

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

2020
Bogotá, D.C.,

Abogado
EMILIO FERRERO
Apoderado

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-031209- -00009-0000

Fecha: 2009-07-30 14:48:11 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 519 TRASLADOINFORME Folios: 1

ASUNTO	Radicación	03-31209
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio	8705
	Folios	171

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

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

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 45 a 60

Reivindicaciones: Folios 61 a 62	Como se radicó inicialmente
Folios 149 a 150	Nuevo capítulo modificado

Prioridad: Fecha: 2000/10/12, país: DE, número: 10050621.6

Respuesta del solicitante: Folios: 131 a 150

2. Objeto de la invención

- Título de la solicitud: Monohidrato cristalino, procedimiento para su preparación y su utilización para la preparación de un medicamento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un compuesto cristalino de Bromuro de Tiotropio estable, altamente puro y con tamaño de partícula uniforme.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina monohidratada de bromuro de tiotropio.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): A61K 31/445

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2000/10/12

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	ES 2052125	Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes, sus productos de cuaternización, así como la preparación y utilización de estos compuestos	1991/03/27
D ₂	WO 9951205	Aerosol composition	1999/10/14

4. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

1-3: Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, caracterizado por un DSC espectro IR y por una celda monoclinica única.

5: Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por la recolección del bromuro de tiotropio en agua, calentamiento de esta mezcla, adición y posterior separación de carbón activado de la mezcla y cristalización del producto de la separación por enfriamiento lento de la solución acuosa.

6-7: Medicamento caracterizado porque contiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

Dicho compuesto está afectado por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña compuestos de fórmula (I) entre los que se encuentra el bromuro de tiotropio (Ver folio: 119, ln 15-20), procedimientos para la obtención del éster escopínico de ácido di-(2-tienil) glicólico (tiotropio) y metabromuro del éster escopínico de ácido di-(2-tienil) glicólico (bromuro de tiotropio) en forma cristalina, (ver folios 153-155 ej 1-4). Se muestra en el ej 4 la obtención del bromuro de tiotropio en forma de cristales por precipitación, se filtran, se lavan con cloruro de metileno y se secan (folio 155).

D₂ que enseña una composición farmacéutica que puede ser bromuro de tiotropio (folio 152) adecuado para inhalación pulmonaria, y que sugiere también la formación de sales y solvatos (hidratos) de fármacos como tiotropio (folio 161) para optimizar la actividad y la estabilidad del medicamento.

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **menciona la presencia de bromuro de tiotropio monohidrato** con su identificación por DSC, IR y DRx, pero esta diferencia no parece conceder un efecto técnico inesperado.

No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que D1 menciona en sus ejemplos 1-4 que el tiotropio existe en formas cristalinas, por lo cual no existe algún efecto en cuanto a estabilidad ya que con el conocimiento previo de la posibilidad de la formación de estructuras cristalinas a partir de su estado amorfo – como se enseña en D1 – resulta obvio buscar nuevos estados con configuraciones espaciales más estables.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como proporcionar **un compuesto cristalino de bromuro de tiotropio alternativo a los previamente conocidos**.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₂ también sugería previamente la presencia de solvatos y sales del activo tiotropio en formas farmacéuticas para inhalación con tamaños como los presentados por la solicitud (ver tablas folios 137-140 respuesta del solicitante), por lo tanto haría una combinación de este documento y la forma cristalina enseñada por D1 llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

El procedimiento (reivindicación 5) se diferencia con D1 en que el cristal obtenido se recoge en agua y se adiciona y se separa el carbón activado de la mezcla, recristalizando por enfriamiento.

No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que D1 sugiere el uso de carbón activado y recristalización (ver ej 3 folio 153: la forma cristalina se purifica con carbón activo y recristaliza en un solvente); adicionalmente no hay evidencia de que el procedimiento tenga alguna ventaja sobre el estado de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como proporcionar **un procedimiento de obtención de bromuro de tiotropio alternativo a lo previamente conocido**.

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de procedimientos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₁ sugiere que la molécula de tiotropio por su estructura puede llevar a formas cristalinas y D₂ sugería previamente enseña que se pueden obtener solvatos del compuesto, por lo tanto es claro que el fundamento técnico de las reivindicaciones de procedimiento se deriva de los conocimientos sobre los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización o precipitación constituyen una herramienta para la obtención de moléculas de alta pureza.

Tampoco serían inventivos los medicamentos (reivindicaciones 6-7) pues el compuesto no lo es.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

6. Conclusión:

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

N°	Documento N°	Reivindicaciones afectadas	Requisito que afecta
D ₁	ES 2052125	1-7	NIVEL INVENTIVO
D ₂	WO 9951205	1-7	NIVEL INVENTIVO

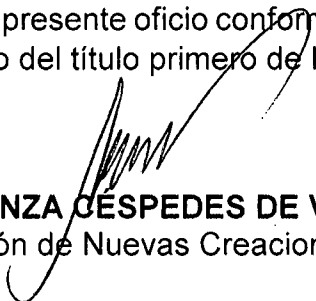
7. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que el objeto de la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina estable del compuesto bromuro de tiotropio que cumpla con los estrictos requisitos a los que están sujetas las sustancias activas. Así, como la modificación cristalina del bromuro de tiotropio monohidrato de la presente invención cumple con aquellos requisitos, se puede afirmar que la invención cumple con su objetivo (folio 135).
- Se aclara al solicitante que si bien la solicitud proporciona una forma cristalina estable, esta característica es uno de los muchos requisitos estrictos que debe cumplir una cualquier sustancia activa de uso comercial. Si bien es cierto que a la luz de los resultados de los experimentos mostrados en la respuesta del solicitante, se reconoce que los compuestos reivindicados son estables a los tamaños de partícula estudiados, también es cierto que ya se conocían formulaciones para inhalación estables que contienen bromuro de tiotropio en forma de solvatos, con tamaños de 0.05 µm como en D2; y que el hecho de encontrar formas cristalinas en D1 es una motivación suficiente para que el experto medio en la materia obtenga otras formas cristalinas más estables, con el conocimiento que las formas cristalinas son incluso más estables que las formas amorfas de un mismo compuesto. Por lo tanto, se considera una labor rutinaria buscar formas cristalinas cada vez más estables con los procedimientos conocidos, más aún cuando existen precedentes de la formación de las mismas en la molécula de bromuro de tiotropio como en D1.
- Argumenta el solicitante que en las modificaciones realizadas no podría derivarse de manera obvia y evidente lo reivindicado por un técnico medio ya que son el resultado de un proceso de experimentación y análisis que permitió obtener un compuesto con una estructura de cristal diferente y con parámetros diferentes que le otorgan al mismo propiedades sorprendentes. Por lo tanto la invención sí tendría nivel inventivo a la luz de D1. (folio 140)
- Se aclara al solicitante que según el análisis del nivel inventivo de la solicitud tanto las modificaciones reivindicadas como el método de obtención, se encontraban sugeridas al combinar las enseñanzas de las anterioridades.
- Menciona el solicitante que a partir de D1, la persona versada en la materia no asumiría siquiera que podría haber la necesidad de buscar nuevas modificaciones del bromuro de tiotropio y menos podría concluir que la forma allí divulgada tendría algunas desventajas fisicoquímicas que podrían ser superadas por medio de una diferente modificación cristalina.

- Se aclara al solicitante que aún cuando D1 no exprese la necesidad de buscar nuevas modificaciones del bromuro de tiotropio, motivado por la presencia de desventajas fisicoquímicas, es una práctica común para el experto medio en la materia la búsqueda de formas cristalinas alternativas a las existentes para un compuesto químico dado, partiendo incluso de una forma cristalina conocida, sin que la modificación realizada a la misma se aparte o supere los principios generales y usuales de manejo experimental en la obtención de formas cristalinas.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de 60 días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

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


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de División de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista, de fecha
31 JUL. 2009.

CONCEPTO TÉCNICO No. 817	EXAMINADOR TÉCNICO Código No. 202087
------------------------------------	--

irreversible aggregation of the particulate medicament occurring. Secondly, neither HFA-134a nor HFA-227 is a liquid at an acceptable temperature so that bulk homogenisation with particulate material prior to filling into individual pressured containers is only possible if carried out under pressure.

5

A number of proposals have been made in an attempt to employ hydrofluoroalkanes as the propellant in pressurised metered dose inhalers for example a patent specification (WO 92/06675) in the name of Minnesota Mining and Manufacturing Company suggests the use of non-volatile co-solvents to modify the solvent characteristics of the hydrofluoroalkane propellant and thereby increase the solubility and hence permit the use of the surfactants traditionally employed in CFC based metered dose inhalers. The presence of the co-solvent however may result in less desirable aerosol properties. Moreover the alcohol non-volatile co-solvents suggested can impart an unpleasant sharp taste.

15

Patent specifications (WO 91/11173 and WO 92/00061) in the name of Fisons suggest the use of alternative surfactants which are sufficiently soluble in HFA-134a and HFA-227. The surfactants proposed however may present toxicity problems in use. Extensive and expensive toxicity studies are therefore required before the pharmaceutical regulatory authorities will permit their inclusion in a product intended for human use.

Glaxo Group Limited in WO 96/19968 suggests a pharmaceutical aerosol formulation which comprises particulate medicament, at least one sugar and a fluorocarbon or hydrogen containing chlorofluorocarbon propellant. The particle size of the sugars used in the formulations are said to be selected using conventional techniques such as milling or micronisation. The suspension stability of the aerosol formulations is said to be particularly impressive.

Other proposals to provide a metered dosed inhaler employing hydrofluoroalkane are found in patent specification no. WO 92/08477 in the name of Glaxo Group Limited and patent specification no. EP 372777 in the name of Riker Laboratories, Inc.

A need therefore exists to provide an aerosol composition suitable for use in for example, an inhaler, comprising a suspension of particulate matter in a propellant, which composition has good dispersion characteristics, a reduced tendency to aggregate and can in use be effectively aerosolised with good valve performance.

5

It is an object of the present invention to provide an aerosol composition including a particulate material suitable for use in for example an inhaler which composition exhibits both a reduced tendency for the particulate material to aggregate undesirably and ready and homogeneous dispersion of the particulate material, and permits acceptable delivery of the particulate material.

10

It is a further object of the present invention to provide an additive comprising a particulate material for use in the preparation of such an aerosol composition.

15 It is a further object of the present invention to provide a container, such as an inhaler, containing such a composition.

It is a further object of the present invention to provide a container, such as metered dose inhaler incorporating a valve dispensing mechanism, containing such a composition, the composition ensuring both good suspension properties and good valve performance over the life of the container.

20

Further objects of the present invention include a method of preparing a container containing such a composition and a method of administering the composition.

25

According to a first aspect of the present invention there is provided an aerosol composition comprising a propellant and contained therein a first particulate material comprising particles having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μm and a second particulate material comprising particles having a median volume diameter within the range 15 to 200 μm .

30

The propellant is in liquid form during storage of the composition and evaporates in use.

The inclusion of a second particulate material having a median volume diameter in the range 15 to 200 μm in combination with the first particulate material having a median aerodynamic diameter in the range 0.05 to 11 μm has unexpectedly been found to enhance dispersion and to reduce particulate aggregation, leading to a reduced risk of irreversible aggregation, whilst still permitting good aerosol performance of the suspension in use. The result is unexpected as *prima facie* the inclusion of extra insoluble solids had been considered to be inappropriate leading to less desirable aerosol characteristics and poor valve performance due for example to blocking. The present invention can thus permit the delivery of particulate material at a known and consistent concentration.

Although we do not wish to be bound by any theory we believe that the presence of the second particulate material having a median volume diameter in the range 15 to 200 μm reduces the risk of irreversible aggregation of the first particulate material as the larger particles are unable to pack sufficiently close together to permit packing of particles in the primary energy minimum. By "irreversible aggregation" we mean aggregation of particles which cannot be dispersed by hand held shaking.

Within the aerosol composition the first and second particulate materials are believed to be present as either a simple admixture or with some or all of the smaller first particulate material particles interacting with the larger particles of the second particulate material. The presence of the second particulate material can thus help to prevent non-specific adsorption of the first particulate material to the inside surface of a container containing the aerosol composition and to break up any aggregates of the first particulate material that may form.

The presence of the second particulate material in the propellant can lead to flocculation i.e. loose association of the suspended particles into a fluffy floc. Flocculation differs from irreversible aggregation in that it occurs in the secondary energy minimum and is dispersible by hand held shaking. Flocculation of the second particulate material can occur in the propellant either in the absence or in the presence of the first particulate material. Where flocculation occurs in the absence of the first particulate material, the equivalent composition containing additionally the first particulate material can

- (a) forming a mixture of a first particulate material comprising particles having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μm and a second particulate material having a median volume diameter within the range 15 to 200 μm ;
- 5 (b) dispensing measured portions of respectively said mixture and a propellant into a container; and
- (c) sealing the container.
- 10 Alternatively all of the ingredients can be admixed prior to dispensing into individual containers.

Suitably the container is pressurised and includes an outlet valve, preferably a metered dose dispensing valve.

15

- The mixture of the first particulate material and the second particulate material permits ready dosing of the mixture into the container due to improved flow characteristics compared to the first particulate material in the absence of the second particulate material. Suitably the mixture is dosed into the container before the propellant. The
- 20 enhanced dispersion characteristics of the mixture in the added propellant permits the omission of the step of providing a homogeneous suspension prior to dispensing into a container. In keeping with conventional procedures for preparing an aerosol the container can be sealed following the dosing of the mixture into the container, with the propellant being subsequently dosed into the container through for example an outlet
- 25 valve forming a part of a seal.

According to another aspect of the present invention there is provided a mixture of a first particulate material having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μm and a second particulate material having a median volume diameter within the

30 range 15 to 200 μm .

According to another aspect of the present invention there is provided a use of a particulate material, for example lactose, having a median volume diameter lying in the

pulmonary administration. The second particulate material selected should preferably be relatively inexpensive and readily available.

Suitable substances for use as the second particulate material in at least an inhaler may
5 be selected from carbohydrates such as sugars, mono-, di-, tri-, oligo- and poly-saccharides and their reduced forms such as sorbitol; from amino acids, di-, tri-, oligo- and poly-peptides and proteins; and from physiologically acceptable derivatives, forms, salts and solvates thereof; and from mixtures thereof. Preferably the second particulate
10 material is selected from lactose, glucose and leucine and mixtures thereof. The material can be in any appropriate form, for example lactose can be α -lactose, β -lactose, anhydrous lactose, amorphous or any form of lactose or any mixture thereof. Leucine and spray dried lactose are especially preferred where valve performance may be of importance as they are each relatively soft. Spray dried lactose additionally is substantially spheroidal and may be preferred where valve performance is of
15 importance.

Where the first particulate material is a particulate medicament suitable for oral or nasal inhalation and the aerosol composition is intended for use as an inhaler, examples of suitable particulate medicaments for use in the treatment and prevention of asthma and
20 other conditions associated with reversible airways obstruction include either alone or in any combination:

- (i) salbutamol, salbutamol sulphate, mixtures thereof and physiologically acceptable salts and solvates thereof,
25
- (ii) terbutaline, terbutaline sulphate, mixtures thereof and physiologically acceptable salts and solvates thereof,
- (iii) beclomethasone dipropionate and physiologically acceptable solvates thereof,
30
- (iv) budesonide and physiologically acceptable solvates thereof,
- (v) triamcinolone acetonide and physiologically acceptable solvates thereof,

- (vi) ipratropium bromide and physiologically acceptable salts and solvates thereof,
and
(vii) corticosteroid or bronchodilator.

5

Other examples of particle medicaments suitable for oral or nasal inhalation by means of the present aerosol composition include:

- (viii) peptides, proteins, nucleic acids and derivatives thereof for use in the treatment
10 and prevention of disease states,

- (ix) insulin, calcitonin, growth hormone, luteinising hormone release hormone (LHRH), leuprolide, oxytocin and physiologically acceptable salts and solvates thereof for use in the treatment and prevention of disease states including diabetes,

15 and

- (x) any pharmacologically active particulate medicament having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μ m administered in the form of an aerosol.

- 20 Further examples of appropriate medicaments may additionally be selected from, for example, analgesics, e.g., codeine, dihydromorphine, ergotamine, fentanyl or morphine; anginal preparations, e.g., diltiazem; antiallergics, e.g., cromoglycate, ketotifen or nedocromil; anti-infectives e.g., cephalosporins, penicillins, streptomycin, sulphonamides, tetracyclines and pentamidine; antihistamines, e.g., methapyrilene; anti-
25 inflammatories, e.g., beclomethasone dipropionate, fluticasone propionate, flunisolide, budesonide, rofleponide, mometasone furoate or triamcinolone acetate; antitussives, e.g., noscapine; bronchodilators, e.g., albuterol, salmeterol, ephedrine, adrenaline, fenoterol, formoterol, isoprenaline, metaproterenol, phenylephrine, phenylpropanolamine, pirbuterol, reproterol, rimeterol, terbutaline, isoetharine,
30 tulobuterol. or (-)-4-amino-3,5-dichloro- α [[[6-[2-(2-pyridinyl)ethoxy] hexyl]methyl] benzenemethanol; diuretics, e.g., amiloride; anticholinergics, e.g., ipratropium, tiotropium, atropine or oxitropium; hormones, e.g., cortisone, hydrocortisone or prednisolone; xanthines, e.g., aminophylline, choline theophyllinate, lysine

15

theophyllinate or theophylline; therapeutic proteins and peptides, e.g., insulin or glucagon. It will be clear to a person skilled in the art that, where appropriate, the medicaments may be used in the form of salts, (e.g., as alkali metal or amine salts or as acid addition salts) or as esters (e.g., lower alkyl esters) or as solvates (e.g., hydrates) to
5 optimise the activity and/or stability of the medicament.

