los compuestos anteriores no son el mismo compuesto que se presenta en el Ejemplo 182 de la página 153 y en las líneas 28-30 de la página 207 del documento D1, en donde el compuesto presentado es el "1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]**4-metil**-piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico" (véase su estructura química a continuación) el cual tiene un grupo metilo adicional en comparación con el compuesto del Ejemplo 25 de D1.



En vista de lo anterior, el problema técnico a ser resuelto por la presente solicitud podría ser formulado como "proporcionar una forma de sal altamente cristalina del compuesto de fórmula (I), que tenga un nivel aceptable de higroscopicidad y un punto de fusión relativamente alto, para facilitar el desarrollo de una formulación del compuesto que pueda ser administrada directamente en el tracto respiratorio por inhalación".

En este sentido, la presente solicitud proporciona una solución a dicho problema técnico toda vez que de manera sorprendente el solicitante ha encontrado que la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico de "1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico" tiene un alto grado de cristalinidad. Además, dicha sal de succinato de forma 1 de este compuesto tiene un buen nivel de higroscopicidad (es decir menos que alrededor del 2.0% de peso ganado en un rango de humedad de 30% a 90% de humedad relativa) y un punto de fusión alto (alrededor de 174 °C).

La solución revelada por la presente solicitud a dicho problema técnico no habría sido obvia ni evidente para la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 por las siguientes razones:

- en primer lugar porque aunque D1 revela la sal de ditrifluoroacetato de "1-[2-(2-cloro-4-{{(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino}metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico" (Ejemplo 25, página 135) **dicho compuesto se encuentra entre otros 185 ejemplos específicos que son revelados en D1;**
- adicionalmente, porque **D1 proporciona en su página 40 una extensa lista de ácidos y bases farmacéuticamente aceptables que pueden ser o no ser adecuadas para la formación de sales, dependiendo en parte del compuesto que se selecciona de los derivados de bifenilo de fórmula (I) que incluye, pero no se limita a, los 186 compuestos mostrados,** y aun cuando D1 resalta un número sustancial de ácidos farmacéuticamente aceptables, de los cuales 9 son particularmente preferidos, **el ácido succínico no es señalado como uno de los ácidos preferidos para la formación de sal con cualquiera de los compuestos de D1.**
- Finalmente, porque para pretender llegar a la materia objeto de la presente solicitud a partir de las enseñanzas de D1 la persona versada en la materia debería tomar en consideración **un párrafo aislado** que se encuentra en las líneas 1 a 6 de la página 41 de D1, en el cual se define el término

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

"solvato" y se afirma que "... tales solvatos son sólidos típicamente cristalinos...".

Por lo tanto, salta a la vista que el documento D1 no puede sugerirle de manera **obvia o evidente** a la persona medianamente versada en la materia que la formación de la sal de succinato se daría en forma cristalina toda vez que:

- la persona medianamente versada en la materia debería seleccionar de manera particular uno de los 186 Ejemplos que se revelan en D1, dicho Ejemplo particular es la sal ditrifluoroaceto de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico;
- además, debería seleccionar la sal de succinato de una lista extensa de sales, anteriormente mencionada, sin alguna motivación para seleccionar de manera particular dicha sal;
- finalmente, debería también tomar en consideración la afirmación aislada de D1 que se relaciona a solvatos cristalinos.

Así las cosas, resultará claro que tal combinación específica de enseñanzas de D1 de ninguna manera podría resultar obvia o evidente para el técnico medianamente versado en la materia pues nada dentro del documento D1 ni en sus conocimientos generales del campo técnico le proporcionaría una expectativa razonable de que tal agrupación particular de enseñanzas de D1 lo conducirían a un sólido cristalino y mucho menos a un compuesto sólido cristalino que tuviera las propiedades físicas que hacen adecuado al compuesto objeto de la presente solicitud para el desarrollo de una formulación de dicho compuesto que pueda ser administrada directamente en el tracto respiratorio por inhalación.

Así las cosas, me permito muy respetuosamente llamar la atención a ese Despacho al hecho que el análisis presentado en el referenciado Concepto Técnico estaría enmarcado dentro de lo que en el ámbito de las patentes se conoce como "hindsight", o análisis "Ex post facto", toda vez que a través de un conocimiento previo de la materia objeto de la presente solicitud y del problema que dicha materia logra resolver, el señor Examinador está seleccionando y agrupando realizaciones particulares y aisladas de D1 a fin de construir la materia reclamada por la presente solicitud y obtener así una solución a un problema técnico que ni siquiera es identificado por el documento D1. Dicha selección y agrupación particular de enseñanzas de D1 de ninguna manera podrían haber sido obvia o evidente para la persona versada en la materia en el momento en el cual se desarrolló la presente invención toda vez que en D1 no existe ninguna mención, motivación o sugerencia para seleccionar de manera particular el compuesto del Ejemplo 25, remplazar la sal de ácido ditrifluoroacético por la sal de ácido succínico, y entonces hacer una forma cristalina del mismo, para llegar así a una sal cristalina de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-

5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico, y esto sin tomar en cuenta que para que a partir de D1 se pueda obtener la materia objeto de la presente solicitud dicha sal cristalina debería ser la forma cristalina 1 en estado sólido que tiene el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud, forma cristalina particular que le confiere sus propiedades físicas que lo hacen adecuado para el desarrollo de una formulación de dicho compuesto que pueda ser administrada directamente en el tracto respiratorio por inhalación.

En este sentido, vale la pena resaltar que al tener conocimiento de la invención es de esperarse que dichas selección y agrupación de enseñanzas particulares de D1 parezca obvia, toda vez que ya se sabe de antemano que efectivamente estos elementos en combinación resuelven el problema planteado; sin embargo, esta información no era conocida por el inventor en el momento de desarrollar la invención, por lo que no podría tener certeza de la utilidad de realizar estos pasos.

Por otro lado, con relación al documento D2 me permito señalar que dicha referencia no subsana las deficiencias del documento D1 y por lo tanto no realiza ningún aporte para que a partir de sus enseñanzas en combinación con las de D1 se pudiera obtener de manera obvia o evidente la materia objeto de la presente solicitud.

En este sentido, con respecto a D2 el señor Examinador sostiene que este documento "revela que diferentes sales y formas cristalinas para el mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas tales como la solubilidad, estabilidad, velocidad de disolución, higroscopicidad, biodisponibilidad, entre otras, y que también es una práctica común en estudios de preformulación incluir trabajos rigurosos para determinar la presencia de formas cristalinas en medicamentos a fin de evitar la inestabilidad o la falta de eficacia de dichos medicamentos."

A este respecto me permito manifestar que si bien lo señalado anteriormente por el señor Examinador para el documento D2 es cierto, por otra parte es evidente que D2 no menciona el compuesto objeto de la presente solicitud que es la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico.

