

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 05-001481- -00013-0000

Fecha: 2012-01-26 17:00:26 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 412 REPOSPRESRECU Folios: 28

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. _____ S. _____ D. _____

Re: Expediente No. 05-001.481

Solicitud de patente de invención titulada: "MONOCLORHIDRATO DE 2,5-DIONA-3-(1-METIL-1H-INDOL-3-IL)-4-[(1-PIRIDIN-2-ILMETIL)PIPERIDIN-4-IL]1H-INDOL-3-IL]-1H-PIRROL CRISTALINO"

Solicitante: ELI LILLY AND COMPANY.

Nuestra Ref.: P2004/000159

RECURSO DE REPOSICION

CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, D.C., identificado como aparece al pie de mi firma, en mi condición de apoderado de la sociedad solicitante, y dentro del término legal previsto por el artículo 51 del Código Contencioso Administrativo, me permito interponer RECURSO DE REPOSICIÓN en contra de la Resolución No. 75775, notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012.

1. ANTECEDENTES

La solicitud de patente ventilada en este expediente contiene un capítulo reivindicatorio con 3 reivindicaciones que fue radicado el 2606 de noviembre de 2008, en respuesta al primer examen de fondo expedido por esa Superintendencia (SIC) el 15 de agosto de 2008. Según la Resolución No. 75775, el Despacho niega la totalidad de las reivindicaciones por supuesta falta de nivel inventivo.

2. OBJETO DEL RECURSO

Que se revoque la resolución recurrida, y en su lugar se conceda el privilegio de patente de invención para las reivindicaciones pendientes de la presente solicitud, o en su defecto aquellas reivindicaciones que cumplan con los requisitos de patentabilidad.

3. FUNDAMENTO DEL RECURSO

Con referencia a los argumentos presentados por la SIC para desvirtuar el nivel inventivo de la presente solicitud en la resolución aquí recurrida, respetuosamente difiero del análisis expuesto, y procedo a refutar cada uno de dichos argumentos, exponiendo las motivaciones técnicas que desvirtúan la posición de ese Despacho.

3.1 a- La SIC insiste en que la patente WO0202094 (D1) y el documento “Farmacia Remington”¹ (D3), destruyen el nivel inventivo de la presente invención.

La SIC argumenta una vez más que D1 divulga el compuesto FB (2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il)-1H-pirrol), y la posibilidad de que dicho compuesto forme sales de adición de ácidos, de hecho, las sales preferidas son la sal hidrocloreuro y la mesilato.

La SIC presenta una tabla en la cual compara la materia divulgada en la presente invención con aquella divulgada en D1 y D3, y realiza el análisis de patentabilidad siguiendo la aproximación problema-solución en polimorfos² concluyendo lo siguiente:

- el arte previo más cercano es D1, que divulga la existencia de la sal FB-HCl en forma cristalina;
- la única diferencia entre D1 y la presente invención es el patrón de difracción de rayos X aquí reivindicado;
- el problema técnico a solucionar con la presente invención es proporcionar una nueva forma cristalina del compuesto FB;
- en el Capítulo Descriptivo se describen las ventajas de la forma cristalina reivindicada en la presente invención sobre la forma cristalina del compuesto FB base, sin embargo, dicha evidencia técnica no permite comprobar que si se soluciona el problema técnico planteado, porque la comparación se realiza con

¹ “Farmacia práctica Remington”. Volumen 2. 17ª edición. Editorial Médica Panamericana. Capítulo VIII. “Preparados Farmacéuticos y su elaboración”. Páginas 1912 a 1920, 1922 y 1923.

² Referencia al documento “Patenting Polymorphs at the European Patent Office”, realizado por la Dra. Sofia Papathoma (disponible en http://www.pcb.ub.edu/centrepatents/pdf/cursos/dillunsCP/papathoma_polymorphs.pdf)

- otras sales y la forma base del compuesto FB y pero no con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto divulgada en D1;
- no existe un efecto técnico probado, toda vez que no se demuestran las ventajas relacionadas con menor higroscopicidad, mayor estabilidad y biodisponibilidad de la forma cristalina reclamada frente a la forma cristalina de D1;
 - la solución al problema técnico es obvia a partir de lo divulgado en D3, específicamente porque diferentes formas cristalinas de un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas;
 - el estudio de polimorfos es parte de la tarea rutinaria que se realiza durante la etapa de preformulación farmacéutica;
 - la persona medianamente versada en la materia con conocimiento de lo divulgado en D1, particularmente la capacidad del compuesto FB-HCl de permanecer en forma cristalina, se habría encontrado motivado a utilizar los métodos descritos en D3 para identificar otras formas polimórficas de dicha molécula;
 - no es posible concluir que la identificación de una nueva forma cristalina involucre actividad inventiva, ya que la molécula había sido sintetizada con anterioridad;
 - la identificación de la nueva forma cristalina reclamada y su caracterización mediante la técnica de difracción de rayos X no representa un avance técnico real y tampoco un salto cualitativo ya se su efecto asociado no fue probado.