Preferred medicaments are selected from albuterol, salmeterol, fluticasone propionate and beclometasone dipropionate and salts or solvates thereof, e.g., the sulphate of albuterol and the xinafoate of salmeterol.

10

Medicaments can also be delivered in combinations. Preferred formulations containing combinations of active ingredients contain salbutamol (e.g., as the free base or the sulphate salt) or salmeterol (e.g., as the xinafoate salt) in combination with an anti-inflammatory steroid such as a beclomethasone ester (e.g., the dipropionate) or a
15 fluticasone ester (e.g., the propionate).

The dosage requirements for any one medicament will be those conventionally employed in inhalers. For example where the first particulate material is salbutamol for use in relation to asthma the inhaler is employed as required, usually 1 or 2 actuations
20 (i.e. puffs) between 0 and 4 times per day, with a single metered dose comprising 100 micrograms of salbutamol in a volume of metered liquid propellant between 20 and 150 μ l.

The propellant is preferably selected from chlorofluorocarbons, from
25 hydrofluorocarbons and from mixtures thereof. When the propellant is a chlorofluorocarbon such as CFC-11, CFC-12, CFC-114 the present invention can provide a suspension that obviates the need for the addition of unpalatable, or possibly even mildly toxic, surfactant. Alternatively the propellant can comprise hydrofluoroalkane such as 1,1,1,2-tetrafluoroethane (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-
30 heptafluoropropane (HFA-227) and mixtures thereof. The combination of the first particulate material with the second particulate material both reduces the risk of the first particulate material aggregating undesirably and enhances the dispersement of the particulate medicament in the propellant. In manufacturing individual units of the

CLAIMS

1. Aerosol composition comprising a propellant and contained therein a first particulate material comprising particles having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μm and a second particulate material comprising particles having a median volume diameter within the range 15 to 200 μm .
2. Composition according to claim 1 wherein the second particulate material has a median volume diameter within the range 20 to 125 μm , preferably within the range 25 to 125 μm , more preferably within the range of 38 to 125 μm , even more preferably within the range 45 to 125 μm and even more preferably within the range of 63 to 125 μm .
3. Composition according to any one of the preceding claims wherein the weight ratio of first particulate material to second particulate material in the composition lies in the range 1:0.1 to 1:500.
4. Composition according to claim 3 wherein the weight ratio of first particulate material to second particulate material in the composition lies in the range 1:10 to 1:100, preferably in the range 1:25 to 1:67.
5. Composition according to claim 1 wherein the first particulate material has a median aerodynamic diameter within the range 1 to 10 μm , preferably within the range 1 to 5 μm .
6. Composition according to any one of the preceding claims wherein the second particulate material has a Mohs hardness value of less than 6.5, preferably less than 5, even more preferably less than 4 and even more preferably less than 3.
7. Composition according to any one of the preceding claims wherein the second particulate material has a Carr Index value:

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

Radicación No. 03-31209

Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/445

Concepto Técnico No. 582

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

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

1. Documentos estudiados

Descripción: Folios: 45 a 60
 Reivindicaciones: Folios 61 a 62 como se radicó inicialmente
 Folios 149 a 150 Nuevo capítulo modificado
 Rta. del Solicitante: Folios: 131 a 150 y 172 a 208
 Prioridad: Fecha: 2000/10/12, país: DE, número: 10050621.6

2. Objeto de la invención

Título de la solicitud: Monohidrato cristalino, procedimiento para su preparación y su utilización para la preparación de un medicamento.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de un compuesto cristalino de Bromuro de Tiotropio estable, altamente puro y con tamaño de partícula uniforme.

Para solucionar este problema técnico la solicitud en estudio proporciona una forma cristalina monohidratada de bromuro de tiotropio.

Clasificación Internacional de Patentes (IPC.): **A61K 31/445**

3. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha que se ha tenido en cuenta para determinar el Estado de la Técnica es:

Fecha de presentación de la solicitud prioritaria 2000/10/12

Teniendo en cuenta la fecha indicada se realizó la búsqueda en el estado de la técnica de documentos relacionados con la solicitud encontrándose los siguientes documentos más relevantes:

Nº	Documento	Título	Fecha de publicación*
D ₁	ES 2052125	Nuevos ésteres de ácidos tienilcarboxílicos de aminoalcoholes, sus productos de cuaternización, así como la preparación y utilización de estos compuestos	1991/03/27
D ₂	WO 9951205	Aerosol composition	1999/10/14

4. Respuesta a los argumentos del solicitante:

- Dice el solicitante que *“me permito poner de presente las tablas de resultados comparativos 2 y 4 de mi memorial de respuesta al oficio no. 12063 de 2007 que enseñan los valores característicos X_{10} , X_{50} , X_{90} , y $Q_{(1, 1)}$, $Q_{(2,2)}$ y $Q_{(3,1)}$ para muestras según la invención (1,2,3) y para muestras de bromuro de tiotropio según D1 (A, B, C) ambos grupos de muestras sometidos a pruebas de estabilidad bajo severas condiciones climáticas (40°C a un H.R. del 75% por 3 días)... Al comparar los promedios de cada valor característico se observa que el valor promedio de tamaño de partícula (en μm) es siempre menor para el producto reivindicado en la presente invención; así mismo, se observa que el porcentaje de partículas menores a 1.1, 2.2 y 3.1 μm es siempre mayor para el bromuro de tiotropio monohidrato según la invención examinada. Estos resultados no solo quieren decir que el producto cumple con su objetivo de proporcionar una forma cristalina estable (ante condiciones ambientales moderadas o rigurosas), tal como lo reconoce en forma acertada el señor Examinador en el numeral 7 del oficio 8705, sino que el producto como es definido en la cláusula 1 ofrece una clara mejoría respecto del tamaño de sus partículas y de la reproducibilidad de sus características físicas en el medicamento final. Para una persona versada en la materia sería incuestionable que un fármaco a ser administrado por vía inhalativa es técnicamente mas apreciado cuando las submicropartículas no se agregan formando clusters de mayor tamaño en condiciones de humedad, efecto indeseable que es significativamente apreciable en el producto conocido en el estado del arte, conforme a los resultados de la tabla 3 (respuesta del solicitante) y de la tabla 4 antes señalada.”*

Si bien queda demostrado mediante las tablas comparativas suministradas por el solicitante, que el valor promedio de tamaño de partícula es siempre menor para el producto reivindicado, lo cual conllevará a conferir efectos ventajosos al producto final, se aclara que tal como el mismo solicitante lo reconoce, es bien sabido por un experto medio en la materia que un fármaco a ser administrado por vía inhalativa es técnicamente mas apreciado cuando las submicropartículas no se agregan formando clusters de mayor tamaño en condiciones de humedad. Por lo tanto al conocer con antelación adicionalmente que un compuesto específico tiene la propiedad del polimorfismo, resulta ser una tarea trivial o rutinaria de laboratorio para el experto medio proceder a buscar tamaños de partícula y formas que confieran mayor estabilidad a una molécula más aún cuando se sabe que tiende a ser administrada por vía inhalativa.

- Dice el solicitante que *“evidentemente la única manera de reconocer el efecto técnico mejorado es analizando los promedios revelados en resultados comparativos de las tablas 2 y 4 como se explico anteriormente.*

Precisamente por cuanto dichos ejemplos 1-4 no mencionan, enseñan o siquiera sugieren algo acerca del tamaño de los cristales o de su estabilidad. Así las cosas, resulta claro que el señor Examinador habiendo pasado por alto los resultados comparativos de las tablas 1-4 presentadas con motivo del requerimiento anterior, y habiendo comparado equivocadamente con lo revelado en los ejemplos 1 a 4 de D1, no ha podido identificar el salto cualitativo en la regla técnica que aporta la invención de mi Representada. Las mejorías anteriormente mencionadas han sido tan claras y notables para las oficinas de patentes de Europa, Japón, Estados Unidos, Argentina, Chile y Peru que las respectivas patentes de invención han sido otorgadas... es así como el problema técnico objetivo se debe definir en cómo proporcionar un compuesto cristalino de bromuro de tiotropio monohidrato MEJORADO frente a los cristales de bromuro de tiotropio previamente conocidos

Se aclara al solicitante que se evidencian los resultados en cuanto a estabilidad mediante los resultados comparativos que ha anexado, pero es claro que D1 sugiere la posibilidad de la formación de estructuras cristalinas a partir de su estado amorfo, por lo tanto como se menciona mas arriba, resulta obvio buscar nuevos estados con configuraciones espaciales más estables.

- Dice el solicitante que “es preciso aclarar que D1 no enseña bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado por un máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min. En segundo lugar, es desacertado asegurar que D2 enseña solvatos de sales de adición (por no hablar del monohidrato de bromuro de tiotropio) con tamaños como los presentados por la solicitud o las tablas 1 a 4 (estrictamente inferiores a $5\text{ }\mu\text{m}$) presentadas con motivo del último requerimiento. De hecho, D2 revela que el fundamento técnico con el cual se inhibe la agregación irreversible de partículas es mediante la inclusión de un segundo material particulado que tiene un diámetro volumétrico medio en el rango 15 a $200\text{ }\mu\text{m}$ en combinación con el primer material particulado con un diámetro aerodinámico en el rango 0.05 a $11\text{ }\mu\text{m}$. además D2 señala específicamente que la inhibición de la indeseable agregación irreversible de las partículas de sustancia activa obedece a que, dadas las diferencias en tamaño (0.05 a $11\text{ }\mu\text{m}$ vs. 15 a $200\text{ }\mu\text{m}$) a las partículas más grandes se les dificulta empaquetarse lo suficientemente cerca para permitir empaquetamiento de partículas en la mínima energía primaria. Inicialmente, respecto de D2 es preciso anotar que los tamaños de partícula superiores a $5\text{ }\mu\text{m}$ son simplemente inaceptables para administración de la sustancia activa bromuro de tiotropio monohidrato por inhalación como bien se ha mencionado en repetidas ocasiones y tal como lo reconocería una persona versada en el arte. Adicionalmente, para experto medio sería irrefutable que el hecho de tener que fabricar suspensiones bidispersas (es decir con partículas de dos tamaños significativamente diferentes) para lograr la estabilidad deseada, a escala industrial implicaría esfuerzos y costos adicionales. De acuerdo con el espíritu de la presente invención no se requiere nada mas allá de la naturaleza fisicoquímica del bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado por un máximo endotérmico a $230^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min, para lograr que dicha sustancia micronizada permanezca estable por largo tiempo incluso bajo condiciones de humedad y temperatura adversas”

Se aclara al solicitante que se ha reconocido en el examen de patentabilidad que el tiotropio reivindicado es diferente del tiotropio del estado del arte por cuanto

muestra identificación por DSC, IR y DRx diferentes, sin embargo no hay despliegue inventivo ya que a partir del estado del arte podía verificarse previamente que el principio activo en cuestión presentaba la posibilidad de manifestarse en ordenamientos cristalinos diversos y que además, si bien no mostraban exactamente los valores de tamaño de partícula, sí se evidenció que había variabilidad en dicho sentido, por lo cual resulta obvio para el experto medio llegar a los cristales reivindicados con tamaño de partícula menor, mediante los conocimientos que se le proporcionaron en el estado de la técnica.

- Dice el solicitante que *“si en efecto se combinaran D1 con D2, inevitablemente se llegaría a una composición líquida para aerosol que comprende partículas de dos diámetros diferentes (una de ellas considerablemente mayores a 5 µm), la cual no contiene bromuro de tiotropio monohidrato caracterizado por un máximo endotérmico a 230°C ± 5°C el cual aparece en el análisis térmico mediante DSC, con una tasa de calentamiento de 10 K/min, sino posiblemente y en el mejor de los casos con otras formas cristalinas o amorfas menos deseables y favorables desde el punto de vista técnico. Por lo anterior no puede decirse que D2 sea una anterioridad válida y relevante para ser combinada con el estado del arte más cercano (D1) pues D2 pertenece a un campo tecnológico diferente, específicamente al de composiciones para aerosol que comprenden suspensiones de sustancias activas con dos tamaños de partícula diferentes en un propelente líquido, mientras que en el presente caso se trata de medicamentos que son polvos para inhalación (ver la reivindicación 7 en trámite).*

Se aclara al solicitante que no viene al caso argumentar que teniendo en cuenta D2 el experto medio en la materia llegará a un aerosol, puesto que lo que se pretende proteger en la presente solicitud, no es una forma farmacéutica específica sino un bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por DSC, máximo endotérmico y tasa de calentamiento, la forma como se cristaliza y un medicamento generalizado que lo contenga. Por lo tanto un experto medio en la materia, tomaría como base los conocimientos que proporciona el estado del arte en cuanto a variación de tamaños de cristales, posibilidad de formación de solvatos y sales para lograr conseguir cristales diferentes a los previamente conocidos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

- Dice el solicitante que *“me permito llamar la atención de ese Despacho sobre la siguiente cita del doctor JOSE ANTONIO HENAO MARTINEZ: “es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales no son predecibles, ni son conocidas, ni se tiene en una forma preestablecida”. Así mismo el Consejo de Estado en su fallo del 13 de Agosto de 2009, ha considerado como prueba de la existencia de nivel inventivo para la forma III de atorvastatina que “por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respecto a ese comportamiento particular.” A este mismo respecto se refieren Dunitz y Bernstein en su artículo “Disappearing Polymorphs” cuando afirman que: “when a compound exhibits polymorphism – the existence of more than one*

crystal structure – it may be important to obtain a particular polymorph under controlled and reproducible conditions. However, this is not always easy to achieve. Tales of difficulties in obtaining crystals of a particular known form or in reproducing results from another laboratory (or even one's own) abound". McCrone por su parte ha incluso sugerido que todo compuesto tiene diferentes formas polimórficas. Todo lo anterior conduce a pensar que si bien pueden llegar eventualmente a existir formas polimórficas de cualquier compuesto – por ejemplo de bromuro de tiotropio monohidrato – ello no quiere decir que el desarrollo de uno en particular (con unas características favorables específicas) sea una tarea trivial. Sino por el contrario que requieren de inmensos esfuerzos por parte del inventor para obtener por primera vez dicha nueva forma cristalina, que además debe satisfacer unos estrictos criterios para ser aceptable como compuesto activo en un medicamento.

Se recuerda al solicitante que cuando el experto medio en la materia conoce con antelación que un determinado compuesto tiene la propiedad de generar polimorfismo de forma obvia llegara a reproducir cristales nuevos de dicho compuesto realizando variables al proceso tales como temperatura, velocidad de cristalización, solventes o la presión, como se explicó en el primer estudio de fondo (folio 129). Por lo tanto ni estos procesos ni los polimorfos logrados de esta forma tienen mérito inventivo.

De otro lado el Consejo de estado citado como prueba para este caso, corresponde tanto a un caso como a un principio activo diferente que no corresponde al presente ni obliga a tomar una determinación similar al respecto.

5. Análisis de patentabilidad (artículo 14 D486)

Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica:

1-3: Bromuro de tiotropio monohidrato cristalino, caracterizado por un DSC espectro IR y por una celda monoclinica única.

4-5: Procedimiento para la preparación de bromuro de tiotropio monohidrato cristalino caracterizado por la recolección del bromuro de tiotropio en agua, calentamiento de esta mezcla, adición y posterior separación de carbón activado de la mezcla y cristalización del producto de la separación por enfriamiento lento de la solución acuosa.

6-7: Medicamento caracterizado porque contiene bromuro de tiotropio monohidrato cristalino.

Dicho cristal está afectado por los siguientes documentos del Estado de la Técnica:

D₁ que enseña compuestos de fórmula (I) entre los que se encuentra el bromuro de tiotropio (Ver folio: 119, ln 15-20), procedimientos para la obtención del éster escopínico de ácido di-(2-tienil) glicólico (tiotropio) y metabromuro del éster escopínico de ácido di-(2-tienil) glicólico (bromuro de tiotropio) en forma cristalina, (ver folios 153-155 ej 1-4). Se muestra en el ej 4 la obtención del bromuro de tiotropio en forma de cristales por precipitación, se filtran, se lavan con cloruro de metileno y se secan (folio 155).

D₂ que enseña una composición farmacéutica que puede ser bromuro de tiotropio (folio 152) adecuado para inhalación pulmonaria, y que sugiere también la formación de sales y solvatos (hidratos) de fármacos como tiotropio (folio 161) para optimizar la actividad y la estabilidad del medicamento.

La única **diferencia con D₁** es que esta solicitud **Menciona la presencia de bromuro de tiotropio monohidrato** caracterizado por DSC, IR y DRx.

El efecto técnico logrado por esta diferencia es mayor estabilidad para el bromuro de tiotropio.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en *cómo proporcionar mas estabilidad para los cristales de bromuro de tiotropio previamente conocidos.*

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de compuestos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₂ también sugería previamente la presencia de solvatos y sales del activo tiotropio en formas farmacéuticas para inhalación con variabilidad de tamaños (ver tablas folios 137-140 respuesta del solicitante). En consecuencia, tomaría como base los conocimientos que ambos documentos que enseñan variación de tamaños de cristales, posibilidad de formación de solvatos y sales para lograr conseguir cristales diferentes a los previamente conocidos llegando de tal manera a la propuesta de la presente solicitud.

El procedimiento (reivindicación 5) se diferencia con D₁ en que el cristal obtenido se recoge en agua y se adiciona y se separa el carbón activado de la mezcla, recristalizando por enfriamiento.