Así también salta a la vista de la lectura del documento D2 que este no menciona ni sugiere los pasos específicos que se deben tomar partiendo de las enseñanzas de D1 para llegar al polimorfo objeto de la presente solicitud, como lo son el elegir específicamente la sal trifluoroacetato de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-

metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico de entre las muchas otras posibilidades reveladas en D1, luego remplazar específicamente el ácido ditrifluoroacético con ácido succínico para llegar a la sal de succinato, y luego de todo lo anterior llevar a cabo rigurosos estudios para descubrir si existe una forma cristalina adicional de la sal de succinato y entonces adicionalmente descubrir que la forma cristalina más favorable es la forma cristalina 1 reclamada por la presente solicitud.

En conexión con lo anterior, me permito dirigir la atención de ese Despacho al hecho que en la página 2223 de D2 bajo el título "Formación de sales" claramente se afirma que:

"Lamentablemente, no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal."

Por lo tanto, para el presente caso es claro que la selección de la sal de succinato sobre cualquier otra sal no es un proceso simple ni predecible y además no habría sido posible predecir las sorprendentes propiedades superiores que exhibe la sal de succinato de forma cristalina 1 que es el objeto de la reivindicación 1 de la presente invención.

Sumado a lo anterior, me permito señalar que adjunto al presente memorial se encuentran resultados de Difracción de Rayos X en polvo (XRPD), de Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de Sorción de vapor gravimétrica (GVS) para la sal ditrifluoroacetato del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que se revela en el Ejemplo 25 de D1.

Con relación a los resultados de XRPD, tal como se enunció anteriormente la sal ditrifluoroacetato del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que se prepara en el Ejemplo 25 de D1 es una sal amorfa o cristalinamente pobre, lo cual se corrobora en el XRPD obtenido para este compuesto el cual le muestra sin ninguna ambigüedad a la persona versada en la materia que dicha sal sólida tiene una cristalinidad muy baja.

Por otro lado, el perfil complejo de DSC de dicha sal ditrifluoroacetato muestra que no existe un punto de fusión claro para dicho sólido y que además dicha muestra presente agua, lo cual como es bien sabido se debe a la naturaleza absorbente de los materiales amorfos.

Ahora, los resultados GVS obtenidos para la mencionada sal ditrifluoroacetato del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico muestran un nivel bajo de higroscopicidad (aproximadamente 4% de peso ganado en el rango de humedad de 0% a 90% de humedad relativa). Además, dicha sal ditrifluoroacetato parece colapsar a una goma que no fluye en el GVS lo que también demuestra la naturaleza amorfa de dicha sal.

Aunado a lo anterior, el solicitante se permite manifestar que el XRPD de la base libre del 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico indica que este sólido también tiene una baja cristalinidad. Dicha base libre además tiene un perfil complejo de DSC y tiene un punto de fusión bajo (aproximadamente 151°C) lo cual también indica su bajo nivel de cristalinidad. Adicionalmente, este compuesto también tiene un nivel bajo de higroscopicidad (aproximadamente 5% de peso ganado en el rango de humedad de 0% a 90% de humedad relativa).

En contraste con lo anterior, la sal de ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifeníl-2-ilcarbámico que es objeto de la presente solicitud tiene un alto grado de cristalinidad. Además, la forma de sal succinato de este compuesto tiene un buen nivel de higroscopicidad (es decir menor que aproximadamente 2.0% de peso ganado en el rango de humedad de 30% a 90% de humedad relativa) y un punto de fusión alto (aproximadamente 174 °C).

Tal combinación de características físicas le permite al compuesto objeto de la presente solicitud ser micronizado sin una descomposición significativa o pérdida de cristalinidad, por lo tanto proporciona un material con la distribución de tamaño de partícula correcto para su administración por inhalación. Esto a su vez conduce a una mejora de la eficacia sobre tanto la base libre y la sal de ácido ditrifluoroacético de dicho compuesto.

Tomando en consideración lo anteriormente expuesto, me permito referirme al señalamiento que hace el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina con respecto a

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.

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

las definiciones de "obvio" y "evidente" en la evaluación del Nivel Inventivo de una solicitud de patente*:

"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."

En vista de todo lo anterior, al no "saltar a la vista de manera clara y directa" a partir de los documentos D1 y D2 la selección y agrupación de características particulares que permitan llegar a la forma cristalina 1 de la sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que tiene el patrón de difracción de rayos X que se muestra en la reivindicación 1 ahora modificada de la presente solicitud y al no tenerse "certeza clara y manifiesta" de que la sal de succinato de dicho compuesto tendría un alto nivel de cristalinidad, y valores de punto de fusión y de higroscopicidad que le permitirían ser micronizado sin una descomposición significativa o pérdida de cristalinidad proporcionando así un material con la distribución de tamaño de partícula correcto para su administración por inhalación, es claro que los documentos D1 y D2 no pueden de ninguna manera afectar el Nivel Inventivo del compuesto reclamado por la solicitud en estudio.

En consecuencia, el compuesto reclamado por la reivindicación 1 es inventivo frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación, y dado que las reivindicaciones 2 a 14 del capítulo reivindicatorio ahora modificado son dependientes de la reivindicación 1 o se refieren a la forma cristalina 1 de la sal de succinato de la reivindicación

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

1, dichas reivindicaciones 2 a 14 también son inventivas frente a las enseñanzas de los documentos D1 y D2, solos o en combinación.

6. CONCLUSIÓN.

Para finalizar me permito resaltar que es evidente que el nuevo Título que se presenta para la solicitud en cuestión es totalmente claro, y no hace referencia a materia exenta de patentabilidad. Asimismo, el capítulo reivindicatorio modificado presentado junto con este memorial es totalmente claro y conciso al reclamar el método objeto de la invención, de acuerdo con las realizaciones preferidas reveladas a lo largo de la descripción de la solicitud, cumpliendo así a cabalidad las disposiciones legales de la Decisión Andina 486 de 2000.

Finalmente, en virtud de los argumentos discutidos con respecto a los documentos citados D1 y D2, se estableció de manera incontrovertible que la persona versada en la materia no podría obtener de manera obvia o evidente a partir de las enseñanzas de estos documentos la forma cristalina 1 de sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico que es objeto de la presente invención y que tampoco podría haber esperado de manera obvia o evidente sus propiedades físicas particulares que le permiten mejorar su distribución por inhalación.

7. Anexo me permito presentar:

(i) Copia de las páginas **49 a 51** que corresponden al capítulo reivindicatorio modificado, tal como se discutió en el presente memorial, constituido por 14 reivindicaciones;

(ii) Recibo número 12-0095705, expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio, que acredita el pago de las reivindicaciones **11 a 14** del capítulo reivindicatorio modificado que se adjunta a este memorial.

(iii) Copia del documento Purohit R. y Venugopalan P., "*Polymorphism: An Overview*", **Resonance**, 2009, Vol. 14, No. 9, pp. 882-893.

(iv) Copia de resultados de Difracción de Rayos X en polvo (XRPD), de Calorimetría diferencial de barrido (DSC) y de Sorción de vapor gravimétrica (GVS) para la sal ditrifluoroacetato del 1-[2-(2-cloro-4-{{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}}-5-metoxifenil carbamoil)etil]piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico.

JOSE LLORED A CAMACHO & CO.