Teniendo en cuenta lo anterior, el Despacho concluye que la persona medianamente versada en la materia a la luz de las enseñanzas de D1 y D3 habría desarrollado el cristal de la sal monohidrocloruro del compuesto FB aquí reivindicado, como parte de un proceso rutinario y obvio, por lo cual carece de nivel inventivo.

b- En respuesta a mis argumentos presentados en respuesta al tercer examen de fondo, la SIC argumenta que:

- la sal monohidrocloruro del compuesto 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol en forma cristalina ya era conocida en D1 (página 7, página 8, líneas 23 a 28, y página 9, líneas 1 a 5);
- D3 describe procedimientos mediante los cuales el preformulador o experto medio en la materia puede preparar los polimorfos de un mismo compuesto, para el presente caso, el compuesto FB, y luego caracterizarlos mediante diferentes técnicas, lo cual se considera un trabajo de rutina dentro del ámbito farmacéutico;

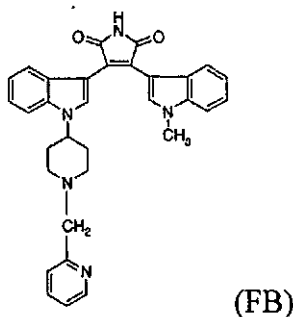
- D1 y D3 proporcionan toda la información necesaria para que la persona medianamente versada en la materia pueda derivar la forma cristalina aquí reivindicada de manera obvia;
- no se requiere ningún tipo de literatura especializada en fenómenos de cristalización para llevar a cabo la invención aquí reclamada;
- el objetivo de citar el documento D3 es precisamente demostrar que una persona normalmente versada en la materia conoce perfectamente que es posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, ya que es un fenómeno común del estado sólido de las moléculas y se produce por la modificación del solvente u otros factores;
- el establecimiento de los factores a tener en cuenta para preparar un polimorfo requieren una rigurosa atención de los detalles referentes a las condiciones de preparación, sin embargo, el control de dichos factores se considera una destreza básica de cualquier persona con formación en química;
- no existen reglas para predecir qué tipo o cuántos polimorfos producirá una molécula ya que es un fenómeno aleatorio que depende de las condiciones en su preparación;
- la presente invención se refiere a la obtención de un polimorfo mediante un procedimiento básico del conocimiento común, por ejemplo, recristalización, y su caracterización, por lo cual carece de nivel inventivo;
- el polimorfo reivindicado es el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el objetivo del investigador es determinar si el compuesto FB, el cual ya se conoce que existe en forma cristalina, puede existir en otras formas cristalinas, mediante procedimientos establecidos;
- la sal cristalina reivindicada no resuelve ningún problema técnico diferente al ya planteado en el estado de la técnica;
- frente al uso del test de obviedad para la evaluación de obviedad aplicado en casos de nuevas formas cristalinas en otras jurisdicciones, particularmente en Estados Unidos, el Despacho argumenta que los derechos conferidos por una patente son de carácter territorial y dicho método no es de aplicación en nuestra legislación, ya que la Oficina realizó el análisis de nivel inventivo basándose en la aproximación Problema-solución en polimorfos.

3.2. a- En primer lugar, me permito a continuación explicar a profundidad la materia aquí reivindicada y sus diferencias con el arte previo citado por la SIC (D1 y D3).

i) La presente invención reclama específicamente el monohidrocloruro de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol cristalino, que tiene un patrón de difracción de rayos X que comprende los siguientes picos característicos: $6,8 \pm 0,1$, $10,9 \pm 0,1$, $14,2 \pm 0,1$ y $16,6 \pm 0,1^\circ$ en 2θ , cuando el modelo se obtiene a partir de una fuente de radiación de cobre ($\text{CuK}\alpha$; $\lambda = 1,54056 \text{ \AA}$).