No puede determinarse un efecto técnico que logre la diferencia con la anterioridad encontrada ya que D₁ sugiere el uso de carbón activado y recristalización (ver ej 3 folio 153: la forma cristalina se purifica con carbón activo y recristaliza en un solvente); adicionalmente no hay evidencia de que el procedimiento tenga alguna ventaja sobre el estado de la técnica.

El Problema Técnico Objetivo se puede definir en como proporcionar un **procedimiento de obtención de bromuro de tiotropio alternativo a lo previamente conocido.**

Por consiguiente resultaría obvio el diseño de este tipo de procedimientos para un experto medio en la materia que conozca el estado de la técnica ya que D₁ sugiere que la molécula de tiotropio por su estructura puede llevar a formas cristalinas y D₂ sugería previamente enseña que se pueden obtener solvatos del compuesto, por lo tanto es claro que el fundamento técnico de las reivindicaciones de procedimiento se deriva de los conocimientos sobre los procesos de síntesis orgánica, dentro de los cuales las operaciones de cristalización o precipitación constituyen una herramienta para la obtención de moléculas de alta pureza.

Tampoco serían inventivos los medicamentos (reivindicaciones 6-7) pues el compuesto no lo es.

En conclusión, no se considera que la presente solicitud merezca reconocimiento de nivel inventivo.

6. Conclusión:

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Negar** las reivindicaciones: 1 a 7 (folios: 149 a 150)

Bogotá, D.C.,

CONCEPTO TECNICO No. 582	EXAMINADOR TECNICO Código No. 202087
---	--

Disappearing Polymorphs

JACK D. DUNITZ*[†] AND JOEL BERNSTEIN*[‡]

Organic Chemistry Laboratory, Swiss Federal Institute of Technology, ETH-Zentrum, CH 8092 Zurich, Switzerland,
and Department of Chemistry, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, Israel 84965

Received November 1, 1994

Introduction

When a compound exhibits polymorphism—the existence of more than one crystal structure—it may be important to obtain a particular polymorph under controlled and reproducible conditions. However, this is not always easy to achieve. Tales of difficulties in obtaining crystals of a particular known form or in reproducing results from another laboratory (or even from one's own!) abound. Indeed, there are cases where it was difficult to obtain a given polymorphic form even though this had previously been obtained routinely over long time periods. Several monographs contain explicit or passing references to these problems,¹ but much of this lore has gone undocumented, especially in the last 30 years or so. In this Account we present and discuss old and new examples.

Crystallization is a process taken for granted by most practicing chemists; the majority of the techniques were developed long ago and are described in all standard laboratory textbooks. It is the standard method for purifying solid compounds, and chemists generally believe that they can control the process, at least when it yields the desired product. What is disturbing about the phenomenon of disappearing or elusive polymorphs is the apparent loss of control over the process: we did the experiment last week and got this result, and now we cannot repeat it! This kind of statement can lead to raised eyebrows or even to outspoken expressions of disbelief. We have ourselves experienced the frustration of not being able to reproduce an experimental result that was undoubtedly obtained earlier.

Crystallization: Nucleation and Growth

The process of crystallization of a compound from solution or from the melt is poorly understood. At least two stages must be distinguished: the formation of a critical nucleus and its subsequent growth. The first step is decisive in that it can be regarded as being associated with a free energy of activation and is therefore rate limiting. Under suitable conditions, that step may be delayed almost indefinitely. For

instance, Faraday² observed that molten sulfur in a flask cooled to room temperature did not entirely solidify. When a drop of the fluid material was touched, it immediately crystallized; untouched, some drops were retained for a week in the fluid state. Faraday noted that this supercooled state of sulfur is analogous to that of water cooled below its freezing point, although the temperature difference is much greater (the freezing point of sulfur is 119 °C); De Coppet found that samples of salol (phenyl salicylate) could be kept in the liquid state at room temperature for periods of several years.³ When nucleation is rapid, the formation of many nuclei leads to many crystals, whereas slow nucleation tends to produce a smaller number of larger crystals. Of course, stirring, shaking, or other disturbances of the liquid phase during the crystallization process can affect the outcome.

A striking case where nucleation was decisive in determining the result of a crystallization experiment has been described recently.⁴ Sodium chlorate (NaClO₃) crystallizes in the chiral space group P2₁3; that is to say, individual crystals of this substance may occur in enantiomorphic forms. Normally, crystallization from solution produces the enantiomorphs in roughly equal numbers. Kondapudi, Kaufman, and Singh⁵ found, however, that stirring an aqueous solution of this substance leads to a predominance of

* Correspondence may be directed to either author.

[†] ETH.

[‡] Ben-Gurion University.

(1) Buckley, H. E. *Crystal Growth*; Wiley: New York, 1951. Tipson, R. S. Crystallization and Recrystallization. In *Techniques of Organic Chemistry*; Weissberger, A., Ed.; Interscience Publishers, Inc.: New York, 1956; Volume III, Part I, Chapter III, pp 395-562. Holden, A.; Singer, P. *Crystals and Crystal Growing*; Doubleday: New York, 1960.

(2) Faraday, M. *Experimental Researches in Chemistry and Physics*; Taylor and Francis: London, 1853; p 212. On the following page, Faraday apologized for not having acknowledged observations along similar lines made earlier (in 1813) by M. Belland: "I very fully join in the regret...that scientific men do not know more perfectly what has been done, or what their companions are doing; but I am afraid the misfortune is inevitable. It is certainly impossible for any person who wishes to spend a portion of his time to chemical experiment, to read all the books and papers that are published in connection with his pursuit; their number is immense, and the labour of winnowing out the few experimental and theoretical truths which in many of them are embarrassed by a very large proportion of uninteresting matter, of imagination, and of error, is such, that most persons who try the experiment are quickly induced to make a selection in their reading, and thus, inadvertently, at times, pass by what is really good." Since Faraday's times, these difficulties have multiplied out of all proportion, but we may still use his words to apologize to any scientists whose works we may similarly have overlooked.

(3) De Coppet, M. L.-C. *Ann. Chim. Phys.* 1807, 10, 457. "La surfusion dure donc depuis bientôt 6 ans." In another experiment, de Coppet reported that a sample of sodium sulfate, supersaturated with respect to the decahydrate, had still not crystallized after 25 years. In general, the higher the temperature to which the liquid was raised and the longer the time it was held at high temperature, the more resistant the liquid was to crystallization. Heating a liquid destroys residual order.

(4) McBride, J. M.; Carter, R. L. *Angew. Chem.* 1991, 103, 298; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* 1991, 30, 293.

(5) Kondapudi, D. K.; Kaufman, R. J.; Singh, N. *Science* 1990, 250, 975.

Jack D. Dunitz was born in Glasgow, Scotland, in 1923 and studied chemistry at Glasgow University. Following a decade of postdoctoral studies at Oxford, Caltech, NIH, and the Royal Institution, London, he moved to the ETH in Zurich as professor of chemical crystallography, a post he held until his retirement in 1990. He is the author of *X-Ray Analysis and the Structure of Organic Molecules* (1979) and (with E. Hellbrönn) *Reflections on Symmetry in Chemistry... and Elsewhere* (1993).

Joel Bernstein was born in Cleveland, OH, in 1941. He received his B.A. in chemistry from Cornell University in 1962 and Ph.D. in physical chemistry from Yale in 1967. Following postdoctoral stints in chemical crystallography at UCLA with K. N. Trueblood and organic solid state chemistry at the Weizmann Institute with G. M. J. Schmidt he moved to the Ben-Gurion University of the Negev in Beer Sheva Israel, where he is now professor of chemistry. His research interests include a variety of aspects of the chemistry of the organic solid state, including polymorphism, structure-activity relationships, hydrogen bonding, and organic conductors.

crystals of one handedness, sometimes right, sometimes left, but not depending on the direction of stirring. In checking this result, McBride and Carter⁴ showed by video recording that a single nucleation event can produce almost all of the crystals formed: "...Crystals begin nucleating at random, but the first crystal to be struck by the stirrer clones hundreds or thousands of new nuclei. Growth of so many nuclei soon lowers the concentration of the solute below the threshold for spontaneous formation of primary nuclei, so that there is no way to begin crystallization of the enantiomer."

Seeding

One way of influencing the crystallization process is by seeding, and here we need to differentiate between what we may term intentional and unintentional seeding. Intentional seeding is a common practice among chemists who wish to coax crystallization of a compound from solution or from the melt; small crystals or crystallites of the desired material (seeds) are added to the system. In this way, the rate-limiting nucleation step, which may be extremely slow, is circumvented. For this method to be applied, it is of course necessary that a sample of the crystalline material is available; that is, the compound must have been already crystallized in a previous experiment. When polymorphic forms of a substance are known to occur, intentional seeding with one of the polymorphs is a useful and often the most successful way of preferentially producing it rather than the other.

Seeding may also occur if small amounts of the crystalline material are present as contaminants: unintentional seeding.⁶ Unintentional seeding is often invoked as an explanation of phenomena which otherwise are difficult to interpret. We shall argue in favor of this explanation, although there is no consensus about the size and range of activity of such seeds, which have never actually been directly observed.⁷ Estimates of the size of a critical nucleus range from a few tens of molecules to a few million molecules.⁸ With a size of about a million molecules, even a speck (10^{-6} g) of a compound of molecular weight 100 contains approximately 10^{16} molecules, sufficient to make 10^{10} such nuclei. One can think of local seeding, where the contamination may apply to the experimentalist's clothing, a portion of a room, an entire room, a building, or even, with increasing degrees of implausibility, to a district, a town, a country, a continent, and so on. In the limit we have what has been proposed as universal seeding (planetary seeding would be a more accurate expression), where the whole planet is assumed to be contaminated.⁹ A seed that promotes formation of a crystallization nucleus need not necessarily be composed of the same molecules as the compound that is to be crystallized. Specks of dust, smoke particles, and other small foreign bodies can act as seeds in promot-

ing crystallization, which is the reason laboratory chemists often scratch the walls of a glass vessel with a glass rod to encourage a solute to crystallize.¹⁰

Polymorphism

We have mentioned the phenomenon of polymorphism, which is commonly understood as connoting the ability of a compound (or of an element) to crystallize in more than one distinct crystal structure. According to McCrone,¹¹ "A polymorph is a solid crystalline phase of a given compound resulting from the possibility of at least two different arrangements of the molecules of that compound in the solid state." Because polymorphs have different structures, they may differ greatly in density, hardness, solubility, and optical and electrical properties; e.g., diamond and graphite are two polymorphic forms (allotropes) of carbon. Many compounds are known to crystallize in polymorphic forms. In the inorganic and mineralogical fields, these sometimes have different names, e.g., ZnS, wurtzite and sphalerite; CaCO_3 , calcite, aragonite, and vaterite; TiO_2 , rutile, brookite, and anatase; but, more generally, different polymorphic forms are denoted by letters, A, B, C or α , β , γ , etc., or by Roman numerals, I, II, III, etc., depending on the preference of the discoverer. McCrone¹¹ has provocatively suggested 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." In support of this, McCrone observes that many compounds of industrial importance (i.e., those on which a great deal of time and money are spent) are known to exhibit polymorphism: silica, iron, calcium silicate, sulfur, soap, pharmaceutical products, dyes, and explosives. Such compounds, unlike the vast majority of compounds that are isolated, are prepared and crystallized not just once but repeatedly, under conditions that may vary slightly from time to time. Similarly, in the biomolecular area, where much time and effort is invested in attempts to crystallize proteins under many slightly different conditions, polymorphism is frequently observed.¹² The universality suggested by McCrone's statement may, however, be considerably tempered by the fact that fewer than 5% of the compounds in the Cambridge Structural Database (CSD) are known to be polymorphic (although it must be admitted that crystallographers typically choose one crystal specimen from their sample and leave it at that). Moreover, some very widely studied compounds have shown no evidence of polymorphic behavior, even though they have been crystallized and handled for many years under a far-ranging variety of conditions; naphthalene is an example that immediately comes to mind.

Here we shall be concerned exclusively with molecular crystals, where the molecule may have the same shape in the two polymorphs or it may have a different shape, resulting in what has been termed "conforma-

(6) It is well-known that it is often difficult to crystallize a newly synthesized compound. Subsequent crystallizations may be easier, because of the presence of suitable seeds.

(7) Chemists and physicists have long become accustomed to postulating models as explanations for phenomena that cannot be directly observed. The existence of atoms is perhaps the classic example.

(8) Mullin, J. W. *Crystallization*, 3rd ed.; Butterworth-Heinemann Ltd.: Oxford, 1993; pp 182-185.

(9) The claim for "universal seeding", taken literally, is obviously absurd. After all, the universe is estimated to contain about a millimole of stars, so one seed per star (per solar system)—not much—would need about 100 kg of the compound in question ($MW \approx 100$).

(10) "Auch das Reiben mit einem Glasstab an der Wandung des Gefässes schafft Keime, an deren Vorhandensein die Kristallisation gebunden ist." *Organikum*; VEB Deutscher Verlag der Wissenschaften: Berlin, 1977; p 46.

(11) McCrone, W. C. *Polymorphism in Physics and Chemistry of the Organic Solid State*; Fox, D., Laves, M. M., Welasberger, A., Eds.; Interscience: New York, 1965; Vol. II, pp 726-767.

(12) For example, according to the Protein Data Bank (distributed by Brookhaven National Laboratory, Upton, NY), the extensively studied human hemoglobin is known in monoclinic, orthorhombic, and tetragonal modifications; lysozyme in triclinic, monoclinic, orthorhombic, trigonal, tetragonal, and hexagonal ones.

Disappearing Polymorphs

Acc. Chem. Res., Vol. 28, No. 4, 1995 195

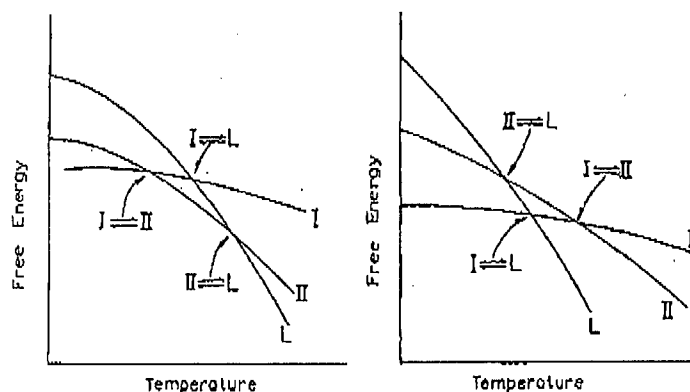


Figure 1. Free energy vs temperature diagrams for two polymorphs, with crossing points where their free energies cross: left, enantiotropic system; right, monotropic system.

tional polymorphism^{7,13} McCrone's criterion¹¹ is that polymorphs are different in crystal structure but identical in the liquid or vapor states. This implies that crystals containing molecules with different atomic arrangements are to be classed as polymorphs if the molecules concerned interconvert rapidly in the melt or in solution to give the same equilibrium mixture. Thus, this definition would encompass not only conformational isomers but all kinds of isomers in dynamic equilibrium. In phase-rule terminology,¹⁴ the various polymorphs and the liquid obtained by melting them constitute a one-component system (or a two-component system if we consider solution of the polymorphs in a given solvent).

Clearly, this definition is not completely satisfactory and leaves several kinds of borderline cases open: are *syn*- and *anti*-oximes in the solid state to be classed as polymorphs or as separate compounds? What about the various molecular species involved in the complex equilibria among open-chain and cyclic forms of saccharides (constitutional and configurational polymorphs)? How long are we supposed to wait for equilibrium to be established? Should different hydrates or solvates of a given compound be classified as polymorphs? (The term pseudopolymorphism has been proposed to cover such cases.) Definitive answers to these and similar questions cannot be given; they depend on one's point of view. In the same way, there seems to be no unequivocal way of distinguishing between polymorphic transformations and solid-state chemical reactions. There are borderline cases that show characteristic features of both.

In molecular crystals, free energy differences between polymorphs are usually quite small, a matter of a few kilocalories/mole at most,¹⁵ and depend on temperature, mainly because of the entropic contribution to the free energy. Because of the thermodynamic relation $G = H - TS$, the form with the higher entropy will tend to become the thermodynamically more stable form as the temperature is raised (Figure 1). Thus, over a small temperature range, and particularly between room temperature and the melting point, one polymorph or another can change from being the stable form to being metastable. If the

thermodynamic transition temperature is below the melting point, the polymorphic system is known as enantiotropic (not to be confused with enantiotopic, a term applied to atoms or groups in a molecule that are related by an improper symmetry operation but not by a proper one, e.g., the two methylene H atoms in ethanol) and the transition is in principle reversible; if the transition temperature is above the melting point, then the system is monotropic and the transition can take place only in one direction. A metastable form can persist for years, or it can undergo spontaneous transformation to the stable form.

Mechanisms of Polymorphic Transformations

The title of this section promises more than it can deliver, because the mechanisms of polymorphic transformations in molecular crystals are largely unknown. The one type of transformation for which some level of understanding can be claimed is order-disorder transformations, where the high-temperature phase has essentially the same molecular arrangement as the low-temperature one and differs from it only by an increase in the crystallographic site symmetry of the structural units. This increase in apparent molecular symmetry is due to an increase in crystal disorder such that the space-averaged, time-averaged distribution of matter has a higher symmetry than the instantaneous distribution in an individual unit cell. The reverse transformation corresponds to the onset of an ordering process. Such transitions are usually classified as "second-order" from the thermodynamic point of view, and, since they are virtually the only ones that can be handled on a theoretical basis, they receive the most attention in textbooks. From reading, one might even get the impression that order-disorder transformations are the prototype of phase transitions in general, but this is not the case.