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

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

Señor Superintendente,



ALICIA LLORED A RICAURTE

T. P. 53.215

Dirección para Notificaciones: notificacionespatentes@lloredacamacho.com

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0095705
		Bogotá D.C., Septiembre 18 de 2012 - 09:11:19

RECIBIDO DE : LLOREDA & CIA. S.A. NI 830.022.145

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	455230694	17/09/2012	26.690.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
4	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	120.000.00
				\$120.000.00
			=====	

SON: **CIENTO VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Septiembre 18 de 2012 - 09:11:28

REIVINDICACIONES

1. Una sal del ácido succínico de 1-[2-(2-cloro-4-{[(R)-2-hidroxi-2-(8-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidroquinolin-5-il)etilamino]metil}-5-metoxifenilcarbamoil)etil] piperidin-4-il éster del ácido bifenil-2-ilcarbámico, que es la forma cristalina 1 en estado sólido, en donde la sal se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X que tiene picos de difracción en valores 2θ de:

2θ
5.0
5.7
7.1
10.0
12.6
13.8
14.4
15.5
16.1
16.4
16.9
17.8
18.5
20.2
20.5
21.4
25.3
25.8
26.3

2. La sal de succinato de forma 1 de la reivindicación 1, donde dicha sal se caracteriza por:
 - (a) una traza de calorimetría de exploración diferencial que muestra un punto de fusión en el intervalo de 170°C a 180°C; o
 - (b) un espectro de absorción de infrarrojo con bandas de absorción significativas a 3265, 2832, 1735, 1718, 1679, 1669, 1591, 1540, 1518, 1493, 1439, 1405, 1339, 1302, 1283, 1239, 1202, 1163, 1144, 1107, 1095, 1039, 1009, 973, 921, 885, 868, 838, 773, 751, y 707 cm⁻¹.
3. La sal de succinato de forma 1 de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 que está en forma micronizada.
4. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una sal de succinato de forma 1 de la reivindicación 1 o la reivindicación 2.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde dicha composición comprende adicionalmente un agente anti-inflamatorio esteroideo.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agente anti-inflamatorio esteroideo es S-fluorometil éster del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carbotioico o un solvato del mismo.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 5, en la que el agente anti-inflamatorio esteroideo es Propionato de Fluticasona.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde dicha composición se formula para administración por inhalación.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en forma micronizada.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, en la que el vehículo es lactosa, almidón, manitol, dextrosa, ácido poliláctico, poliláctido-co-glicólido o una combinación de los mismos.
11. Una combinación que comprende:
 - (a) una sal de succinato de forma 1 de la reivindicación 1 o la reivindicación 2;
 - y
 - (b) un agente anti-inflamatorio esteroideo.

12. La combinación de la reivindicación 11, en la que el agente anti-inflamatorio esteroideo es S-fluorometil éster del ácido $6\alpha,9\alpha$ -difluoro- 17α -[(2-furanilcarbonil)oxi]- 11β -hidroxi- 16α -metil-3-oxoandrosta-1,4-dieno- 17β -carbotioico o un solvato del mismo.

13. La combinación de la reivindicación 11, en la que el agente anti-inflamatorio esteroideo es Propionato de Fluticasona.

14. Un procedimiento para preparar la sal de succinato de forma 1 de acuerdo con la reivindicación 1, comprendiendo dicho procedimiento las etapas:

disolver la sal succinato en THF acuoso (al 10-18%), a una temperatura en el intervalo de 18 a 23°C ;

añadir un primer volumen de un alcohol inferior que es cualquiera de etanol o isopropanol, y calentar a $32-40^{\circ}\text{C}$;

opcionalmente sembrando con la Forma 1;

añadir un segundo volumen del alcohol inferior;

enfriar a una temperatura comprendida en el intervalo de 18 a 23°C ; y

recoger el producto cristalino.

Polymorphism: An Overview

Rahul Purohit and P Venugopalan



(left) Rahul Purohit is a doctoral student in the Chemistry and Biochemistry Department of University of Arizona (USA). His research interests include drug discovery and biological chemistry.

(right) P Venugopalan is a professor in the Chemistry Department of Panjab University, Chandigarh. His research interests include crystal engineering, solid state reactivity, weak interactions and polymorphism. He is also interested in teaching crystallography.

It is quite common for the same material to crystallize in different arrangements of the molecules in the crystal. This phenomenon is referred to as polymorphism and it happens for elements, pharmaceuticals, biological compounds and proteins. In this article we present a brief review of polymorphism, stressing its physical aspects, types and applications. We discuss why it is important to understand the phenomenon, and the need to develop ways of controlling it. We also outline some legal issues related to it.

The gross property differences between graphite and diamond is known even to a high school student: In fact, this example is taught as a typical case of how structure determines properties. Chemists were cognizant of many such examples of structure – property relationships even while chemistry was in its incipient stage. Today, most students of science would have deeply imbibed this sentence “Graphite and diamond are allotropes”. They are aware that elements have allotropes and this phenomenon is defined as allotropism. What about compounds? The present article discusses the phenomenon in compounds, scientifically referred to as polymorphism.

‘Polymorphism’ comes from the Greek word, *Polus* = many and *morph* = shape. Thus it is defined as the ability of a substance to exist as two or more crystalline phases that have different arrangements or conformations of the molecules in the crystal lattice. It essentially means that in different polymorphs, the same molecule exists in different ways. If this difference is because of packing, it is termed as *packing polymorphism* and if it is due to difference in conformation, it is called *conformational polymorphism*. As a result of polymorphism, molecules have different arrangements in the unit cell of its crystal and thus display different physical properties. These include different packing

Keywords

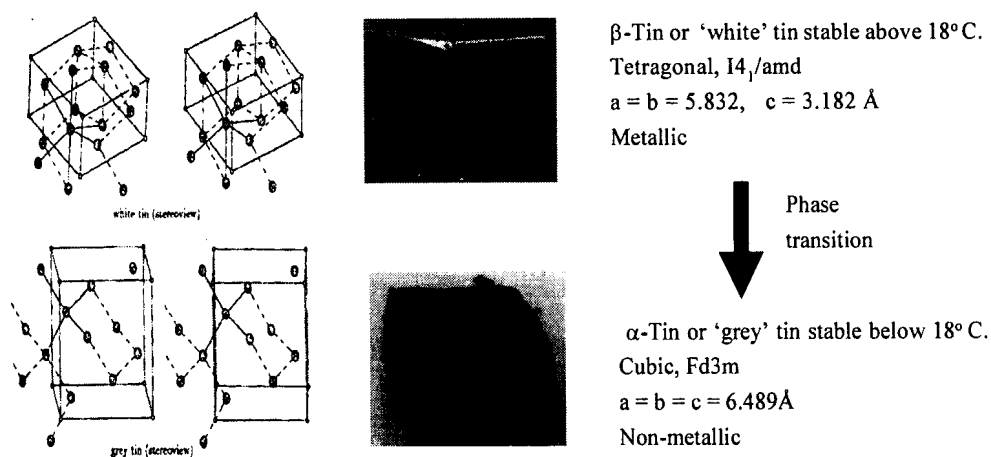
Polymorphism, phase transition, intermolecular interactions, monotropes, enantiotropes.

properties, thermodynamic properties such as solubility, free energy, melting point, etc., spectroscopic properties, kinetic properties such as dissolution rate, stability, and mechanical properties such as hardness, compatibility, tableting, tensile strength, etc. Polymorphism is very important in those areas of chemical research where full characterization of a material has a pivotal role in determining its ultimate use, e.g., in pharmaceutical, pigment, agrochemical, explosive and fine chemical industries. It is interesting to note that polymorphism has left an impression even on the history of our world (see Box 1).