Cabe anotar que la molécula FB contiene dos átomos de nitrógeno básicos, por lo que las sales de ácido clorhídrico de dicho compuesto pueden existir como mono-HCl (monohidrocloruro) y como sal dihidrocloruro.

El compuesto en su forma de base libre presenta la siguiente fórmula estructural y se denomina FB:



ii) Como se establece en el Capítulo Descriptivo, y se ha mencionado en repetidas ocasiones en mis respuestas a los tres exámenes de fondo realizados para esta solicitud, la forma cristalina aquí reivindicada presenta ventajas frente a otras sales, tales como la sal citrato, mesilato, fosfato, tartrato y particularmente, sobre la sal dihidrocloruro, como se explica nuevamente a continuación:

- la sal citrato es insoluble en agua;
- la sal mesilato es higroscópica (ganancia de hasta el 2% de peso a 70% de HR y sobre el 15% de ganancia en peso a 95% HR);
- la sal fosfato exhibe rápida disolución y alta solubilidad inicialmente, pero su solubilidad disminuye a $71 \mu\text{mL}$ durante incubación prolongada. Adicionalmente, la sal fosfato es algo higroscópica y exhibe histéresis tras la desorción de agua, indicando la posible formación de hidratos;
- la sal tartrato es ligeramente higroscópica (aproximadamente 1% de ganancia en peso a una HR hasta 70%) pero pobremente soluble en muchos solventes de

recristalización; se requieren altas temperaturas para lograr su disolución; no se encuentran formas no solvatadas, por lo que su aislamiento puede ser difícil;

iii) Adicionalmente, se realizaron diferentes ensayos en los que se compara la sal cristalina FB-HCl (monohidrocloruro) de la presente invención con la forma cristalina del mismo compuesto no solvatado, estableciendo lo siguiente:

- la forma I de FB se obtiene típicamente como la forma cristalina no solvatada, con buena cristalización que se filtra rápido y proporciona un producto de alta pureza. Sin embargo, al mismo tiempo también se aísla un solvato que contiene THF (frecuencia 10-20%), el cual se filtra con dificultad y atrapa ciertas impurezas, requiriéndose el re-tratamiento del solvato aislado. La falta de control durante la preparación de la forma I FB ha limitado su potencial para el desarrollo de productos farmacéuticos finales;
- la sal cristalina FB-HCl de la presente invención presenta una temperatura de inicio de fusión de cerca 256°C, y retiene diferentes niveles de agua. Se realizó un estudio para determinar las características de sorción de humedad en los lotes de la FB-HCl cristalina, donde se encontró que retiene hasta 1.6%-hemihidrato y se le denominó "F-I higroscópico", la sal cristalina FB-HCl que no absorbe agua se denominó a su vez "F-I anhidro". Se determinó que la red cristalina de no se perturba por el proceso de sorción cuando se pasa de "F-I anhidro" a "F-I higroscópico". FI (ambos, higroscópico y anhidro) exhiben un patrón DRX fuerte, único, con picos oscuros y una línea base plana, indicativa de un material cristalino (ver Tabla 1 en el Capítulo Descriptivo, página 9).

Los ensayos realizados determinaron la solubilidad para la forma I de FB y las formas "F-I anhidro" a "F-I higroscópico" de la sal cristalina aquí reivindicada, donde se concluyó que todas las formas estudiadas presentan una solubilidad similar a pH 2.2 y las formas anhidro e higroscópica son significativamente menos solubles en HCl 0.01N y en fluido intestinal simulado que la forma I de FB (ver Tabla 2 del Capítulo Descriptivo, página 11).

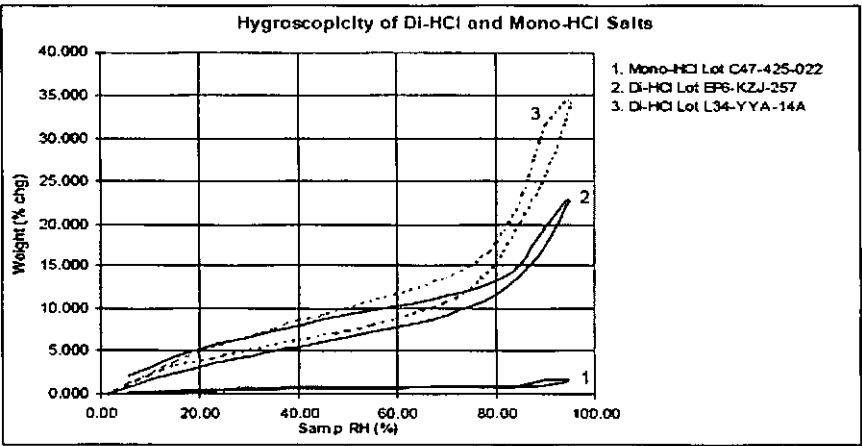
iv) En un siguiente ensayo se intentó determinar la velocidad de disolución intrínseca, lo cual no fue posible, ya que la Forma I de Fb se disolvió muy rápido (<10min) y las formas "F-I higroscópico", y "F-I anhidro" muy lento (no hubo disolución apreciable en 10 min). A la luz de dichos resultados se sospechó que la Forma I de Fb podría ofrecer ventajas de biodisponibilidad *in vitro*, por lo que seguidamente se realizó un ensayo en donde se evaluaron