Presumably, as in the primary crystallization process, the mechanisms of most solid-solid transformations involve the formation of critical nuclei of the new phase, followed by their growth. According to Mynukh,¹⁶ the nucleation step is critically dependent on the presence of "suitable" defects. Depending on the nature of these defects, nuclei of the new phase may be formed at different temperatures and grow at different rates. Thus, defects in the initial crystal structure may be necessary for initiating (or cata-

(13) Bernstein, J.; Hagler, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1978, 100, 673. Bernstein, J. Conformational Polymorphism In *Organic Solid State Chemistry*; Desiraju, G., Ed.; Studies in Organic Chemistry, Vol. 32; Elsevier: Amsterdam, 1987; pp 471-518.

(14) See, for example: Findley, A.; Campbell, A. N.; Smith, N. *The Phase Rule and Its Applications*, 9th ed.; Dover: New York, 1951.

(15) Kitaigorodskii, A. I. *Adv. Struct. Res. Diff. Methods* 1970, 9, 178.

(16) Mynukh, Yu. V. *J. Cryst. Growth* 1974, 38, 284; *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1979, 62, 487, 605.

lyzing) nucleation of the new phase. Indeed, in some cases, the transformation can be induced by mechanically introducing defects, for example, by scratching the surface of the crystal with a pinpoint. On the other hand, there are also examples where the transformation is virtually instantaneous (and in one case even reversible), causing the crystals to "jump".¹⁷

Solid-state transformations in molecular crystals often show a high degree of hysteresis. It may be necessary to heat the low-temperature form to a temperature well above the thermodynamic transition temperature before signs of phase transformation can be detected. Even when no solid-solid transformation of the low-temperature form occurs below the melting point, this is not sufficient proof that the system is monotropic; the transformation may simply be too sluggish to be observed. Similarly, transformations in the reverse direction, produced by cooling the high-temperature form, are also invariably accompanied by hysteresis. This can be so severe that a high-temperature form can sometimes be kept indefinitely at temperatures well below the transition point. Thus, X-ray structure analyses at 100 K have been made of crystal phases more than 200 K below their thermodynamic range of stability.¹⁸

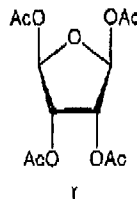
Vanishing Polymorphs

Woodard and McCrone¹⁹ described several cases where, after nucleation of a more stable crystal form, a previously prepared crystal form could no longer be obtained. Other examples were described by Webb and Anderson,²⁰ who wrote, "Within the fraternity of crystallographers anecdotes abound about crystalline compounds which, like legendary beasts, are observed once and then never seen again." In a sober comment on these views, Jacewicz and Nayler²¹ criticized some of the more exaggerated claims. While admitting the role of seeding in promoting nucleation, they argue that the disappearance of the metastable form is a local and temporary phenomenon and conclude that "any authentic crystal form should be capable of being re-prepared, although selection of the right conditions may require some time and trouble."

In most of the examples cited by these authors, relevant questions are left unanswered. Many chemists remain skeptical about a subject that calls into question the criterion of reproducibility as a condition for acceptance of a phenomenon as being worthy of scientific inquiry. Nevertheless, there are well-documented cases of crystal forms that were observed over a period of time but not thereafter, having been apparently displaced by a more stable polymorph. The relevant literature is scattered and almost impossible to find by subject searches. In the remaining space

we review published examples, present some new results, and try to put the subject into perspective. We begin with one of the best-studied examples.

1,2,3,5-Tetra-O-acetyl- β -D-ribofuranose (I). The early history of this compound reads like a mystery story. As first prepared in 1946 in Cambridge, England, by Howard, Lythgoe, and Todd,²² the compound had melting point 58 °C.



Virtually the same melting point was measured for material prepared by a different method in Jena by Brederick and Hoepfner.²³ When several batches of the same material were prepared soon afterward (1949) in a different laboratory on the other side of the Atlantic, in New York, by Davoll, Brown, and Visser,²⁴ the first three preparations had melting point 56–58 °C, but the fourth run yielded material with a distinctly higher melting point, 85 °C. Around the same time, in Jena, by direct acetylation of ribose, Zinner²⁵ obtained a mixture of two tetraacetyl derivatives, one the ribopyranose and the other the ribofuranose, with a melting point of 82 °C for the latter. The two high-melting compounds appeared to be identical, although the nature of the structural difference between them and the low-melting form was unknown. So far, so good; innumerable examples of polymorphism are known. The low-melting form can be called A, the high-melting one B.

After some time, however, the melting points of the early New York preparations had risen to 85 °C, and it was no longer possible to prepare the A form.²⁴ A sample of A was sent from Cambridge, but when it was exposed to the air in New York, in a laboratory that contained samples of B, the crystals of A rapidly became opaque and transformed to B. In the meantime, transformation of A to B was also found to have taken place in Cambridge. Since the A form could no longer be obtained in the New York laboratory, further experiments involving this form were moved to distant Los Angeles, where it was shown that when 1 g of A (melting point 57 °C) was inoculated with 1 mg of B (melting point 85 °C), the melting point of the sample was raised to 75–77 °C within 2 h and to 77–79 °C overnight.²⁴ Similar phenomena were observed in Manchester.²⁸ Low-melting A was first obtained, but when B was introduced into the laboratory, the whole of the material had the higher melting point and the low-melting form could no longer be prepared.²⁷

The scene now changes to Philadelphia, where Patterson and Groshens²⁸ (the same Patterson as in the Patterson function used in crystallography) took on the task of measuring X-ray diffraction data for the two crystalline forms. Low-melting A was found to be monoclinic, space group $P2_1$, and the crystal was

(17) Gigg, J.; Gigg, R.; Payne, S.; Conant, R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1987, 2411. Ding, J.; Herbst, R.; Praefcke, K.; Kohne, B.; Saenger, W. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1991, 47, 799. Stelner, T.; Hinrichs, W.; Saenger, W.; Gigg, R. *Ibid.*, in press. Zamir, S.; Bernstein, J.; Greenwood, D. *J. Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 1994, 242, 193. Etter, M. C.; Seidel, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* 1983, 105, 641. Kohne, B.; Praefcke, K.; Mann, G. *Chimia* 1988, 42, 139.

(18) For example, the white high-temperature modification of dimethyl 3,6-dichloro-2,5-dihydroxyterephthalate, unstable below about 340 K, crystal structure analysis at 98 K. Yang, Q.-C.; Richardson, M. F.; Dunitz, J. D. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1989, 45, 312. Richardson, M. F.; Yang, Q.-C.; Novotny-Bregger, E.; Dunitz, J. D. *Ibid.* 1990, 46, 658.

(19) Woodard, G. D.; McCrone, W. C. *J. Appl. Crystallogr.* 1975, 8, 342.

(20) Webb, J.; Anderson, B. *J. Chem. Educ.* 1978, 55, 544.

(21) Jacewicz, V. W.; Nayler, J. H. C. *J. Appl. Crystallogr.* 1979, 12, 396.

(22) Howard, G. A.; Lythgoe, B.; Todd, A. R. *J. Chem. Soc.* 1947, 1052.

(23) Brederick, H.; Hoepfner, E. *Chem. Ber.* 1948, 81, 51.

(24) Davoll, J.; Brown, B. E.; Visser, D. W. *Nature (London)* 1952, 170, 64.

(25) Zinner, H. *Chem. Ber.* 1950, 83, 153.

(26) Farrar, K. R. *Nature (London)* 1952, 170, 896.

205

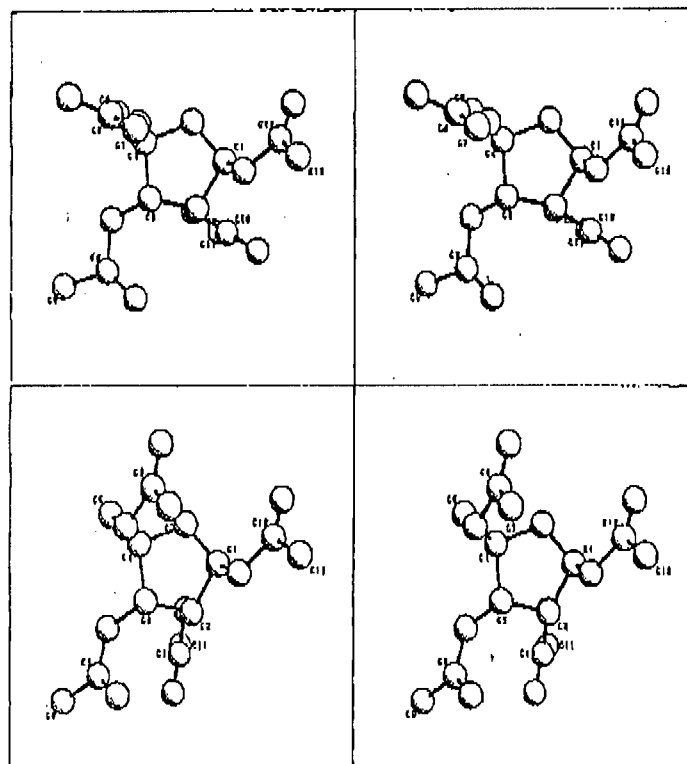


Figure 2. Stereoviews of the two forms of I. In both cases the view is on the plane of C1-O-C4 of the furanose ring: upper, monoclinic A form; lower, orthorhombic B form. For clarity, only carbon atoms are labeled.

sufficiently stable to last for 7 weeks. At the end of this time, crystals of B were introduced into the room. After three days, the A crystal was unchanged, but when powdered B was sprinkled over the A crystal, the latter transformed completely to B in a few minutes. The transformed material still had the external shape of the original A crystal, but it was opaque and polycrystalline with no preferred orientation of the crystallites. Crystals of B were found to be orthorhombic, space group $P2_12_12_1$, with quite different cell dimensions from A. Patterson and Groshens noted that the molecular volume increased by about 2% during the A to B transformation (A, 383.9 Å³; B, 392.5 Å³).

In the early 1950s it would have been a major undertaking to determine the atomic arrangement in these noncentrosymmetric crystals by X-ray analysis, and it was only some 20 years later that the crystal structure of form B was determined.²⁹ The authors made no mention of the other polymorph. Essentially the same structure was found by Poppleton,³⁰ who commented that an attempt to prepare the "rare" A form by application of high pressure was unsuccessful.

Comparison of the structures of the two forms only became possible when the elusive A form was obtained

in Budapest and its crystal structure determined.³¹ There is no simple structural relationship between the two polymorphs; the crystal packing is quite different, and although the ribose ring and its directly attached atoms are nearly superimposable, the molecules adopt different conformations with respect to the orientations of the acetyl groups about the bonds C2-O2, C3-O3, and C6-O5 (Figure 2).

According to force-field calculations³¹ the intramolecular nonbonded potential energy of the form A conformation is lower than that of the B conformation by 15.7 kJ mol⁻¹; that is, the more stable molecular structure is found in the low-melting polymorph. This is reasonable, because, as mentioned earlier, the thermodynamic stability of a high-temperature form must be due to its higher entropy rather than to its lower potential energy (see Figure 1). The increase in molecular volume on going from the A to the B form is consistent with this.

In spite of all the work done on this system, we still do not know the thermodynamic transition point, where the two free energy curves cross. From the many instances where A has been reported to transform spontaneously to B, we can infer that the transition point lies somewhat below normal laboratory temperature. Thus, form A is likely to have been present as a metastable species during most of its existence. In spite of its thermodynamic instability with respect to form B, it may have tended to crystallize first from solution because of a more rapid rate of nucleation, a kinetic factor. Once formed, the crystals of A may endure for a longer or shorter period, depending on the local temperature and other factors.

(27) The state of affairs was summarized by Brown et al. (Brown, G. B.; Davoll, J.; Lowy, B. A. *Biochem. Prep.* 1955, 4, 70) as follows: "The form first reported melted at 58° or 56° and the form melting at 84° was initially termed the B form. A number of laboratories have observed the transformation of the low melting into the high melting form and once the latter is obtained the former is not encountered." For another contemporary account of the confusion, see: Overend, W. G.; Stacey, M. In *The Nucleic Acids*; Chargaff, E., Davidson, J. N., Eds.; Academic Press: New York, 1955; Vol. 1, p 44.

(28) Patterson, A. L.; Groshens, B. P. *Nature (London)* 1954, 173, 398.

(29) James, V. J.; Stevens, J. D. *Cryst. Struct. Commun.* 1973, 2, 609.

(30) Poppleton, B. J. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1978, 32, 2702.

(31) Czeglér, M.; Kálmán, A.; Kovács, J.; Pintér, L. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1981, 37, 172.

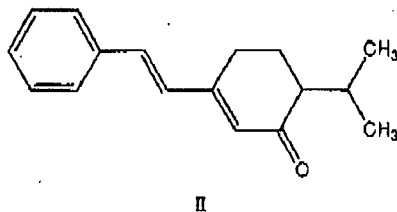
206

The solid-state transformation to B may take place spontaneously, or it may be catalyzed by the presence of seeds of B. In subsequent crystallization experiments in the same laboratory the presence of B seeds will circumvent the kinetic advantage of form A; once such seeds are present in the laboratory atmosphere, the lower solubility of thermodynamically stable B must tip the balance in its favor, resulting in the virtual "disappearance" of metastable A from laboratories "contaminated" by B.

It is also possible that, when first prepared, the A form was preferred thermodynamically as well as kinetically. Although normal laboratory temperature is nowadays taken as around 25 °C, this can by no means be taken as typical of former times.³² Besides, the immediate postwar period was marked by severe fuel shortages in Europe. British and German laboratories at that time must often have been considerably colder than 25 °C, except in warm summer weather. Was form A obtained in Cambridge and Jena during cold weather conditions, when the ambient temperature fell below the thermodynamic transition point? After so many years it is difficult to find out.

There are clearly many questions left unanswered, and this is typical of the information that can be gathered today from the literature about these phenomena. The accounts of the optical rotation measurements are particularly confusing. For example, Davoll, Brown, and Visser³⁴ reported that when a methanolic solution of A was inoculated with a minute amount of B, the specific rotation $[\alpha]_D$ changed from about -3.5° (the normal value for solutions of A) to about -13.5° (the normal value for solutions of B). The authors were somewhat at a loss to explain this, since they considered α , β isomerism at the anomeric carbon atom to be unlikely (although we shall encounter examples later). In contrast, Farrar²⁶ found that solutions of the two forms in chloroform had nearly the same specific rotation $[\alpha]_D$ of about -12°, the value expected for B. From this result, correctly as we now know, Farrar considered the difference between the two forms to be merely one of dimorphism in the solid state; equilibrium among the various conformational states is attained rapidly in chloroform solution, regardless of whether the solution is prepared from the A or the B form. What about the different results in methanolic solutions of A and B? It seems most unlikely that interconversion would be slow enough to be observable from optical rotation measurements. Our tentative conclusion is that these measurements are unreliable.

Benzylidene-*dl*-piperitone (II). The compound was first prepared in Sydney, Australia, in 1921 as large pale yellow prisms (mp 59–60 °C, α form). After a second form appeared (mp 63–64 °C, yellow rhombic prisms, β form), it was difficult to reproduce the

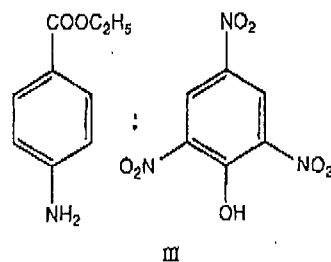


original α form, and the conditions leading to each

form were carefully determined.³³ Several years later, in St. Andrews, Scotland, only a third polymorph (mp 69–70 °C, faintly yellow small needles, γ form) could be obtained,³⁴ and it was found that α and β transform readily into γ "by inoculation" (seeding). Once seeds of γ were present, even intentional seeding of solutions or melts with α or β seeds yielded only the γ form. The authors wrote, "It seems clear, however, that the fortuitous presence of a nucleus of the γ form is sufficient to suppress the production of the α and β forms: such nuclei may have been carried from one building to another in the two sets of St. Andrews experiments—for example, on the clothes of the operators—in spite of precautions."

In 1987, the same compound was prepared in Bangalore, India,³⁵ by the same method as used in Sydney.³³ Only the α form was obtained and used in solid-state photochemical reactions. The authors wrote, "Innumerable attempts to obtain the β form were met with failure", and they did not even mention the γ form.

Benzocaine Picrate (III). A low-melting (132 °C) form has been used as a pharmacopeial standard.³⁶ A higher-melting (162–169 °C) form is obtained by drying this material at 105 °C for at least 1 h or by vacuum drying/sublimation (100 °C/ 0.1 mmHg).³⁷ Experiments in two laboratories showed that, once the



latter form had been obtained, the lower-melting form could no longer be prepared. It was realized that drastic measures were called for. All samples were discarded, equipment and laboratory benches were washed, and, following a waiting period of 8–12 days, the low-melting form could again be obtained. This "purging" procedure was followed several times with reproducible results.

Melibiose (IV) and Mannose (V). The Pfanstiehl Chemical Company, in Waukegan, IL, specialized in isolating and purifying natural products. One of these was the disaccharide β -melibiose IV, with crystallization as the final purification step. The production ran into a problem:³⁸ "Then one day, for no apparent reason, the melibiose turned out to be of the α variety. Try as they might, the Pfanstiehl chemists could not get a batch of melibiose to crystallize in the β form. They finally concluded that mere traces of the α form in the air or on the equipment were enough to seed the solutions, but where it came from was never

(32) As an indication of earlier typical laboratory temperatures, it may be recalled that the calorie was defined as the amount of heat necessary to raise 1 g of water by 1 °C at 15 °C.

(33) Read, J.; Smith, G. S. *J. Chem. Soc.* 1921, 119, 779.

(34) Dewar, J.; Morrison, D. R.; Read, J. *J. Chem. Soc.* 1936, 1698.