The particular advantage of polymorphism is that the chemical identity of the material remains unchanged from one polymorph to another, so that a direct correlation between activity and solid state structure may be made. Why does the same chemical, say paracetamol, exist in different ways in the solid state? The answer is not simple but it is definite that their free energy difference cannot be huge. In fact, it is just 0.5 to a maximum of about 8 kcal/mol. So some forms

Box 1. Phase Transition in Tin

Polymorphism has a link with Napoleon Bonaparte, the French military and political leader. In the chilling winter of 1812, the highly decorated and shining buttons on the uniform of Napoleon's soldiers crumbled to dirty grey and the soldiers believed that it is the wrath of God; their morale became so low that they faced a pathetic defeat at the gates of Moscow.



The scientific reason for the crumbling of the buttons is interesting. At subzero temperatures of Moscow, the metallic white tin underwent a polymorphic transition to the stable but nonmetallic grey tin, thus reducing the decorum of the mighty soldiers.

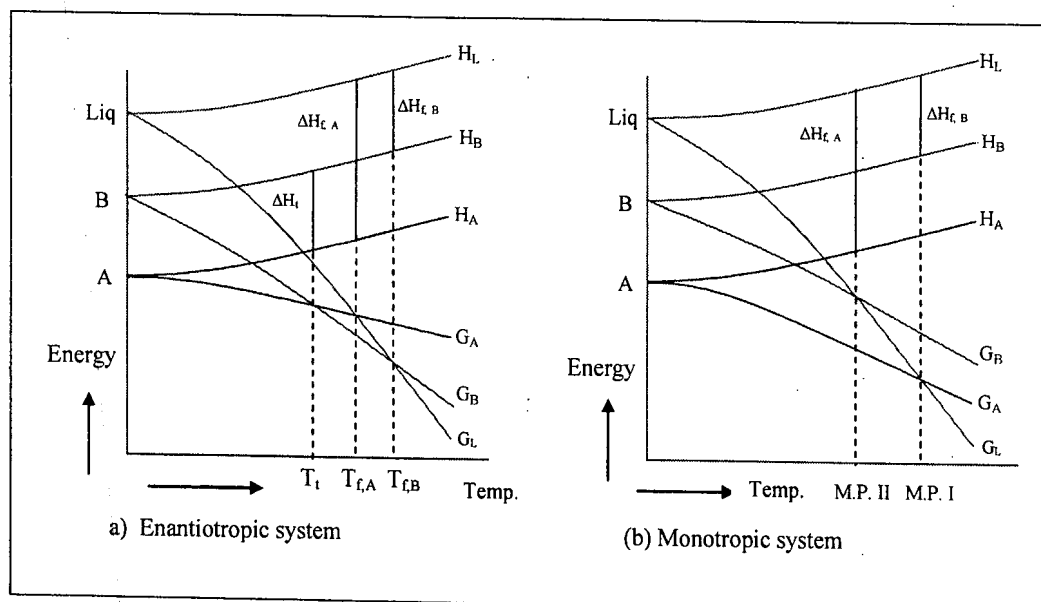
are slightly unstable compared to others and we can have a functional classification based on this factor.

Types of Polymorphism

Polymorphs are categorized into two types, monotropes and enantiotropes, depending upon their stability with respect to the range of temperatures and pressures. If one of the polymorphs is stable (i.e., has lower free energy content and solubility) over a certain temperature range and pressure, while the other polymorph is stable over a different temperature range and pressure, then the two polymorphs are said to be enantiotropes (*Figure 1a*). On the other hand, sometimes only one polymorph is stable at all temperatures below the melting point, with all the other polymorphs being unstable. These polymorphs are said to be monotropes (*Figure 1b*).

Both types of polymorphs can be easily understood by looking at the graphs. In *Figure 1a*, polymorph A is stable below temperature T_i (transition temperature), having lesser free energy G_A than polymorph B. But as the temperature increases and becomes more than T_i , free energy G_B of polymorph B becomes less than G_A ; thus polymorph B becomes more stable than polymorph A. This gives rise to an enantiotropic system of solid phases. For an enantiotropic system, a reversible transition can be observed at a definite transition temperature at which the

Figure 1. Variation of energy with temperature for enantiotropic and monotropic systems. Curves H_A , H_B and H_L are for enthalpy, whereas $\Delta H_{f,A}$ and $\Delta H_{f,B}$ represent enthalpy of fusion and ΔH_i represents enthalpy of transformation.



free energy curves cross, before the melting point is reached. Whereas in *Figure 1b*, the polymorph A has its free energy less than the other polymorphs throughout the range below the melting point. For a monotropic system, the free energy curves do not cross, and therefore no reversible transition can be observed below the melting point; the polymorph with higher free energy curve and solubility is the unstable polymorph. Generally, it is possible to distinguish between monotropes and enantiotropes from their heats of fusion. An endothermic polymorphic transition indicates enantiotropes whereas an exothermic one indicates monotropes. Other than Differential Scanning Calorimetric (DSC) analysis, there are a number of efficient ways to characterize polymorphs (see *Box 2*).

We all know that millions of molecules must aggregate to form a crystal. In this process, if there are energetically viable alternate pathways, molecules may choose any of these ways depending

Box 2. Characterization of Polymorphs

Characterization of polymorphs is of utmost importance and there are different analytical methods ranging from simple melting point determination to complete structural determination through single crystal X-ray crystallography. Other procedures like studying the morphology of crystals by microscopic methods, observing changes in crystal forms with temperature, phase transition by thermal methods, interpreting molecular motion and chemical environment by the use of vibrational spectroscopy and solid state NMR are used depending upon the information sought. Crystallographic methods include both single crystal X-ray diffraction as well as powder X-ray diffraction. A successful single crystal X-ray diffraction study can provide unambiguous atomic positions and complete structural information, but obtaining a single crystal suitable for this study becomes often the bottleneck. In such cases, powder X-ray diffraction studies using microcrystalline samples become a major tool. In fact, it has become routine to take powder diffractograms to ascertain the solid state nature and purity of every batch of synthetic drugs.

Another quick and efficient method is to study the crystal morphology by optical microscopy. As unit cell repetition leads to crystal formation, this feature is reflected in the outer appearance of crystals that can be observed by simple hand lens or microscope. Further, a detailed study can be performed using polarizing optical microscopy, electron microscopy and thermal microscopy. The third important method, which is widely used in pharmaceutical industries for characterization of polymorphism, solvation, purity, degradation and drug compatibility, is thermal analysis, which includes Thermogravimetry, Differential Thermal Analysis (DTA) and Differential Scanning Calorimetry (DSC). The study of molecular motions by use of vibrational spectroscopy is also sometimes employed in the characterization of polymorphs. This method includes infrared absorption spectroscopy and Raman spectroscopy. Nowadays solid state NMR is also used for characterization. It studies the chemical environment of the nuclei which is different in polymorphs because of magnetic non-equivalence. Resonance peaks for the magnetically nonequivalent nuclei will differ in different polymorphs and can yield very useful information.

upon the crystallization conditions This leads to the different polymorphs. Thus formation of a large enough aggregate (i.e., nucleation) is an important step in the formation of a polymorph.

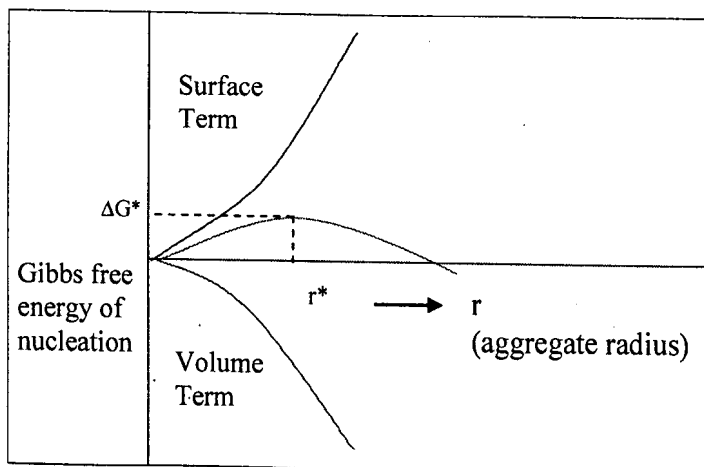
Nucleation of Polymorphs

Consider the simple case of evaporation of a sugar solution kept in a beaker. As time passes, more and more molecules of water leave the beaker progressively concentrating the solution and at a stage (very near to saturation but above it) many sugar molecules come closer to form aggregates. These will have their characteristic curve of change in Gibbs free energy vs. aggregate size as shown in *Figure 2*. The Gibbs free energy difference between the new phase (that is, the aggregate) and the old phase (that is, the sugar solution) is composed of two terms: (1) The difference in Gibbs free energy between the two phases in macroscopic quantities (usually called the volume term, ΔG_v), and (2) the difference in Gibbs free energy caused by the interfacial energy (called the surface term, ΔG_s). The total free energy cost, ΔG_{tot} , of forming a nucleus of a spherical crystal of radius r in a liquid (here sugar solution) is the sum of these two:

$$\Delta G_{tot} = \Delta G_v + \Delta G_s = \frac{4}{3} \pi r^3 \rho \Delta \mu + 4 \pi r^2 \gamma,$$

where γ is the interfacial free energy, ρ is the density of the saturated solution and $\Delta \mu$ is the chemical potential difference between the new phase and the old phase. The volume term, ΔG_v , varies as r^3 and is negative. The surface term, ΔG_s , is always positive and varies as r^2 . Examination of *Figure 2* shows that till a critical size r^* is reached, the Gibbs free energy change increases, and then onwards ΔG decreases as a result of which an aggregate with $r > r^*$ (i.e., a nucleus) can spontaneously grow. However molecules can also leave the aggregate leading to complete dissolution of the aggregate (both r and ΔG decrease). The surviving aggregates may not be similar, depending upon how the molecules arrange themselves; they can be of different

Figure 2. Plot of Gibbs free energy G of molecular aggregates vs. size of the aggregates. The red curve represents total free energy. The activation free energy ΔG^* is the free energy at r^* .



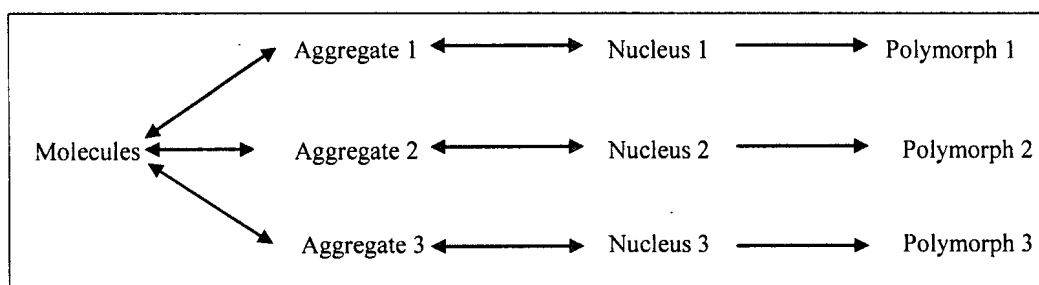


Figure 3.

types, which compete among themselves to grow in size and to give a particular nucleus. The complete event may be visualized as in Figure 3.

The aggregate present in largest numbers will form the nucleus that grows further to give a particular polymorph. It is this primary crystallization process involving formation of critical nuclei which gives rise to polymorphs. This is a general mechanism that explains the usual situation of crystallization in which polymorphs are crystallized depending upon the conditions prevailing.

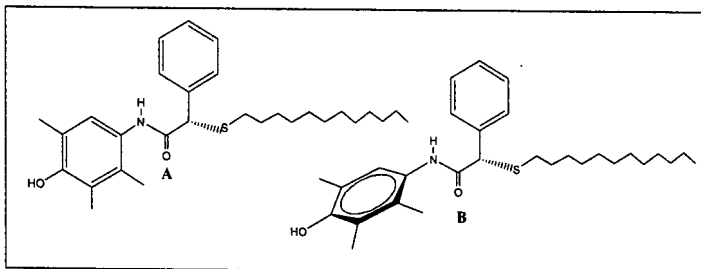
We have learned that “who (aggregates) survives succeeds”. What are the factors that determine such a survival? There are many. Molecular conformations, hydrogen bonding, packing arrangements and lattice energies are a few to cite. But, in forming an aggregate which grows and to a nucleus then to a specific polymorph, the role of intermolecular interactions is paramount.

Role of Intermolecular Interactions

The intermolecular interactions like van der Waals interactions, coulombic interactions, hydrogen bonding, and steric repulsions play an important role in determining the arrangement of molecules in a crystal. Even the cooperative action of very weak interactions like C-H...O hydrogen bonding, $\pi\cdots\pi$, X...X (X = halogen), and C-H... π interactions can significantly contribute towards stabilizing a specific molecular arrangement in a crystal. These weak interactions are strong enough to cause changes in torsion angles, thereby giving different conformations and a particular molecular conformation which is near the most stable equilibrium conformation is often stabilized. As these interactions are weak and various molecular conformations can have nearly the same energy, the molecules can crystallize in different crystal forms.