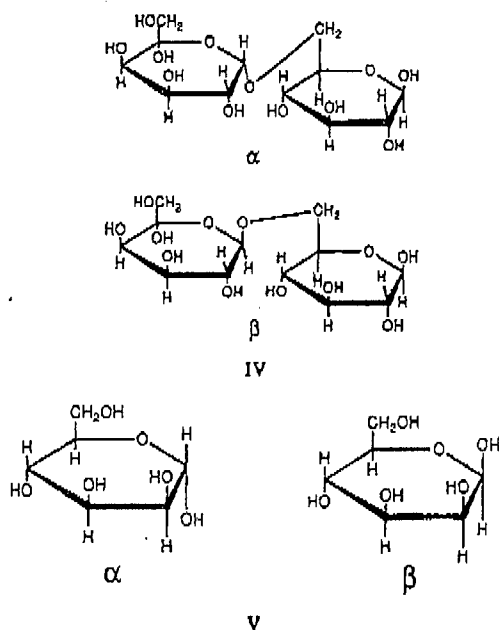
(35) Kamagapushna, D.; Ramamurthy, V.; Venkatesan, K. *Acta Crystallogr., Sect. C* 1987, 43, 1128.

(36) *Pharmacopoeia Nordica*. See also *The Merck Index*, 8th ed., mp 194 °C.

(37) Nielsen, T. K.; Borka, L. *Acta Pharm. Suec.* 1979, 9, 603.

(38) *Ind. Eng. Chem.* December 1953, p 11a.

Disappearing Polymorphs

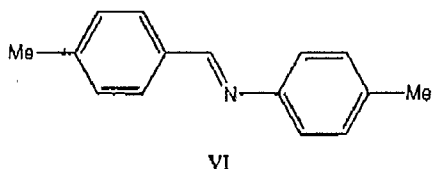


determined. They gave up the manufacture of that particular item, but are convinced that in some other locality in which there is not a trace of α -melibiose, it could be possible to crystallize the β sugar.³⁸

Similar problems arise with mannose V. Once the α anomer was obtained, recrystallization from alcohol was no longer a suitable method for purifying the β anomer,⁴⁰ which could still be obtained from the mixture by extraction at 0 °C with 80% alcohol.⁴¹

We include these two cases involving epimerization at the anomeric carbon atom as examples of polymorphism because they fit McCrone's criterion; once dissolved, α - and β -melibiose equilibrate rapidly, and so do α - and β -mannose. Of course, each pair is usually regarded as two separate, isomeric compounds. We are here in one of those borderline areas where insistence on precise definitions may not be productive.

N-(4'-Methylbenzylidene)-4-methylaniline (VI). Over the years, we have been interested in benzylideneanilines. In 1968 J.D.D. reported the cell constants of several derivatives, among them the subtitle compound.⁴² This work was repeated in J.B.'s labora-



tory in 1973.⁴³ After a break of about 8 months the original crystals did not diffract well, and recrystallization experiments were undertaken to prepare crystals suitable for structure determination. For

(39) The problem may still exist. From a survey of chemical catalogs, including those of Merck, Fluka, BDH, Aldrich, and Sigma, only the α form seems to be available.

(40) Levene, P. A. *J. Biol. Chem.* 1935, 108, 419.

(41) Powers, H. E. C. *Z. Zuckerind.* 1971, 21, 272.

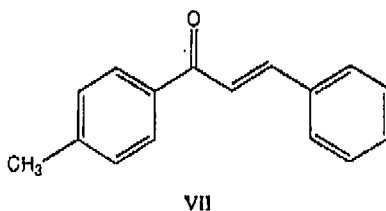
(42) Bürgi, H.-B.; Dunlitz, J. D.; Zuat, C. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1969, 21, 463.

(43) Izak, I. Senior Thesis, Ben-Gurion University of the Negev, Beer Sheva, 1978.

Acc. Chem. Res., Vol. 28, No. 4, 1995 189

nearly three years, many recrystallization experiments, often preceded by the synthesis of fresh batches of the compound, were undertaken, resulting in the discovery of two new polymorphic forms, but the original one could not be obtained.⁴⁴ Suspecting that our laboratory had been "infected" by seeds of the two newer polymorphs, we took advantage of the opening of a new laboratory about a kilometer away, to try again from scratch, using new reagents, virgin glassware, and a "new" student, whose contact with the old laboratory and its inhabitants was forbidden. The first attempt to prepare the original form under these conditions was successful.

3-Phenyl-1-p-tolylprop-2-enone (p'-Methylchalcone) (VII). Experiments made in 1988-89 at the ETH provide another example. Following earlier reports that p'-methylchalcone was polymorphic,⁴⁵ the compound was obtained with a melting point close to 55 °C (Weygand's β form).⁴⁶ This was the average



onset temperature of the melting endotherm peak in a DSC apparatus, as observed for 21 crystalline samples, recrystallized from hexane and from ethanol. One sample, prepared by sublimation, had a higher melting point of 75.5 °C (Weygand's α form). Shortly afterward, it was noticed that the melting point of a sample that had been measured three weeks earlier had increased from 54.6 to 76 °C. From then on, only the high-melting form could be obtained from numerous recrystallization experiments from a variety of solvents. Only in the DSC apparatus could the low-melting form sometimes be obtained as microcrystals, by supercooling the molten liquid, but these reverted instantly to the high-temperature form when removed from the DSC cell (which is normally covered and shielded from the atmosphere). The most likely explanation is that after the high-melting α form had been prepared, the laboratory atmosphere was contaminated by seeds of this form, which acted as catalysts for the solid-state transformation and as critical nuclei in the subsequent crystallization experiments. The same explanation had been given many years earlier by Weygand:⁴⁵ "...Die Rückverwandlung in die stabile Form erfolgt beim Berühren mit einer Spur α -Produkt fast augenblicklich, in Räumen, die mit α -Keimen infiziert sind, meist sehr bald beim blossen Stehen an der Luft."

Xylitol (VIII). Two crystalline forms of xylitol were reported in the early literature: a metastable, hygroscopic monoclinic form melting at 61 °C and a stable orthorhombic form melting at 94 °C.⁴⁷ When a sample of the monoclinic form was introduced into a laboratory where the orthorhombic form had been prepared, the crystals "changed in a few days into the high-

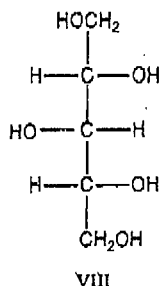
(44) Bernstein, J.; Bar, I.; Christensen, A. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1976, 32, 1609. Bar, I.; Bernstein, J. *Ibid.* 1977, 33, 1739; 1982, 38, 121.

(45) Weygand, C.; Mathes, A. *Justus Liebig's Ann. Chem.* 1920, 449, 20.

(46) Müller, R. Diplomarbeit, ETH-Zürich, 1989.

(47) Wolfram, M. L.; Kohn, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1739.

208



melting stable form on exposure to the air of the laboratory."⁴⁹ The crystal structure of the orthorhombic form was determined by Kim and Jeffrey,⁴⁹ who wrote: "Attempts to obtain the lower melting monoclinic form from alcoholic solutions either at room temperature or close to 0 °C have hitherto been unsuccessful. We invariably grow the orthorhombic crystals. It is interesting to note that although xylitol was first prepared as a syrup in 1891 there was no report of crystallization until fifty years later, when it was the metastable hygroscopic form that was prepared first. Having now obtained the stable form, it is difficult to recover the metastable crystals.... The availability of appropriate nuclei in the laboratory is clearly a determining factor, as is well known to carbohydrate chemists."

Concluding Remarks

While we are far from being able to present a theory of disappearing polymorphs, we hope that we have at least taken the mystery out of the phenomenon. Prospects for gaining additional control over the nucleation and growth processes are good. With the use of "tailor-made" impurities, the growth of a particular crystal form can be suppressed and thereby the growth of other forms can be promoted.⁵⁰ Generally, interest in polymorphs is on the increase, and even becoming almost fashionable, as polymorphism can be regarded as a topic in supramolecular chemistry: supramolecular isomerism, in fact.

One regular feature can be discerned. All our examples of disappearing polymorphs involve molecules that can adopt different shapes: mostly molecules with conformational freedom but some with different configurations (epimers such as α and β sugars) or different arrangements of their parts (e.g., benzocaine picrate). In solution or in the liquid phase, all these conformations will be in dynamic equilibrium. There is no reason why the conformer present in the thermodynamically stable crystal form should be the most stable conformer in solution. One can imagine that interconversion barriers run up to about 20 kcal/

mol, corresponding to interconversion rates up to a few seconds, certainly not immeasurably rapid compared with the rate of formation of critical nuclei. Thus, formation of nuclei of a stable crystal modification could easily be hampered by a low concentration of the particular conformer required, while another conformer could be incorporated in rapidly growing nuclei of a less stable crystal form. It is also possible that a metastable form (at room temperature and higher) was actually obtained as the thermodynamically stable form at somewhat lower temperature below the thermodynamic transition point. Unfortunately, we do not have the information that would be required to check all these points. In any case, we believe that once a particular polymorph has been obtained, it is *always* possible to obtain it again; it is only a matter of finding the right experimental conditions.

Postscript

A dramatic science-fictional implementation of the seeding phenomenon was presented over 90 years ago by Kurt Vonnegut, Jr., in his novel *Cat's Cradle*; the following is taken from the chapter entitled "Ice-Nine".⁵¹

"There are several ways," Dr. Breed said to me, "in which certain liquids can crystallize—can freeze—several ways in which their atoms can stack and lock in an orderly, rigid way."

That old man with spotted hands invited me to think of the several ways in which cannon balls might be stacked on a court-house lawn, of the several ways in which oranges might be packed into a crate.

"So it is with atoms in crystals, too; and two different crystals of the same substance can have quite different physical properties."

He told me about a factory that had been growing big crystals of ethylene diamine tartrate. The crystals were useful in certain manufacturing operations, he said. But one day the factory discovered that the crystals it was growing no longer had the properties desired. The atoms had begun to stack and lock—to freeze—in a different fashion. The liquid that was crystallizing hadn't changed, but the crystals it was forming were, as far as industrial applications went, pure junk.

How this had come about was a mystery. The theoretical villain, however, was what Dr. Breed called "a seed". He meant by that a tiny grain of the undesired crystal pattern. The seed, which had come from God-only-knows where, taught the atoms the novel way in which to stack and lock, to crystallize, to freeze....

J.B. is grateful to the Israel Academy of Sciences and the U.S.-Israel Binational Science Foundation, who have supported his studies of polymorphism. We both acknowledge our debt to many colleagues who have piqued our curiosity and excitement by making us aware of examples of disappearing polymorphs.

AR9400756

(49) Carson, J. F.; Weisbrod, S. W.; Jones, F. T. *J. Am. Chem. Soc.* 1943, 65, 1777.

(49) Kim, H. S.; Jeffrey, G. A. *Acta Crystallogr., Sect. B* 1969, 25, 2607.

(50) Weissbuch, I.; Zbalda, D.; Lelserowitz, L.; Lahav, M. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, 109, 1859.

(51) *Cat's Cradle* Copyright 1963, Kurt Vonnegut, Jr., reprinted by permission of Donald C. Ferber, Attorney for Mr. Vonnegut.

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION
International Bureau



D3
156

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(51) International Patent Classification ⁶ : A61K 9/12, 31/135		A1	(11) International Publication Number: WO 99/51205 (43) International Publication Date: 14 October 1999 (14.10.99)
(21) International Application Number: PCT/GB99/01019 (22) International Filing Date: 1 April 1999 (01.04.99) (30) Priority Data: 9807232.5 3 April 1998 (03.04.98) GB (71) Applicants (for all designated States except US): UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED [GB/GB]; 56 Park Place, P.O. Box 487, Cardiff CF1 3XR (GB). CARDIFF SCINTIGRAPHICS LIMITED [GB/GB]; Redwood Building, King Edward VII Avenue, Cathays Park, Cardiff CF1 3XF (GB). (72) Inventors; and (75) Inventors/Applicants (for US only): DICKINSON, Paul, Alfred [GB/GB]; 15 Holgate Close, Danescourt, Cardiff CF1 2PE (GB). WARREN, Simon, John [GB/GB]; 63 Canada Road, Heath, Cardiff CF4 3BX (GB). (74) Agent: HOWARD, Paul, Nicholas; Carpmals & Ransford, 43 Bloomsbury Square, London WC1R 2RA (GB).		(81) Designated States: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). Published <i>With international search report. Before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of the receipt of amendments.</i>	
(54) Title: AEROSOL COMPOSITION			
(57) Abstract An aerosol composition comprising a propellant and a first particulate material comprising particles having a median aerodynamic diameter within the range 0.05 to 11 μ m, such as a medicament suitable for pulmonary inhalation, and a second particulate material comprising particles having a median volume diameter within the range 15 to 200 μ m. The presence of the second particulate material provides good suspension properties, particularly where the propellant is a hydrofluoro alkane.			

Aerosol Composition

The present invention relates to an aerosol composition. In particular the present invention relates to an aerosol composition in the form of a suspension comprising
5 liquid propellant and particulate material.

Effective use of an aerosol composition in the form of a suspension usually requires the suspension to comprise a uniform dispersion of particulate matter in order to ensure the production of an aerosol of known components in known amounts. Inhomogeneous
10 dispersions can occur due to poor dispersibility of the particulate matter in the propellant and/or a tendency of the particulate matter to aggregate and possibly even to aggregate irreversibly.

Aerosol compositions comprising particulate matter in the form of a suspension can be
15 used for the delivery of a number of active agents. A particular application comprises pharmaceutical suspensions for administration of a drug in particulate form.

An example of a pharmaceutical application of a particulate-containing aerosol composition is inhaler suspensions. Inhaler suspensions are used for delivery of a
20 particulate medicament to the lungs or upper airway passages. Suitably the suspension is contained in a container fitted with a metering valve. A known dose can thus be administered on each occasion of use. Such containers can be convenient to use and are readily portable.

25 Such a metered dose inhaler conventionally consists of a pressurised container which has a metering valve of fixed volume to measure individual doses of a suspension of medicament held in the container. In order to ensure the administration of an accurate dose of suspended particulate medicament it is essential that the suspension is consistently and homogeneously dispersed and the valve performance is reproducible
30 and effective throughout the life of the container. The suspension conventionally comprises medicament particles dispersed in a liquefied gas which in use acts as a propellant. On depressing the valve stem of the metering valve the propellant fraction

of the metered dose rapidly vaporises so as to aerosolise the suspended particulate medicament which is then inhaled by the user.

Traditionally, chlorofluorocarbons such as CFC-11, CFC-12 and CFC-114 have been employed as propellants in metered dose inhalers. A particulate medicament intended for pulmonary administration needs to have a particle size with a median aerodynamic diameter between about 0.05 μm and about 11 μm . This range of size of medicament particle is important in inhalers. Larger particles will not necessarily or readily penetrate into the lungs and smaller sized particles are readily breathed out. However, particles between about 0.05 μm and about 11 μm can possess a high surface energy and can therefore be difficult to disperse initially in the propellant, and once dispersed can exhibit a tendency to aggregate undesirably and rapidly, leading eventually to irreversible aggregation of the particles. In the case of CFC as a propellant this problem was overcome by the addition of a surfactant soluble in the CFC which coats the medicament particles and prevents aggregation by steric hindrance. The presence of surfactant is also believed to be an aid to valve performance. In practice medicament particles were homogenised in the liquid CFC-11 with the inclusion of a propellant soluble surfactant such as lecithin, oleic acid or sorbitan trioleate. The resulting bulk suspension was dispensed into individual metered dose inhalers and a high vapour pressure propellant such as liquefied gas CFC-12/CFC-114 added. Such arrangements proved satisfactory in use, although the added surfactant could adversely affect the perceived taste of the inhaler in use. For example oleic acid could impart a bitter taste.

In recent years the detrimental effect of chlorofluorocarbons on the ozone layer in the earth's stratosphere has become apparent. The continued use of CFC has therefore become unacceptable and in some instances has been banned by local regulations.

Alternative propellants which share some similar physical properties to those of previously used CFC propellants and which have been suggested for use in metered dose inhalers are hydrofluoroalkanes, notably HFA-134a and HFA-227. Problems however exist on attempting to formulate the hydrofluoroalkanes into an aerosol composition such as an inhaler suspension. Firstly, the acceptable surfactants employed in CFC based suspensions are not sufficiently soluble in hydrofluoroalkanes to prevent

bromuro de tiotropio monohidrato por el enfriamiento lento de la solución acuosa.	metileno y/o acetonitrilo como solventes de cristalización/recristalización. Además requieren eliminar el solvente por destilación o secado a presión reducida lo cual implica a escala industrial unidades y utilidades adicionales, complejas y costosas. El proceso de separación propuesto por mi representada es ambientalmente amigable, simple y de bajo costo. Estas son condiciones necesarias para el escalamiento del proceso a nivel industrial.	
--	--	--

En virtud de lo anteriormente expuesto en la tabla comparativa, se puede concluir que la combinación de D1 con D2 es inadecuada, y no conduce a la invención reivindicada. Así mismo, se demuestra que el examinador está tomando en retrospectiva los méritos de la presente invención y enumerando en D1 y D2 una serie de elementos no-explicitos y aislados que en realidad, aún combinados, no llevarían a la persona versada en la materia a la presente invención.

5. Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, atentamente solicito que se conceda la patente solicitada por cuanto la materia revelada cumple también con el requisito de nivel inventivo conforme a las disposiciones del artículo 18.