Molecules capable of possessing torsional degrees of freedom give rise to different conformations that may be preserved in different crystal forms. The existence of different conformations

Structure 1. Two polymorphs of eflucimibe: In Form A, the -OH bearing the aromatic ring is in the plane of the paper, whereas in Form B it is out of the plane.



of the same molecule in different polymorphic modifications is termed conformational polymorphism. Among polymorphic modifications, conformational polymorphs have the major share. Sometimes polymorphs crystallize simultaneously when conformations are very close energetically and structurally, and nucleation rates are of the same order of magnitude. If two or more polymorphs crystallize under identical conditions, then it is known as concomitant polymorphism.

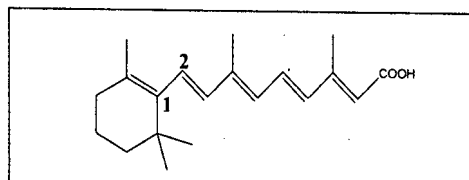
Although there is a plethora of examples of conformational polymorphism, two of them, which are shown here, are biologically active compounds. One of the recent examples is 'Eflucimibe' a new acyl-coenzyme A: Cholesterol O-acyl transferase (ACAT) inhibitor drug. This drug crystallizes simultaneously in two polymorphic forms A and B which differ by a conformational change of the phenol group in the crystal lattice, that occurs through a rotation of the bond connecting the amide nitrogen and aromatic ring (*Structure 1*).

A second example is that of the Vitamin A acid, a member of the family of visual pigments. It has been reported in two crystalline forms: triclinic and monoclinic.

In Vitamin A acid, the exocyclic bond can acquire two conformations, *S-cis* and *S-trans* by rotation about the bond connecting atoms 1 and 2 (*Structure 2*). Indeed, it is observed that the triclinic form exhibits *S-cis* conformation about the exocyclic bond and has a non-planar conformation, whereas the monoclinic form is *S-trans* about the exocyclic bond and is much more planar in nature.

It is also worth mentioning that so far the number of polymorphs of a given compound has reached double digits. The maximum of ten polymorphs for 5-methyl-2-[(2-nitrophenyl) amino]-3-thiophenecarbonitrile commonly known as ROY (*Figure 4*) has been obtained. The name ROY comes from the Red, Orange and Yellow color of its polymorphs.

Structure 2. Vitamin A acid: *S-trans* isomer.



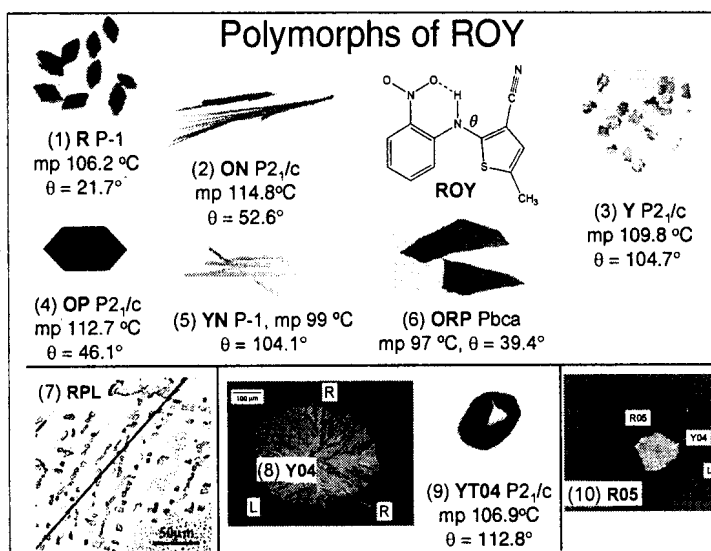


Figure 4. 5-Methyl-2-[(2-nitrophenyl)amino]-3-thiophencarbonitrile has been crystallized in ten polymorphs: The structure of the molecule is shown in the figure. The system has been named ROY for its red, orange, and yellow crystal colors. The different polymorphs are named as, yellow prisms (Y), red prisms (R), orange needles (ON), orange plates (OP), yellow needles (YN), orange-red plates (ORP), and red plates (RPL). The figure is reproduced with permission from the web pages of Prof. Lian Yu of University of Wisconsin-Madison (see: <http://www.pharmacy.wisc.edu/SOPDir/PersonDetails.cfm?ID=32>)

In the following we discuss polymorphism exhibited by various inorganic, pharmaceutical and biological compounds.

Polymorphism in Elements and Inorganic Materials

Polymorphism in the case of elements is termed as 'Allotropism'. The simplest example, as discussed in the beginning, is that of carbon to which the new entrants are fullerenes and carbon nanotubes. Other examples include phosphorous (P₄) in cubic (white), monoclinic (purple) and orthorhombic (black) forms; Sb in rhombohedral (grey), cubic (grey), hexagonal (metallic) forms. Boron exists in different allotropes such as tetragonal, rhombohedral, orthorhombic, monoclinic and hexagonal forms. A large number of other elements like actinides and molecular elements exist in polymorphic forms which interconvert with change of conditions like temperature and pressure. A typical example is that of uranium:



Polymorphism is also abundant in inorganic minerals that are known by their common names,

e.g., ZnS is known in forms referred to as wurtzite and sphalerite; CaCO_3 as calcite, aragonite and valerite; TiO_2 is known as rutile, brookite and anatase.

Polymorphism in Pharmaceutical Compounds

Most drugs are formulated and marketed in crystalline form. Many of the drug molecules are highly functionalized and can self-organize in several ways in the solid state with nearly the same lattice energies. Often solvent may be incorporated in the crystal lattice. These features and the conformational flexibility of molecules are the primary driving forces for the existence of crystal polymorphism in active pharmaceutical ingredients (APIs). This makes the study of polymorphism and crystallization of pharmaceutical compounds highly important. Nowadays, research on polymorphism and material properties of active drug compounds and excipients (excipients are ingredients included in a pharmaceutical preparation for the purpose of improving its physical qualities) is an integral part of drug development. The knowledge of solid-state properties in an early stage of drug development helps to avoid manufacturing problems, to fine-tune the performance of drugs and provides space for innovations.

Drugs that were previously known to exist only in a single form are now shown to have various polymorphic forms. This has perplexed pharmaceutical companies and now they have to investigate crystal polymorphism in order to optimize the physical properties of a pharmaceutical solid before the drug development. A large number of pharmaceutical compounds show polymorphism and books like *Polymorphism in Pharmaceutical Compounds* [1] are written to disseminate the knowledge within the scientific community. Some of the important examples are cited here to show its ubiquity in this area.

Paracetamol, also known as acetaminophen, is the most widely used antipyretic (fever suppressant) and analgesic (pain killer) in the world. Though the drug seems to be simple, it has been shown to exist in two polymorphic forms. One is monoclinic Form-I ($\text{P}2_1/\text{n}$), which is marketed whereas Form-II is orthorhombic (Pbca). Similarly, Famotidine which is an excellent histamine H_2 receptor antagonist is also found to exist in two different polymorphic forms, metastable polymorph B and stable polymorph A. Piroxicam, a nonsteroidal, anti-inflammatory drug widely prescribed all over the world exists in three forms I, II and III.

Another important example is Ritonavir. It is a novel protease inhibitor for Human Immunodeficiency Virus (HIV), the causative agent of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS). This drug is marketed as Norvir. Launched in 1996 and distributed for about 18 months without trouble, its manufacturing company Abbott observed an unexpected occurrence. The final product did not show dissolution and the drug was precipitating. After considerable investigations it was revealed that this was because of a new thermodynamically more stable and less

soluble polymorph Form-II. Surprisingly, the company's attempt to formulate Form-I thereafter turned out very difficult (perhaps the exact conditions could not be reproduced) and put the company almost into a market crisis. The drug is now often quoted as an example in pharmaceutical industries to show the importance of polymorphism in this field.

The last example discussed here is of Norfloxacin. It is the widely used synthetic broad-spectrum antibacterial fluoroquinolone for the treatment of prostate and urinary tract infections. This drug exists in two anhydrous polymorphs (A and B), an amorphous form and several hydrated forms. Of the two anhydrous polymorphs, Form B is the most stable at room temperature. But the commercial sample of norfloxacin used is the Form A, which is metastable at room temperature.

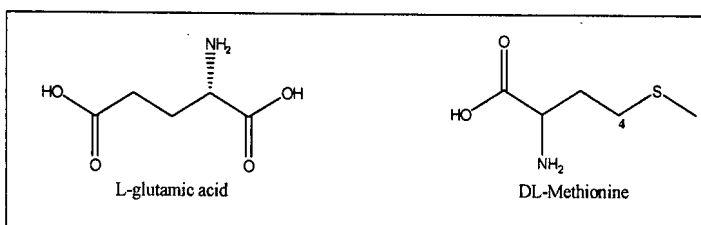
All these examples clearly show that it is highly important to make the required polymorphic form, as the other form may not show the desired effects. Usually the form that is most stable is preferred in market formulation as the metastable form may transform to other stable forms. But it is a universally accepted rule that the metastable form has higher solubility than the stable form and this form converts into the stable form as a result of spontaneous change but the reverse never happens. Thus, whenever possible, metastable forms having high solubility that can survive for years without changing to the stable form are selected for formulation. This means that, forms that have considerable activation barrier in moving from metastable state to stable state would be selected. That is, careful evaluation of both thermodynamic parameters (tendency toward formation of more stable polymorphs) and kinetic parameters (which lead to formation of metastable polymorphs) is of high importance in crystallization process of such compounds.

Polymorphism of Proteins and Other Biological Compounds

Polymorphism is not confined to the small molecule regime; large molecules like proteins can also exist in polymorphic forms. Proteins have tertiary and quaternary structures which show various interactions and because of which they have a particular structure. Proteins can crystallize in different crystal forms as they can have different conformations of peptide units. One of the classic examples is lysozyme. It is known to crystallize in six different forms that differ in water content, nature and amount of anions and difference in packing arrangements. It exists in triclinic, monoclinic, orthorhombic, trigonal, tetragonal and hexagonal forms. Another important example is hemoglobin, which is known in monoclinic, orthorhombic and tetragonal modifications. Many other protein molecules are also known to exist in different forms, like glutathione-S-transferase from rat liver (three polymorphic forms).

Not only proteins, but its monomer amino acid units also show polymorphism. As these amino

acid molecules can have different conformational preferences, they crystallize in different forms e.g., L-glutamic acid is known in two forms, α and β . Both the forms are orthorhombic



Structure 3.

($P2_12_12_1$) and crystals have distinct rhombic and needle-like morphologies.

Similarly, DL-methionine crystallizes in two forms, α and β , which differ in torsion angle about the biologically important C(4)-S bond. Even the simplest amino acid glycine has three polymorphs i.e., α , β and γ . The thermodynamically stable γ -form crystallizes in $P3_1$, whereas the less stable α -form in $P2_1/n$ space group and β -form appears in $P2_1$ space group.

From these discussions it is clear that polymorphism has affected many research/commercial avenues. As this field is growing and expanding, especially in drug and pharmaceutical fields, legal issues have also cropped up (see Box 3).

Control of Polymorphism

Sometimes an undesired polymorphic form persistently appears, (like the case of Norvir) and because of this, the commercial form may not be available causing great loss. Therefore, it becomes necessary to develop methodologies to get the commercially preferable form and prevent the appearance of the other one. Crystal engineering can provide answers to this question of control of polymorphism. It is the application of concepts of supramolecular chemistry to the solid state to engineer the molecules in a desired way. In a crystal, molecules are held together by a composite interplay of various interactions and understanding them both by experiment and theory would also provide the means to control polymorphism. In addition, by studying the polymorphic crystal structures of a compound, various additives can be selected which mimic the conformation of a given molecule. These additives can be used to control polymorphism by inhibiting the growth of undesired polymorphic forms, thus crystallizing the required one. For example, trimesic acid and transglutonic acid, which conformationally mimic β -form of glutamic acid, selectively inhibit the crystallization of the β -form and stabilize the metastable α -form of glutamic acid.

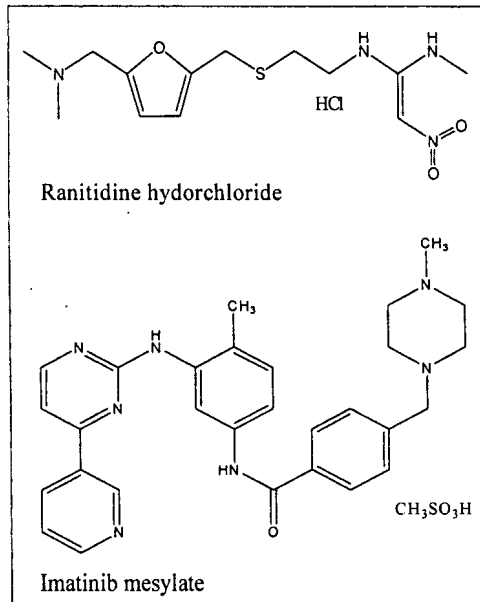
While some chemists are finding means to suppress polymorphism, to many others, the search for new polymorphs with novel properties is a fascinating though arduous task. Either way, new insights are gathered in this fascinating field and accedes with the view of McCrone who

Box 3. Legal Aspects Associated with Polymorphism

The commercial arena, especially the pharmaceutical companies, has recently faced many complex legal issues arising from polymorphism. Most of these issues are concerned with patent cases.

The most famous case is the Zantac patent case, which is concerned with the solid-state form of Glaxo's major drug, ranitidine hydrochloride, for the treatment of peptic ulcers. This is a polymorphic drug capable of adopting two crystal structures. A process resulting in the crystallization of Form I was patented in 1978; two years later a more stable crystalline Form II appeared which was also patented and which subsequently became the active ingredient for Zantac formulations. When the patent expired in 1995, other generic companies also came in this field and subsequent legal battles resulted.

The second case is of Novartis patent case, which was dealt in Madras High Court. This case is about a life-saving cancer drug 'Gleevac' containing imatinib mesylate. Gleevac offers a cure to the life threatening form of the cancer 'chronic myeloid leukemia'. Novartis invented imatinib in 1992 and patented it in 1993 in US and other countries. The company applied for a patent in India in 1998 for β -crystalline form of imatinib mesylate, which led to a legal scrutiny of Patents Act 1970.



suggested that virtually '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 energy spent in research on that compound'.