CAVELIER

ABOGADOS

185

6. Anexos

6.1 DUNITZ J.D., BERNSTEIN J.D., "Disappearing Polymorphs". Acc. Chem. Res **1995**, 28, p. 193.

6.2 Copia de la Sentencia del Consejo de Estado de agosto 13 de 2009.

6.2 Memorial de sustitución de poder a favor de Luz Clemencia de PAEZ.

Bogotá,
Señora Jefe,

Luz Clemencia de Paez
LUZ CLEMENCIA DE PAEZ
T.P.A. No. 23.555

COLO-13736-841-004-9
AMG\AMG\ID-160147\WPC13736
No. M-2009-160147\AMG

CAVELIER

ABOGADOS

WEB SITE: www.cavelier.com
E-MAIL: cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTA 8, COLOMBIA

186
TELEFONO: (57) (1) 347-3611
TELEFAX: (57) (1) 217-9211 (57) (1) 310-4995

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

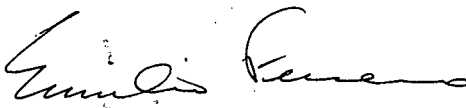
Poderdante : **BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA GMBH & CO. KG**

Poder conferido el : 21/03/2003

Yo, EMILIO FERRERO, obrando como apoderado principal del poderdante arriba mencionado, mediante el presente escrito sustituyo el poder a mi otorgado a la doctora LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, identificada con cédula de ciudadanía No. 35.456.344 y Tarjeta Profesional N°23.555, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil.

Señora Jefe,

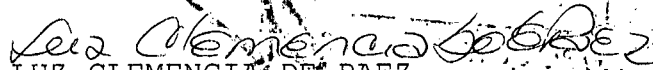


EMILIO FERRERO

T.P.A. N° 31.929

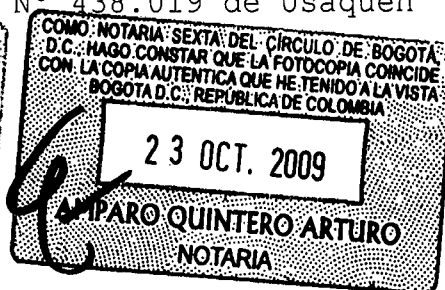
C.C. N° 438.019 de Usaquén

Acepto:


LUZ CLEMENCIA DE PAEZ

T.P.A. N° 23.555

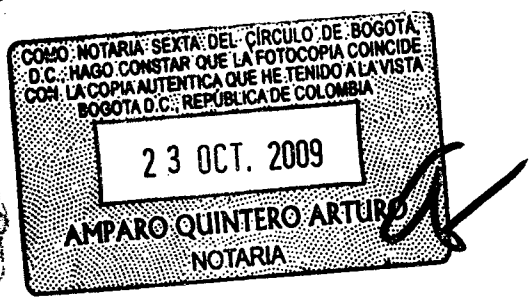
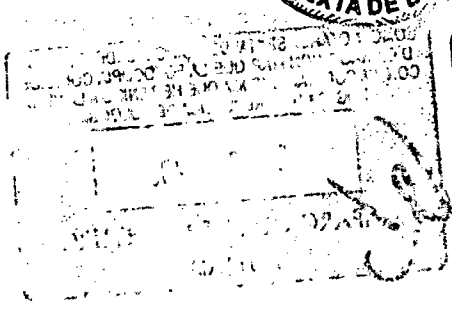
C.C. No. 35.456.344 de Usaquén



15

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL
Bogotá, D.C. **22 OCT 2009**
Ante mí AMPARO QUINTERO ARTURO,
NOTARIA SEXTA DEL CÍRCULO DE
BOGOTÁ, D.C.
Comparendo(aron) *Luz Clemencia
Suarez de Paez
Emilio Ferrero Wilkerson*
Quien(es) exhibió(aron) la(s) C.C.
*C.C. 438.019 T8731929
C.C. 354563447823555*
y declaró(aron) que la(s) firma(s) que se reco(n)
en el presente documento es(son) la(s) suya(s) y
que el contenido del mismo es claro.
En constancia se firma esta diligencia.

*Emilio Ferrero
Luz Clemencia Suarez de Paez*



CONSEJO DE ESTADO

SALA DE LO CONTENCIOSO ADMINISTRATIVO

SECCIÓN PRIMERA

Bogotá, D.C., trece (13) de agosto de dos mil nueve (2009).

CONSEJERO PONENTE: DOCTOR MARCO ANTONIO VELILLA MORENO.

REF: Expediente núm. 2003-00256.

Acción: Nulidad y Restablecimiento del Derecho.

Actora: WARNER-LAMBERT COMPANY.

WARNER-LAMBERT COMPANY, por medio de apoderado y en ejercicio de la acción de nulidad y restablecimiento del derecho consagrada en el artículo 85 del C.C.A., presentó demanda ante esta Corporación tendiente a obtener la nulidad de las Resoluciones núms. 40909 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de 14 de enero de 2003, mediante las cuales la Superintendencia de Industria y Comercio le negó el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a **“FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*))**-2-(4-FLUOROFENIL)-B,&-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL 4 ((FENILAMINO)CARBONIL)-1H-PIRROL-1-HEPTANÓICO,(2.1)”.

2ª. Que como consecuencia de lo anterior, y a título de restablecimiento del derecho, se ordene conceder a la actora la patente solicitada, expedir el certificado de patente y publicarla en la Gaceta de Propiedad Industrial.

I.- FUNDAMENTOS DE HECHO Y DE DERECHO

I.1.- Se señalan como hechos relevantes de la demanda, los siguientes:

16

1°. El 17 de julio de 1996 **WARNER-LAMBERT COMPANY**, a través de apoderado, solicitó ante la División de Nuevas Creaciones de la Superintendencia de Industria y Comercio, la patente de invención para **“FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*)) -2-(4-FLUOROFENIL) -B, &DIHIDROXI -5- (1-METILETIL) -3-FENIL-4 ((FENILAMINO)CARBONIL)-1H-PIRROL-1-HEPTANOICO (2.1)”**.

2°. El 22 de octubre de 1996 mediante auto 2095 la División de Nuevas Creaciones concedió un plazo de 30 días para que el solicitante adjuntara copia legalizada de la primera solicitud respecto de la cual se reclamaba prioridad. Dicho plazo vencía el 4 de diciembre de 1996.

El solicitante, a través de memorial de 18 de noviembre de 1996, acompañó copia auténtica de la primera solicitud de patente estadounidense núm. 60/001,454 de 17 de julio de 1995.

3°. Mediante memorial de 6 de febrero de 1998 el solicitante presentó nuevo capítulo reivindicatorio con el cual se reemplazó el originalmente presentado y nuevo extracto de la misma solicitud.

El 31 de julio de 1998 se notificó un segundo auto de forma mediante el cual la División de Nuevas Creaciones aceptaba el nuevo capítulo reivindicatorio presentado junto con el memorial de 6 de febrero de 1998 y señalaba que la fuente normativa de reciprocidad indicada no se encontraba vigente en Colombia en la fecha de presentación de la solicitud.

4°. A través de memorial de 25 de septiembre de 1998 el solicitante indicó a la Superintendencia de Industria y Comercio que la fuente normativa de la reciprocidad que lo facultaba para reivindicar prioridad en dicho caso se encuentra en el artículo 2o del anexo 1o del Tratado sobre Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio, del Acuerdo por el cual se establece la Organización Mundial de Comercio.

5°. El extracto de la solicitud fue publicado en la Gaceta de la Propiedad Industrial de 29 de diciembre de 1998, con el término de los 30 días dentro de los

cuales cualquier persona podía presentar observaciones que desvirtuaran la patentabilidad de la invención, lo que no ocurrió.

6°. El 4 de julio de 2000 el solicitante presentó un nuevo capítulo reivindicatorio por medio del cual se reemplazó el presentado junto con el memorial de 6 de febrero de 1998 y nuevo extracto de la misma solicitud que incluía las nuevas reivindicaciones.

7°. El 8 de marzo de 2001 se notificó el auto mediante el cual la División de Nuevas Creaciones requirió al solicitante para que en un término máximo de 60 días diera respuesta al concepto técnico 0151 haciendo valer los argumentos y aclaraciones pertinentes. Estando dentro del plazo anterior la sociedad solicitante pidió una prórroga de 30 días para dar respuesta al auto antes mencionado, la cual dentro de este plazo presentó los argumentos y las aclaraciones necesarias.

8°. El 30 de noviembre de 2001, la Superintendencia de Industria y Comercio dictó la Resolución 40909 por medio de la cual se niega la patente solicitada con fundamento en la falta de novedad y de nivel inventivo.

9°. El 24 de enero de 2002 se interpuso contra la anterior Resolución recurso de reposición, y con la Resolución 059 la Superintendencia de Industria y Comercio confirmó la Resolución inicial.

I.2.- En apoyo de sus pretensiones la actora adujo, en síntesis, los siguientes cargos de violación:

Que los actos acusados violaron los artículos 14, 15, 18 y 20 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, por las razones que en síntesis se relacionan a continuación:

Indica la sociedad actora que los enunciados artículos resultan violados ya que el objeto de la invención denegada o sea la nueva forma cristalina III de atorvastatina cumple con los requisitos de patentabilidad, ya que es novedosa, tiene nivel inventivo y aplicación industrial, por lo que considera que el proceder de la Superintendencia de Industria y Comercio constituye una clara violación del artículo 14 en la medida en que la Administración está en la obligación de

17 conceder la patente solicitada, en virtud de que en este caso la invención cumple con todos los requisitos para ello.

Manifiesta igualmente que el citado artículo 18 también fue violado, ya que el objeto de la invención denegada sí tiene el nivel inventivo requerido sobre las enseñanzas de los documentos mencionados como anterioridades por la Administración, toda vez que el hecho de obtener las novedosas formas cristalinas de atorvastatina no se deriva de manera evidente del estado de la técnica, por lo que su negación constituye una clara violación de la normativa comunitaria.

Estima que como lo señala la legislación, para que una invención pueda ser considerada como patentable se requiere que la misma sea nueva, tenga nivel inventivo y aplicación industrial y que de acuerdo con la definición dada por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua Española invención es "*acción o efecto de inventar*" y por inventar se entiende "*hallar o descubrir una cosa nueva, no conocida*", entonces de las anteriores definiciones se puede inferir que la invención se deriva de una actividad creadora del hombre y es en esta operación creativa en donde reside el nivel inventivo.

Precisa que el objeto de la solicitud de patente denegada, es proporcionar una nueva forma cristalina de atorvastatina, la cual constituye una novedosa estructura tridimensional estable, lograda mediante un proceso químico sintético —no natural—, con propiedades diferentes a la atorvastatina amorfa, conocida en el estado de la técnica. Esta forma cristalina es de gran interés ya que es útil como inhibidor de una enzima en particular (HMG-CoA reductasa), que es la encargada de regular la síntesis de colesterol en el organismo. Por lo tanto, dicha forma cristalina al ser un agente hipolipídico e hipocolesterolémico, es capaz de reducir la producción y el nivel de lípidos y colesterol en la sangre, lo que resulta muy importante para el tratamiento de personas que sufren de condiciones asociadas con acumulaciones patológicas de colesterol en los vasos sanguíneos.

Expresa que es importante considerar que tanto la novedad como el nivel inventivo deben ser apreciados sucesivamente y que de ningún modo son excluyentes pues, por el contrario, el nivel inventivo debe apreciarse luego de haberse reconocido la novedad de la misma, lo que quiere decir que solo se puede entrar a estudiar el nivel inventivo respecto de invenciones que han sido reconocidas como novedosas, como es el caso de la invención denegada en el presente caso.

Afirma que para evitar caer en la subjetividad el examen no se debe basar en el mero juicio de valor sobre el esfuerzo creador del inventor o sobre el mérito que pueda tener la invención, sino en el hecho de analizar las circunstancias que rodearon el momento en que se desarrolló la invención con el fin de determinar si la misma resulta obvia, o si se deriva evidentemente del estado de la técnica.

Aduce que la Administración al considerar erróneamente que las formas cristalinas reivindicadas no constituyen una invención, no tuvo en cuenta el principio de la citada Decisión, que señala que todo producto o procedimiento es patentable siempre y cuando cumpla con los requisitos de patentabilidad y que solamente aquellas materias expresamente excluidas de patentabilidad no son patentables.

Anota que de acuerdo con la noción de lo que se considera invención por parte de la Superintendencia de Industria y Comercio, que la define como **“una formulación de una solución real a un problema técnico”**, la patente denegada realmente constituye una invención, toda vez que en efecto cumple con la definición dada por la Superintendencia, ya que gracias a la novedosa Forma III cristalina de atorvastatina desarrollada, es posible obtener formulaciones farmacéuticas que contengan dicha sustancia con características de estabilidad mejorada, adecuar el proceso mediante el cual se produce la atorvastatina para la producción a gran escala ya que se obtiene un producto con características de filtrado y secado más favorable con respecto al producto amorfo conocido. Todas estas ventajas claramente constituyen una solución adecuada y de gran aplicación práctica, representando así un considerable aporte al estado de la

18

técnica y, por lo tanto, cumpliendo con los requisitos de patentabilidad establecidos en la legislación andina.

Estima que la Superintendencia al negar la patente solicitada, adiciona dentro de lo que la Decisión 486 considera como no patentable una categoría de invenciones cuando señala, respecto a las formas cristalinas, que es claro que ni la Decisión en comento ni las interpretaciones del Tribunal de Justicia del Acuerdo de Cartagena asimilan tales formas o productos y tampoco establecen que éstos constituyan invenciones.

Anota que las normas en parte alguna establecen que las formas cristalinas de compuestos conocidos o no, no puedan ser considerados como productos, así como tampoco definen expresamente que tales formas no deban ser consideradas como invenciones o que ellas no sean patentables.

Reitera que no es correcto afirmar, como lo hace la Superintendencia, que las formas cristalinas no sean invenciones, por cuanto no aparecen taxativamente señaladas dentro de la lista que el artículo 15 de la Decisión 486 no considera como invenciones; y de la misma manera, que las formas cristalinas no sean patentables en Colombia, toda vez que las excepciones de patentabilidad se encuentran definidas dentro del artículo 20, ibídem, y en ningún aparte de dicha disposición se establece específicamente que las formas cristalinas de un compuesto químico deban ser clasificadas como objetos no patentables.

Concluye que la Superintendencia además de no comprender a cabalidad el objeto reivindicado, estableció argumentos que resultan violatorios de las disposiciones de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina y de las interpretaciones dadas por el Tribunal de Justicia Andino, lo que comporta una clara ilegalidad frente a los preceptos señalados por la legislación andina en materia de propiedad industrial.

II-. TRAMITE DE LA ACCIÓN

A la demanda se le imprimió el trámite del procedimiento ordinario, en desarrollo del cual se surtieron las etapas de admisión, fijación en lista, probatoria y alegaciones.

II.1. CONTESTACIÓN DE LA DEMANDA.

LA NACIÓN - SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO, a través de apoderado, contestó la demanda, y para oponerse a la prosperidad de las pretensiones adujo, en esencia, que carecen de apoyo jurídico.

Manifiesta que en relación con este caso se debe precisar que la ausencia del nivel inventivo determinó la negativa de la concesión de la patente, en la medida en que éste no se probó durante el trámite respectivo.

Que la forma cristalina que se pretende proteger no corresponde a una composición de materia, sino simplemente a una forma cristalina, es decir a una configuración tridimensional en el estado sólido de una molécula ya conocida previamente en el estado de la técnica. Esta forma cristalina III, solo corresponde a una nueva presentación a nivel tridimensional de la molécula atorvastatina, la cual es conocida en el estado de la técnica desde la década de los años 90.

Agrega que debe tenerse en cuenta que la presente forma cristalina no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto de la atorvastatina amorfa – no cristalina-, es decir, no modifica o aumenta la actividad como agente antihipercolesterolemizante, conocida para la atorvastatina amorfa presente en el estado de la técnica.

Además, que el fenómeno del polimorfismo es ampliamente conocido en las ciencias farmacéuticas, ya que al parecer todos los materiales (orgánicos e inorgánicos) existen en varias formas polimórficas.

Aduce que las ventajas atribuidas a la Forma III de atorvastatina tales como mayor estabilidad durante la etapa de almacenamiento no resultan sorprendentes para una persona medianamente versada en la ciencia farmacéutica, ya que es

19

bien sabido, en general, cuando para un compuesto dado se ha identificado al menos una forma de cristalización; que puede decirse que dicha forma cristalina tiene menor energía libre que la configuración amorfa, por lo que entonces resulta ser más estable; así mismo ocurre en la comparación de energía libre entre diferentes formas cristalinas del mismo compuesto, aquella que presente menor energía libre, corresponde a la configuración espacial más estable.

Que el cristal en sí es debido a la propia naturaleza molecular del compuesto y su interacción con el medio al que es expuesto.

Agrega que la forma cristalina III de la atorvastatina, sólo puede ser identificada de la atorvastatina amorfa en un producto terminado –medicamento- mediante el desarrollo de metodologías analíticas complejas, por ejemplo: difracción de rayos X, ya que esta forma cristalina III de la atorvastatina no posee otras características diferentes a la atorvastatina amorfa conocida en el estado de la técnica.

Manifiesta que la circunstancia de un previo reconocimiento mediante la concesión de la patente en otro país no obliga a la Administración. Que además, se sabe que los estudios de patentabilidad se efectúan bajo los lineamientos de la Decisión 486, la jurisprudencia andina y los tratados internacionales sobre la materia que están vigentes en nuestro país, no bajo los sistemas de patentes foráneos. Que contrario a lo que afirma la parte actora, las Resoluciones acusadas no está viciadas de nulidad, toda vez que se ajustan a pleno derecho y no violentan normas legales ni de carácter superior.

III-. ALEGATO DEL MINISTERIO PÚBLICO

La Agencia del Ministerio Público en la oportunidad procesal correspondiente, solicitó la interpretación prejudicial al Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en los términos y para los efectos previstos en la Ley 17 de 1980, arts. XXVIII y s.s. (folio 676).

IV-. CONSIDERACIONES DE LA SALA

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, en respuesta a la solicitud de interpretación prejudicial de las normas comunitarias invocadas en la demanda, concluyó:

“PRIMERO: la norma sustancial que se encontrare vigente al momento de presentarse la solicitud de patente de invención, será la aplicable para resolver si se han cumplido los requisitos para la concesión o denegatoria de la misma. La norma comunitaria en materia procesal se aplicará a partir de su entrada en vigencia, a los trámites en curso o por iniciarse. De hallarse en curso un procedimiento, la nueva norma se aplicará inmediatamente a los trámites procesales pendientes.

“SEGUNDO: Para que una invención de producto o de procedimiento sea objeto de protección a través de una patente deberá, necesariamente, cumplir con los requisitos de novedad, nivel inventivo y susceptibilidad de aplicación industrial.

“TERCERO: La invención, de producto o procedimiento, carecerá de novedad, si ya se encontrare comprendida en el estado de la técnica, entendiéndose como tal todo conocimiento que haya sido accesible al público a través de cualquier medio, en tiempo anterior a la fecha de presentación de la solicitud de patente o de la prioridad reconocida, salvo las excepciones establecidas en el artículo 3 de la Decisión 344.

Cuando la invención se encuentre integrada por una serie de elementos, cada uno de los cuales pudiera ser conocido en el estado de la técnica, no habría lugar a exigir la novedad en cada uno de ellos sino en su combinación, caso de ser ésta la que dé lugar a la modificación esencial en que ha de consistir aquélla.

“CUARTO: La invención debe ser el resultado de una actividad creativa del hombre que constituya un avance tecnológico, pudiéndose alcanzar la regla técnica propuesta a través de procedimientos o métodos comunes ya conocidos

20

en el área técnica correspondiente. Sin embargo, la invención no tendrá nivel inventivo si resulta obvia para un experto medio, el cual deberá hallarse provisto de experiencia, saber general en la materia y conocimientos específicos en el campo de la invención.

A los efectos de establecer si el requisito de nivel inventivo se encuentra cumplido, será necesario determinar si, con los conocimientos integrantes del estado de la técnica, el experto medio habría alcanzado la solución reivindicada para el problema técnico de que se trate.

No tendrá nivel inventivo el objeto de la invención que reproduzca, en lo sustancial, la función, los medios y el resultado de otro que forme parte del estado de la técnica. Tampoco lo tendría la combinación que busque obtener un efecto conocido, sobre la base de materiales, propiedades o procedimientos también conocidos, toda vez que no bastará la sustitución de un elemento por otro cuyas propiedades sean conocidas como productoras de aquel efecto.

“QUINTO: No serán objeto de patentamiento las invenciones de producto o de procedimiento que contraríen intereses fundamentales, como los relativos al orden público, a la moral, a las buenas costumbres, a la vida, a la salud y a la identidad genética del cuerpo humano, entre otros.

“SEXTO: A fin de otorgar una patente que confiera el derecho a su titular de impedir que terceros exploten sin su consentimiento el invento protegido, es necesario que se verifique la conformidad a derecho de la solicitud correspondiente.

La oficina nacional competente, en el marco del procedimiento establecido en los Capítulos III y IV de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, deberá pronunciarse sobre la admisión a trámite de la solicitud de patente; una vez admitida ésta, juzgará sobre si cumple con los requisitos de forma previstos en la Decisión citada; en caso afirmativo, haya habido o no contradictorio, procederá al examen de patentabilidad, a cuyo efecto verificará si la invención satisface o no los requisitos contemplados en la norma sustancial vigente para la fecha de la solicitud de patente, y si se encuentra o no incurso en

las prohibiciones de patentabilidad; agotado el procedimiento, la oficina procederá al examen definitivo para otorgar o no el título de la patente: de resultar favorable el examen, la patente será otorgada; de resultar parcialmente desfavorable, el título será concedido para las reivindicaciones aceptadas; y de ser desfavorable, el título será denegado” (folios 763 a 765).

El Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina en la interpretación 138-IP-2006 rendida dentro de este proceso, teniendo en cuenta que la solicitud de otorgamiento de la patente de invención para “**FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO ...**”, fue presentada el 17 de julio de 1996, es decir, bajo la vigencia de la Decisión 344 de la Comisión de la Comunidad Andina, interpretó de oficio las siguientes normas:

Decisión 344:

“Artículo 1.- Los Países Miembros otorgarán patentes para las invenciones sean de productos o de procedimientos en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas, tengan nivel inventivo y sean susceptibles de aplicación industrial”.

“Artículo 4.- Se considerará que una invención tiene nivel inventivo, si para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica correspondiente, esa invención no hubiese resultado obvia ni se hubiese derivado de manera evidente del estado de la técnica”.

“Artículo 7.- No serán patentables:

- a) Las invenciones contrarias al orden público a la moral o a las buenas costumbres;*
- b) Las invenciones que sean evidentemente contrarias a la salud o a la vida de las personas o de los animales, a la preservación de los vegetales o a la preservación del medio ambiente;*
- c) Las especies y razas animales y procedimientos esencialmente biológicos para su obtención;*

2/

d) Las invenciones sobre las materias que componen el cuerpo humano y sobre la identidad genética del mismo; y

e) Las invenciones relativas a productos farmacéuticos que figuren en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud”.

Decisión 486:

“Artículo 45.- Si la oficina nacional competente encontrara que la invención no es patentable o que no cumple con alguno de los requisitos establecidos en esta Decisión para la concesión de la patente, lo notificará al solicitante. Este deberá responder a la notificación dentro del plazo de sesenta días contados a partir de la fecha de notificación. Este plazo podrá ser prorrogado por una sola vez por un período de treinta días adicionales.

Cuando la oficina nacional competente estimara que ello es necesario para los fines del examen de patentabilidad, podrá notificar al solicitante dos o más veces conforme al párrafo precedente.

Si el solicitante no respondiera a la notificación dentro del plazo señalado, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, la oficina nacional competente denegará la patente”.

“Artículo 48.- Si el examen definitivo fuere favorable, se otorgará el título de la patente. Si fuere parcialmente favorable, se otorgará el título solamente para las reivindicaciones aceptadas. Si fuere desfavorable se denegará”.

“DISPOSICIONES TRANSITORIAS

“PRIMERA.- Todo derecho de propiedad industrial válidamente concedido de conformidad con la legislación comunitaria anterior a la presente Decisión, se regirá por las disposiciones aplicables en la fecha de su otorgamiento salvo en lo que se refiere a los plazos de vigencia, en cuyo caso los derechos de propiedad industrial preexistentes se adecuarán a lo previsto en esta Decisión.

En lo relativo al uso, goce, obligaciones, licencias, renovaciones y prórrogas se aplicarán las normas contenidas en esta Decisión.

Para el caso de procedimientos en trámite, la presente Decisión regirá en las etapas que aún no se hubiesen cumplido a la fecha de su entrada en vigencia”.

Para el análisis de los cargos se hace conveniente efectuar las siguientes precisiones en torno al objeto de la invención, en relación con los requisitos de patentabilidad establecidos en la Decisión 344 de la citada Comisión, por ser esta última la normatividad aplicable, de acuerdo con la interpretación prejudicial solicitada en este proceso.

Como quedó expuesto en la Jurisprudencia del Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, para que una invención sea patentable a la luz de la Decisión 344, debe reunir los siguientes requisitos: novedad, nivel inventivo y susceptibilidad de aplicación industrial.

Dice el mencionado Tribunal que la **invención** ha sido considerada por la doctrina como “...la solución de un problema técnico aplicable a la industria, y que proporciona la posibilidad de obtener un cierto resultado útil (BAYLOS CORROZA, Hermenegildo: ‘Tratado de Derecho Industrial’. Segunda edición, Editorial Civitas, 1993, p. 695)” (folio 756).

Agrega que el “objeto de la invención de producto está constituido por un cuerpo cierto destinado a llenar una necesidad industrial que el estado de la técnica aún no ha satisfecho. En cambio, el objeto de la invención de procedimiento se encuentra conformado por ‘una serie o sucesión de operaciones que inciden sobre una materia (sólida, líquida o gaseosa) que se encamina a la obtención de una cosa o de un resultado’. (Otero Lastres, José Manuel. Ob. Cit)” (folio 756).

Aduce que el requisito de **novedad** contenido en el artículo 2 de la Decisión 344, exige que la invención “...no esté comprendida en el estado de la técnica...” (folio 757).

Que en este contexto al tenor de la disposición citada, “...la invención deja de ser nueva si ha sido accesible al público por cualquier medio, sin que tenga relevancia el lugar en el que se ha producido, ni el número de personas a las

22

que ha alcanzado dicha accesibilidad, salvo las excepciones establecidas en el artículo 3 de la Decisión 344” (folio 757).

Señala que “(...) La fecha a partir de la cual la Oficina Nacional Competente deberá realizar el estudio de la novedad, o de lo no comprendido en el estado de la técnica, ‘no sólo se refiere a la que constare en la solicitud, sino también a la de la prioridad reconocida por el artículo 12 de la Decisión 344. La Oficina Nacional Competente tiene la obligación de determinar en primera instancia la fecha a partir de la cual se podrá realizar el análisis comparativo de la invención con el estado de la técnica existente en el resto del mundo para esa fecha. Todo lo que haya sido accesible al público en los términos del artículo 2º constituirá el estado de la técnica que podrá destruir o no la novedad de la invención cuya patente se solicita’. (Proceso 12-IP-98, publicado en la G.O.A.C. N°. 428 de 16 de abril de 1999, caso: COMPOSICIONES DETERGENTES COMPACTAS CON ALTA ACTIVIDAD CELULASA)” (folio 759).

El Tribunal reitera que para verificar la **novedad** de la invención se deben observar las siguientes reglas:

- a) Concretar cuál es la regla técnica aplicable a la patente, para lo cual el examinador técnico deberá valerse de las reivindicaciones.
- b) Precisar la fecha con base en la cual deba efectuarse la comparación entre la invención y el estado de la técnica, la que puede consistir en la fecha de la solicitud o la de la prioridad reconocida.
- c) Determinar cuál es el contenido del estado de la técnica (anterioridades) en la fecha de prioridad.
- d) Comparar la invención solicitada con la regla técnica.

Respecto **del nivel inventivo**, el Tribunal de Justicia Andino sostiene que este requisito contenido en el artículo 4o de la Decisión 344 “...que exige que la invención tenga nivel inventivo, presupone que la misma represente un salto cualitativo en relación con la técnica existente y, además de no ser obvia para una persona del oficio normalmente versada en la materia técnica, debe ser

siempre el resultado de una actividad creativa del hombre, lo que no impide que se alcance la regla técnica propuesta utilizando procedimientos o métodos comunes o ya conocidos en el área técnica correspondiente, aunque tampoco debe constituir el resultado de derivaciones evidentes o elementales de lo ya existente para un experto medio en esa materia técnica. 'El experto medio deberá poseer experiencia y contar con un saber general en la materia y con una serie de conocimientos en el campo específico de la invención'. (Proceso 43-IP-2002, publicado en la G.O.A.C N°. 870 de 9 de diciembre de 2002, caso: FORMULACIONES DE PEPTIDOS HIDROSOLUBLES DE LIBERACIÓN RETARDADA)" (folio 759).

El Tribunal Andino trae a colación algunos criterios de las Cámaras de Recursos que deben tenerse en cuenta para analizar la existencia de nivel inventivo:

"...las Cámaras de Recursos han adoptado el método llamado 'acercamiento problema-solución'...consistente, en lo esencial, en 'a) identificar el estado de la técnica más próximo a la invención reivindicada'; b) evaluar los resultados (o efectos) técnicos obtenidos por la invención reivindicada en relación con el 'estado de la técnica más próximo'; c) examinar si, de conformidad con el estado de la técnica más próximo, el experto en la materia habría o no propuesto las características técnicas que distinguen la invención reivindicada y que permiten alcanzar los resultados por ella obtenidos' (Office européen des brevets, op. Cit)". (Proceso 13-IP-2004, ya citado)" (folio 760).

En cuanto a la **susceptibilidad de aplicación industrial**, señala que la norma comunitaria también exige que el objeto de la invención pueda ser producido o utilizado en cualquier tipo de actividad productiva, incluidos los servicios.

Además, que la Decisión 344 establece en su artículo 7o las prohibiciones de patentabilidad que *"si bien se refieren a productos o procedimientos que, en principio, pudieran ser considerados invenciones, razones morales, o de orden público, o relativas a la salud o a la vida de las personas, impiden que los mismos puedan ser objeto de apropiación exclusiva con fines lucrativos o industriales"* (folio 761).

23

En tal sentido, la Sala estima pertinente analizar los actos acusados frente a los mencionados requisitos, teniendo en cuenta que éstos a la luz de la normatividad Andina, son de carácter objetivo, es decir, sólo los mismos pueden aplicarse.

En este caso es menester hacer referencia a las pruebas allegadas al proceso, así:

La sociedad demandante aporta como pruebas, entre otras, la Resolución 40909 de 30 de noviembre de 2001, expedida por el Superintendente de Industria y Comercio, mediante la cual se niega la patente; copia del recurso de reposición interpuesto el 24 de enero de 2002; copia de la Resolución 059 de 14 de enero de 2003, mediante la cual se confirma la Resolución 40909; copia de la declaración rendida por el profesor Stephen R. Byrn; copias de las patentes concedidas en Venezuela 96-1277, en Ecuador PI 01-1697, Perú 2727 y solicitud europea EP 0 848704.

Además, solicita que se oficie a la demandada para que allegue copia del expediente 96-037.513 y se reciba testimonio del doctor José Antonio Henao.

De las pruebas relacionadas se destaca el testimonio rendido por el doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ, que obra en los folios 639 a 648, del cual se transcriben a continuación los apartes más importantes, partiendo de la pregunta 2, ya que la anterior corresponde a la verificación de sus condiciones civiles.

“Sírvasse manifestar al Despacho lo que le conste sobre la demanda presentada por WARNER LAMBERT COMPANY, contra las Resoluciones expedidas por la Superintendencia de Industria y Comercio núms. 40909 de 30 de noviembre de 2001 y la 059 de 14 de enero de 2003, por medio de las cuales se niega una patente de invención **“CONTESTÓ:** *Con respecto a la patente que tengo conocimiento de la solicitud de patente de la forma cristalina III, de la atorvastatina, la cual ha sido negada, básicamente esas son las características. Tuve oportunidad de leer el expediente...para enterarme, lo solicité para enterarme directamente de cómo se había hecho la solicitud y comparar la razón por la cual había sido en este caso negada ya que se me solicitaba ser testigo en este caso por eso solicité el expediente para estar informado.*

(Cuestionario de la Actora) PREGUNTADO: Defina qué entiende Ud por el término polimorfismo? **CONTESTÓ:**...se refiere a las diferentes formas de ordenamiento de las moléculas de un compuesto en particular al llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: En su opinión es deseable obtener la forma cristalina polimórfica de un compuesto químico? **CONTESTÓ:** Sí, diferentes formas polimórficas de un mismo compuesto presentan diferentes propiedades es de interés comercial e industrial el poder obtener diferentes formas cristalinas de un compuesto en particular con el propósito de buscar las mejores propiedades, de acuerdo a su interés, presento o hago entrega de una copia de las páginas veintisiete (27) y veintiocho (28) del libro Polymorphism in Molecular Crystals del doctor Joel Bernstein,...la sección 1.5 donde hace referencia a la importancia industrial y comercial de los polimorfos. En este estado de la Diligencia el testigo anexa lo señalado anteriormente en 7 folios.

PREGUNTADO: Ha obtenido alguna vez una forma cristalina de un compuesto químico? **CONTESTÓ:** Sí, he obtenido numerosas formas cristalinas de varios compuestos químicos.

PREGUNTADO: En su opinión de experto, la obtención de una nueva forma cristalina por primera vez puede ser considerada como algo difícil o no? **CONTESTÓ:** Sí, la obtención de una nueva forma cristalina es algo bastante difícil, su grado de dificultad radica en que no se tiene certeza de si un compuesto en particular puede cristalizar o no, es importante cuando se inicia con el proceso de cristalización de una nueva forma cristalina establecer un conjunto de condiciones para ciertas variables las cuales permitan o favorezcan el proceso de cristalización.

PREGUNTADO: Considera usted que es sencillo para un químico obtener una nueva forma cristalina de un compuesto químico. **CONTESTÓ:** No, aún para un químico la obtención de una nueva forma cristalina es algo difícil, en este proceso como mencioné previamente el químico debe establecer las mejores condiciones de una serie de variables para que esa nueva forma cristalina llegue.

24

al estado sólido, por supuesto en forma ordenada; es importante también aquí resaltar que estas condiciones de esta nueva forma cristalina son diferentes siempre a las condiciones establecidas para cristalizar otras formas cristalinas del mismo compuesto químico.

PREGUNTADO: En su experiencia, cuando se obtiene una nueva forma polimórfica cristalina de un compuesto químico por primera vez, se sigue siempre un procedimiento estándar, es decir un mismo procedimiento con las mismas condiciones? **CONTESTÓ:** No, en el proceso de obtención de una nueva forma cristalina por primera vez no se sigue un procedimiento estándar similar a una receta, ya he mencionado que anteriormente para la obtención de esas condiciones que le favorezcan se requiere nuevos procedimientos, y juega un papel importante en la obtención de estas condiciones el investigador, él es la persona encargada de dar tanto las condiciones como el ambiente en el cual se van a ordenar esas moléculas al llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: Si existen variaciones en los procesos de obtención de formas cristalinas polimórficas, a los que se hace referencia en la respuesta anterior, siguen estas variaciones algún patrón de comportamiento definido?