Suggested Reading

- [1] H G Brittain (Ed.), *Polymorphism in Pharmaceutical Solids*, Marcel Dekker, New York, 1999.
- [2] J Bernstein, *Organic Solid State Chemistry*, (Ed. G. R. Desiraju), Elsevier, Amsterdam, pp.471–518, 1987.
- [3] J Bernstein, R O J Davey and J O Henck, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol.38, pp.3440–3461, 1999.
- [4] J D Dunitz and J Bernstein, *Acc. Chem. Res.*, Vol.28, No.4, pp.193–200, 1995.
- [5] F H Herbstein, *Cryst. Growth Des.*, Vol.4, pp.1419–1429, 2004.
- [6] A Nangia, *Acc. Chem. Res.*, Vol.41, No.5, pp.595–604, 2008.

Address for Correspondence: P Venugopalan, Department of Chemistry, Panjab University, Chandigarh, 160014, India. Email: venugopalanp@yahoo.com

Glaxo Group Limited

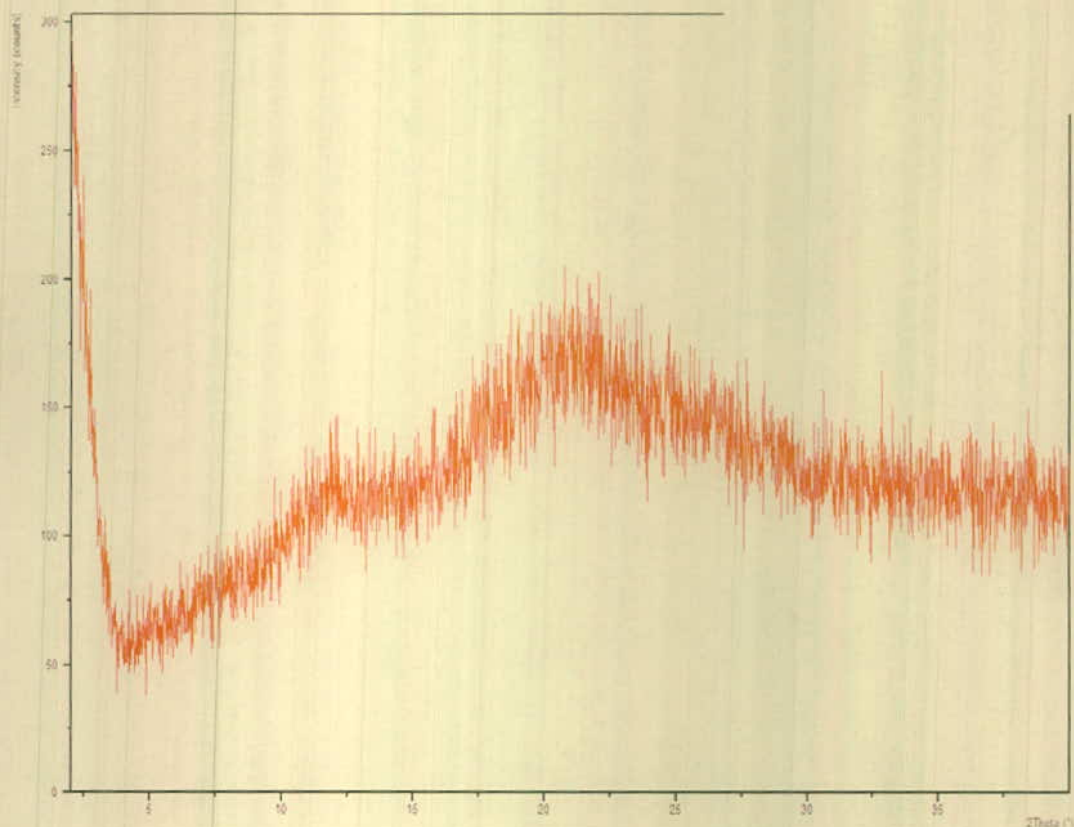
Exp. 08-083.159

20

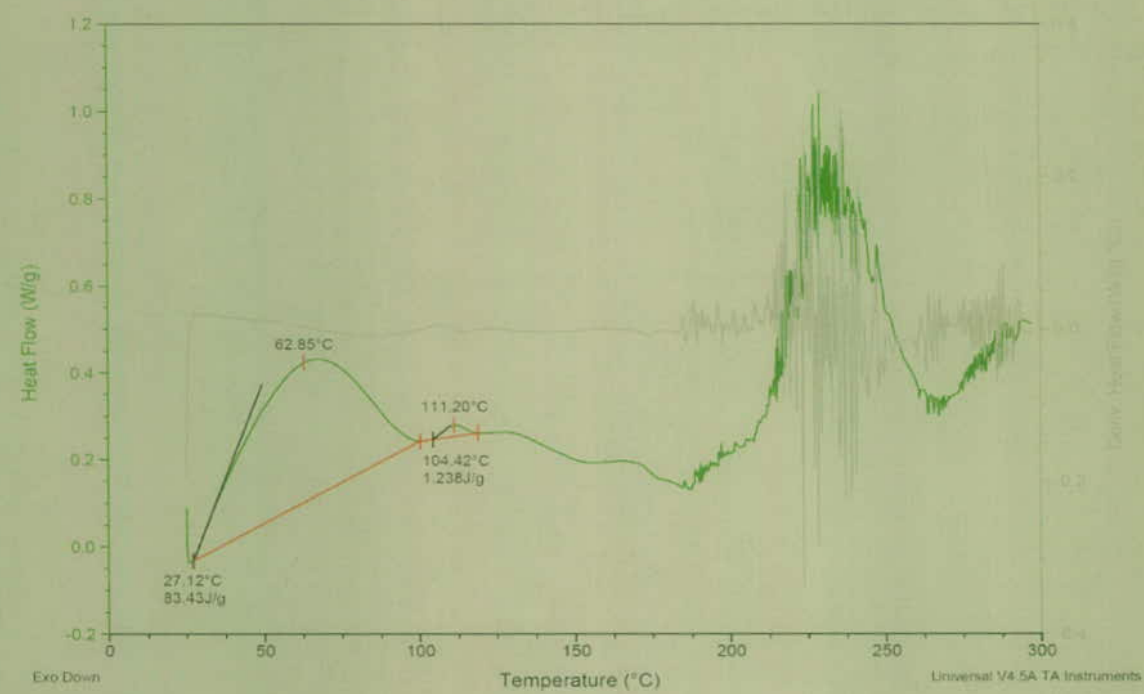
PB61841 Comparative data

Comparative Data for the ditrifluoroacetate salt of biphenyl-2-ylcarbamic acid 1-[2-(2-chloro-4-[[[(R)-2-hydroxy-2-(8-hydroxy-2-oxo-1,2-dihydroquinolin-5-yl)ethylamino]methyl]-5-methoxyphenylcarbonyl)ethyl]piperidin-4-yl ester.

XRPD



DSC



GVS (Hygroscopicity)