CONTESTÓ: No, estas variaciones no siguen ningún tipo de comportamiento definido debido a que no se conocen las características de esas variables, ni la forma como van a interactuar con las demás variables. El éxito, nuevamente lo repito, consiste en obtener las mejores condiciones.

PREGUNTADO: Podría mencionar algunas de las variables involucradas en un procedimiento de obtención de cristales? **CONTESTÓ:** Sí, escogencia de solventes, mezcla de solventes, proporciones de solventes en una mezcla, temperaturas de enfriamiento, velocidad de eliminación de un solvente, presión o condiciones de presión, condiciones de agitación, entre otras.

PREGUNTADO: Considera usted que las interacciones entre las variables previamente descritas, es decir el efecto que tiene una variable sobre otra, son previsibles cuando se obtiene una forma polimórfica por primera vez?

CONTESTÓ: No, precisamente porque no se conoce el comportamiento de esas

variables es muy difícil predecir, en este caso el efecto de una variable sobre la otra.

PREGUNTADO: Según su opinión de experto, considera Usted que la obtención de una forma cristalina se puede considerar como un acto rutinario que no involucra ningún tipo de proceso creativo? **CONTESTÓ:** No, la obtención de una nueva forma cristalina no se puede considerar como un acto rutinario, juega un papel importante la creatividad del investigador, es él quien tiene que establecer las mejores condiciones de esas variables para la obtención de esa nueva forma cristalina. Por lo tanto, para la obtención de diferentes formas cristalinas se requiere diferentes condiciones, las cuales son dadas o impuestas por el investigador.

PREGUNTADO: Cuando por primera vez uno obtiene una forma cristalina de un compuesto químico que adicionalmente presenta propiedades terapéuticas, considera Usted que existe algún tipo de aporte frente a lo existente en el estado de la técnica? **CONTESTÓ:** Sí, al obtener por primera vez una forma cristalina de un compuesto que presente propiedades terapéuticas siempre hay un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica; por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas nuevas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respecto a ese compuesto en particular.

PREGUNTADO: Para la siguiente pregunta me permito leer una parte de la Resolución 059 dictada por la Superintendencia de Industria y Comercio que obra a folio 48 del expediente: 'Es evidente que la configuración cristalina que adopte una sustancia depende únicamente de su propia naturaleza fisico-química y termodinámica que dirigirá su respuesta frente al ambiente y posterior configuración cristalina por lo tanto, no resulta desacertado el

referirlo como una condición natural del propio compuesto'. Comparte Usted la opinión de que la obtención de una forma cristalina se debe simplemente a que es la sustancia es la que decide si cristaliza o no, y que en ese sentido, la cristalización es simplemente una respuesta natural del mismo compuesto?

CONTESTÓ: No, la cristalización de una nueva sustancia en el estado sólido no es una respuesta natural del mismo compuesto, la sustancia cristaliza como respuesta a las condiciones que le impone el investigador, es el investigador quien establece las mejores condiciones de las variables para generar un entorno de las moléculas hacia el cual ellas deben responder para llegar al estado sólido.

PREGUNTADO: De su experiencia en procesos de cristalización nos podría dar algún ejemplo? **CONTESTÓ:** Sí, hace aproximadamente un año he estado intentando cristalizar nuevas formas cristalinas de un compuesto tipo TIAZOLIDINONA el cual por su estructura conformacional, quiero decir de las TIAZOLIDINONAS, presentan actividad biológica antimicótico y otras veces antiinflamatoria, hasta el presente no he logrado obtener con éxito una nueva forma cristalina, con esto muestro la dificultad para la obtención de la cristalización; hay otros pero creo que es el más apropiado.

PREGUNTADO: De su experiencia en el laboratorio, conoce Usted algún procedimiento que permita obtener una sustancia en el que la sustancia no se obtenga en respuesta directa a las condiciones que le son impuestas?

CONTESTÓ: No, como he mencionado anteriormente una sustancia cristaliza en respuesta a las condiciones que le impone el investigador, bueno quiero resaltar precisamente la labor del investigador en este tipo de procesos, procesos de cristalización.

PREGUNTADO: De acuerdo con su respuesta anterior, podría afirmarse que la obtención de dichas sustancias involucra la actividad creadora del investigador? **CONTESTÓ:** Sí, por supuesto es muy valiosa la actividad creadora del hombre o del investigador, reitero es quien con su experiencia establece las mejores condiciones para la cristalización de una nueva forma cristalina.

PREGUNTADO: Específicamente y con respecto al proceso de cristalización y a la obtención de las formas cristalinas, considera Usted que la intervención del investigador resulta relevante? **CONTESTÓ:** Sí, definitivamente la intervención del investigador es relevante en el proceso de cristalización de nuevas formas cristalinas.

PREGUNTADO: Considera que el hecho de que la estructura de una nueva forma cristalina polimórfica no pueda ser predicha a priori le resta todo mérito investigativo e inventivo a la obtención de dicha nueva forma cristalina?

CONTESTÓ: No, el hecho de que no se pueda conocer a priori las características que llevan a la cristalización de una nueva molécula no resta mérito inventivo al proceso como tal, con respecto a estas condiciones no se tiene certeza de cuáles son las apropiadas para la cristalización de un material.

PREGUNTADO: Conoce Usted la sustancia química atorvastatina?

CONTESTÓ: Sí, conozco la existencia de formas cristalinas de atorvastatina al igual conozco la solicitud de patente de la forma cristalina III de la atorvastatina.

PREGUNTADO: En su opinión de experto, considera Usted que se podría afirmar que la forma amorfa de la atorvastatina es igual a la forma cristalina III?

CONTESTÓ: No, la forma amorfa de la atorvastatina contiene sus moléculas desordenadas al llegar al estado sólido por el contrario la forma cristalina contiene las moléculas de atorvastatina en forma ordenada al llegar al estado sólido o las contiene en forma ordenada en el estado sólido.

PREGUNTADO: Existe alguna técnica de análisis a partir de la cual sea posible observar esta diferencia en el ordenamiento molecular entre una forma cristalina y una forma amorfa?

CONTESTÓ: Sí, la técnica apropiada para diferenciar entre una forma cristalina y una amorfa de un compuesto en particular se puede determinar mediante la técnica de difracción de Rayos-X, quiero aportar dos ejemplos que así lo demuestran. En la figura 1, tenemos un difractograma que corresponde a una muestra sólida cristalina en él se pueden diferenciar muy bien una serie de picos o reflexiones los cuales están ubicados

en ciertas posiciones específicas sobre el eje de las abscisas (eje X) en donde marca un ángulo; al igual en el eje de las ordenadas (eje Y) tenemos diferentes alturas para esos picos. Cada vez que yo tome un difractograma de la misma muestra de una sola forma cristalina o de esa misma forma cristalina debo obtener un difractograma similar donde las posiciones y las alturas de los picos sean siempre las mismas, quiere decir que el difractograma de una sustancia sólida cristalina es la huella digital de esa forma cristalina en particular y su detección se puede hacer gracias a ello en una forma similar a como se procede en dactiloscopia. En la figura número 2 se representa el difractograma de una sustancia amorfa en ella a diferencia de la figura 1 se puede observar pocas bandas anchas lo cual nos está indicando el desorden de la molécula en el proceso de la llegada al estado sólido...

PREGUNTADO: Por favor indique qué entiende en su opinión por nueva composición de materia en el área de la cristalografía? **CONTESTÓ:** Cristalográficamente hablando una nueva composición de materia se refiere a un nuevo ordenamiento de las moléculas de un compuesto particular al llegar a un estado sólido.

PREGUNTADO: De acuerdo con su opinión, se podría afirmar que la forma cristalina y la forma amorfa de una sustancia tienen el mismo ordenamiento molecular? **CONTESTÓ:** No, la forma amorfa de una sustancia cristalina posee sus moléculas desordenadas mientras que la forma cristalina del mismo compuesto en particular posee sus moléculas en forma ordenada.

PREGUNTADO: En vista de sus respuestas anteriores, es su experta opinión que la nueva forma cristalina III de atorvastatina puede ser considerada como una nueva composición de materia? **CONTESTÓ:** Sí, la nueva forma III de atorvastatina debe ser considerada como una nueva composición de materia porque las condiciones dadas a las variables que intervienen en el proceso de cristalización primero son diferentes para generar un ambiente diferente al de las otras formas cristalinas de la atorvastatina lo cual lleva a las moléculas a ordenarse en forma diferente a las otras formas de atorvastatina.

PREGUNTADO: Conoce Usted, o ha oído hablar, acerca del Doctor Stephen R. Byrn o su obra? **CONTESTÓ:** Sí, el profesor Stephen Byrn es un conocido investigador en el área del polimorfismo su obra a nivel de producción intelectual ha sido bastante numerosa, posee un buen número de artículos internacionales sobre el tema polimorfismo al igual que ha escrito un libro muy conocido en el área el cual se titula química del estado sólido de fármacos.

PREGUNTADO: Quisiera darle al testigo el expediente para que lea una parte de la declaración del Profesor Stephen Byrn que obra a folio 154 a 155...En el testimonio adjuntado como evidencia en la demanda presentada, el Dr. Byrn asegura que las formas cristalinas de atorvastatina y que las formas cristalinas en general de cualquier compuesto químico involucran la capacidad inventiva del hombre, y que en consecuencia, el mérito del investigador que obtiene una forma cristalina debe ser reconocido. Esta Usted de acuerdo con esta opinión?

CONTESTÓ: Sí, estoy de acuerdo con la opinión del doctor Byrn. En el momento de cristalizar cualquier compuesto o llevar al estado sólido cualquiera de las formas de la atorvastatina, juega un papel importante la capacidad inventiva del investigador por tal razón, su trabajo debe ser considerado como meritorio. Como he mencionado anteriormente es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida.

PREGUNTADO: Es la obtención de una nueva forma cristalina de atorvastatina algo que puede ser considerado como obvio o fácilmente derivado del estado de la técnica? **CONTESTÓ:** No,...no debe ser considerado como obvio ni derivado del estado de la técnica, como mencioné anteriormente al referirme a otras formas cristalinas de la atorvastatina el hecho de lograr con éxito establecer las condiciones para la obtención de la forma cristalina III debe ser considerada como un aporte al estado de la técnica en lo referente a la atorvastatina”.

De lo anteriormente expuesto, cabe argüir que lo expresado por la Administración en la contestación de la demanda se fundamentó en los

22

contenidos de los exámenes de fondo y de los actos acusados como punto central para decidir que la solicitud de patente no reunía los requisitos plasmados en las normas comunitarias. En otras palabras, no debatió en lo más mínimo las pruebas aportadas por la actora, en especial el testimonio rendido por el experto en el área de la cristalografía y/o polimorfismo, como tampoco la declaración del Profesor Stephen Byrn y, menos aún, el aparte del libro Polymorphism in Molecular Crystals del doctor Joel Bernstein, donde hace referencia a la importancia industrial y comercial de los polimorfos.

Su silencio, inclusive en los alegatos de conclusión, en donde se limitó a repetir los argumentos expuestos en la contestación, lleva a admitir que lo sostenido en dichas pruebas se ajusta a la realidad de que el invento cumple a cabalidad con los requisitos de las normas comunitarias.

En efecto, mientras que en la contestación de la demanda se expresa que *“En relación con el caso de que trata este proceso, se debe precisar que la ausencia del requisito de nivel inventivo determinó la negativa de concesión de la patente en la medida en que éste no se probó durante el trámite administrativo...”*, el testimonio del doctor JOSÉ ANTONIO HENAO MARTÍNEZ y la declaración del Profesor Stephen Byrn, coinciden en que *“En-el-momento-de-cristalizar cualquier compuesto o llevar al estado sólido cualquiera de las formas de la atorvastatina, juega un papel importante la capacidad inventiva del investigador, por tal razón, su trabajo debe ser considerado como meritorio. Como he mencionado anteriormente es el investigador mediante su trabajo en el laboratorio quien establece las condiciones para la obtención de una nueva forma cristalina las cuales no son predecibles, ni son conocidas, ni se tienen en una forma preestablecida”*. Argumentación, que se reitera, no fue controvertida por la Administración.

Tampoco la Entidad demandada debatió la respuesta negativa del testigo, respecto a si la obtención de una nueva forma cristalina de atorvastatina, puede ser considerada como obvia o derivada del estado de la técnica.

En igual forma, las pruebas desvirtúan lo indicado en la contestación de la demanda, referente a que “...la forma cristalina que se pretende proteger en la presente solicitud no corresponde a una nueva composición de materia, sino simplemente a una forma cristalina, es decir, a un ordenamiento o configuración tridimensional en el estado sólido de una molécula ya conocida previamente en el estado de la técnica”, pues en la respuesta del aludido testigo, que se repite, no fue discutido por la Administración, se precisa que “la nueva forma III de atorvastatina debe ser considerada como una nueva composición de materia porque las condiciones dadas a las variables que intervienen en el proceso de cristalización primero son diferentes para generar un ambiente diferente al de las otras formas cristalinas de la atorvastatina lo cual lleva a las moléculas a ordenarse en forma diferente a las otras formas de atorvastatina”.

Además, la aseveración que hace la Administración en la contestación de la demanda, referente a que “...la presente forma cristalina no ofrece ventajas fármaco terapéuticas o biológicas respecto a la atorvastatina amorfa...”, es refutada en el testimonio rendido por el doctor Henao, quien precisa que “...al obtener por primera vez una forma cristalina de un compuesto que presente propiedades terapéuticas, siempre hay un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica; por ejemplo si se conocen dos formas cristalinas previamente de un compuesto con propiedades terapéuticas y quiero obtener una tercera forma cristalina como he mencionado anteriormente debo establecer unas nuevas condiciones de las variables para la obtención de esta nueva forma cristalina, en otras palabras, las tres formas cristalinas a que me refiero han sido logradas con diferentes condiciones y las condiciones para la obtención de esta nueva forma cristalina deben ser consideradas como un aporte frente a lo existente en el estado de la técnica con respecto a ese compuesto en particular”.

Aunado a lo anterior, se encuentran las patentes concedidas en Perú 2727, Venezuela 96-1277 y Ecuador PI 01-1697 que corresponden al objeto de la invención denegada, y si bien no obligan a la Administración, las mismas fueron otorgadas bajo los lineamientos de las normas comunitarias, ya que en ese entonces todos eran parte de los Países Miembros del Acuerdo de Cartagena que,

28

por lo tanto, constituyen prueba, que tampoco fue desvirtuada por parte de la entidad demandada.

En definitiva, la solicitud de patente de invención cuestionada cumple a cabalidad con los requisitos previstos en las normas contenidas en la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, ya que la materia reivindicada en dicha solicitud demuestra un avance significativo sobre el estado de la técnica, como lo indican las pruebas aportadas.

En efecto, la materia reivindicada hace posible *“obtener formulaciones farmacéuticas que contengan dicha sustancia con características de estabilidad mejorada, adecuar el proceso mediante el cual se produce la atorvastatina para la producción a gran escala ya que se obtiene un producto con características de filtrado y secado más favorable con respecto al producto amorfo conocido”*, tal como lo anota la actora y se infiere de las pruebas aportadas al proceso.

Por otra parte, la invención objeto de análisis no se encuentra incurso en las prohibiciones estipuladas en el artículo 7o de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, por consiguiente, su materia reivindicatoria es perfectamente patentable.

De manera que la Sala, acogiendo los presupuestos jurídicos contenidos en la interpretación prejudicial aportada por el Tribunal de Justicia de la Comunidad Andina, concluye que los actos administrativos acusados quebrantaron lo dispuesto en las normas comunitarias interpretadas por el citado Tribunal.

En consecuencia, se accederá a las súplicas de la demanda, como en efecto lo dispondrá en la parte resolutive de esta providencia.

En mérito de lo expuesto, el Consejo de Estado, Sala de lo Contencioso Administrativo, Sección Primera, administrando justicia en nombre de la República y por autoridad de la ley,

FALLA

200

PRIMERO.- DECLÁRASE la nulidad de las Resoluciones 40909 de 30 de noviembre de 2001 y 059 de 14 de enero de 2003, mediante las cuales la Superintendencia de Industria y Comercio negó a la actora el privilegio de patente de invención para la solicitud correspondiente a: **“FORMA III CRISTALINA DE SAL DE CALCIO DE ÁCIDO (R-(R*,R*))**-2-(4-FLUOROFENIL)-B,&-DIHIDROXI-5-(1-METILETIL)-3-FENIL4 ((FENILAMINO)CARBONIL)-1H-PIRROL-1-HEPTANÓICO,(2.1)”.

SEGUNDO.- A título de restablecimiento del derecho, **ORDÉNASE** conceder a la actora la patente solicitada y expedir el certificado correspondiente.

TERCERO.- ORDÉNASE la publicación de la presente sentencia en la Gaceta de Propiedad Industrial.

CUARTO.- En firme esta decisión y previas las anotaciones de rigor, archívese el expediente.

CÓPIESE, NOTIFÍQUESE, COMUNÍQUESE Y CÚMPLASE.

Se deja constancia de que la anterior sentencia fue leída, discutida y aprobada por la Sala en la sesión del 13 de agosto de 2009.

MARÍA CLAUDIA ROJAS LASSO

Presidenta

RAFAEL E. OSTAU DE LAFONT PIANETA

MARTHA SOFÍA SANZ TOBÓN

MARCO ANTONIO VELILLA MORENO