parámetros farmacocinéticos en plasma en perros beagle hembra (ver dichos resultados en la Tabla 4, página 13 del Capítulo Descriptivo). Contrario a dicha sospecha, se encontró sorprendentemente que las formas “F-I higroscópico”, y “F-I anhidro”, es decir, la forma cristalina aquí reivindicada, presentan una mayor área bajo la curva (AUC) que aquella obtenida para la Forma I de Fb, por lo que se puede concluir que proporciona una mejor biodisponibilidad que la forma cristalina del compuesto FB (denominado Forma I de FB).

En conclusión, la forma cristalina de la sal monohidrocloruro del compuesto FB, contrario a otros resultados de ensayos realizados y de manera sorprendente, presentó una mejor biodisponibilidad en un ensayo *in vitro* al compararse con la forma cristalina del mismo compuesto.

v) Sin embargo, para el Despacho todos los anteriores resultados experimentales son insuficientes, y por primera vez en la Resolución No. 75775 aquí recurrida, argumenta que la comparación no se realiza con el compuesto más cercano en el estado del arte, sino simplemente con el compuesto FB en forma cristalina.

En atención a lo anterior, me permito presentar la siguiente gráfica que demuestra las propiedades mejoradas de la forma cristalina aquí reivindicada en comparación con la sal dihidrocloruro del mismo compuesto divulgada en D1:



La anterior gráfica demuestra que la sal monohidrocloruro reclamada en la presente invención es significativamente menos higroscópica que la sal dihidrocloruro (Di-HCl) del mismo compuesto de D1, la cual representa el compuesto en el arte previo más cercano a la presente invención.

Adicionalmente, y como se menciona en el Capítulo Descriptivo de la presente solicitud, la sal FB-2HCl, sal dihidrocloruro, proporciona soluciones estables a concentraciones hasta 10mg/mL (temperatura ambiente), sin embargo, dichas soluciones a 50°C presentaron precipitación profunda a concentraciones de 40mg/mL y se nota precipitación rápida en minutos a temperatura ambiente (ver página 5, líneas 16 a 24, en el Capítulo Descriptivo).

En conclusión, y contrario a los argumentos de la SIC respecto a que no existe un efecto técnico probado ya que no se demuestran las ventajas relacionadas con menor higroscopicidad, mayor estabilidad y biodisponibilidad de la forma cristalina reclamada, y en particular como se mencionó por primera vez en la Resolución No. 75775 aquí recurrida frente a la forma cristalina de D1, no solo el Capítulo Descriptivo demostraba ventajas en la biodisponibilidad de la forma cristalina aquí reivindicada, sino que los resultados de higroscopicidad anteriores demuestran que dicha forma cristalina proporciona una menor higroscopicidad que el compuesto más cercano en el arte previo (D1): la sal dihidrocloruro del compuesto FB.

vi) Todo lo anterior sólo demuestra que en los tres exámenes de fondo anteriores la SIC desestimó los resultados presentados en la Tabla 4, y la misma SIC comete el mismo error en la Resolución aquí impugnada, al señalar:

“se describen las ventajas de la forma cristalina obtenida para el compuesto FB-HCl (F-I) sobre la forma cristalina del compuesto FB base (forma I de FB) y sobre otras sales diferentes del compuesto FB. Sin embargo, esta evidencia técnica no permite comprobar la solución al problema técnico objetivo planteado en la solicitud, porque la comparación técnica se realiza con otras sales y la forma base del compuesto FB, pero no con respecto a la forma cristalina del mismo compuesto conocido en D1”³ (mi subrayado, mi resaltado)

Teniendo en cuenta la anterior argumentación de la SIC, vale la pena preguntarse ¿Qué consideran los Examinadores y el Despacho como ventajas sorprendentes?, pues los resultados evidenciados en el Capítulo Descriptivo sobre la mejor biodisponibilidad de la forma cristalina de la sal monohidrocloruro de la presente invención no fueron suficientes durante el trámite de la solicitud de patente.

³ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 10, párrafo 6.

Ahora bien, subrayo que en atención a la solicitud del Despacho, hecha por primera vez en la Resolución No. 75775 aquí recurrida, presento anexo al presente memorial de Recurso (Anexo A) los resultados que demuestran una menor higroscopicidad de la sal cristalina monohidrocloreto del compuesto FB aquí reivindicada, frente a la sal dihidrocloreto del mismo compuesto divulgada en D1.

b. Ahora bien, me permito señalar respetuosamente que el Despacho se equivoca cuando asegura que la sal monohidrocloreto cristalina del compuesto FB aquí reivindicada ya era conocida a partir de D1, particularmente en la página 7, página 8, líneas 23 a 28, y página 9, líneas 1 a 5⁴.

Contrario al análisis de la SIC, D1 ni siquiera menciona que el compuesto FB pueda formar cristales, mucho menos ilustra o siquiera divulga la existencia de una sal monohidrocloreto cristalina de dicho compuesto. D1 a lo sumo divulga el compuesto FB (2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol) en su base libre y la posibilidad que tiene dicho compuesto de formar sales de adición de diferentes ácidos debido a que contiene una fracción básica, tales como el ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico y fosfórico. Adicionalmente, en D1 se señala que las sales usadas de forma particular son las sales hidrocloreto y mesilato.

Sin embargo, en ningún aparte de D1 se menciona que el compuesto FB pueda formar cristales. A lo sumo, en la página 9, primer párrafo, líneas 1 a 5, citadas por la SIC, se menciona que:

“las sales farmacéuticamente aceptables del compuesto de Fórmula I también puede existir como varios solvatos, tales como con agua, metanol, etanol, dimetilformamida, etil acetato y parecidos. Las mezclas de dichos solvatos pueden ser preparadas. La fuente de tal solvato puede ser a partir del solvente de cristalización, inherente en el solvente de preparación o cristalización o accidentalmente de dicho solvente.” (mi traducción)

Es decir, la única referencia a una posible cristalización es al momento de definir que el compuesto FB puede formar solvatos, y no formas cristalinas.

⁴ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfilado el 19 de enero de 2012. Página 13, párrafo 2, líneas 10 a 13.

Aparentemente, el Examinador en los anteriores exámenes de fondo, y el Despacho en la Resolución aquí recurrida, entienden que dicho párrafo constituye evidencia suficiente sobre la formación de formas cristalinas, pues no se citan más elementos técnicos divulgados en D1 al respecto.

De nuevo, contrario a la apreciación de la SIC, la divulgación de D1 versa de forma general en el compuesto FB como base libre y la posibilidad de formar sales farmacéuticamente aceptables, así como su efecto farmacológico como inhibidor de proteinquinasa C, y su uso como método para mejorar los efectos antineoplásicos de quimio y radioterapias. De hecho, en la página 11 de dicho documento se menciona que el compuesto de fórmula I (FB) se administró como su sal dihidrocloruro, no como alguna forma cristalina, y menos aún la monohidrocloruro aquí reivindicada. Es decir, el compuesto del arte previo más cercano a la presente invención, divulgado con anterioridad en D1, es la sal dihidrocloruro del compuesto FB (FB-2HCl). Dicha sal (FB-2HCl) fue administrada a ratones desnudos (hembras o machos) que presentaban diferentes tipos de cáncer, junto con quimioterapia anticáncer (paclitaxel, carboplatino, entre otros) y así fue evaluada su eficacia en la mejora del tratamiento.

En conclusión, D1 solamente divulga el compuesto FB, sus sales farmacéuticamente aceptables y sus efectos farmacológicos, sin embargo, no divulga, enseña o siquiera menciona la posibilidad de que dicho compuesto en forma de sal puedan presentar formar cristalinas, y menos aún, que dichas formas cristalinas puedan presentar ventajas en su biodisponibilidad e higroscopicidad, como la sal cristalina aquí reivindicada.

Teniendo en cuenta lo anterior, y el hecho que el compuesto del arte previo más cercano a la presente invención, divulgado con anterioridad en D1, es la sal dihidrocloruro del compuesto FB (FB-2HCl), llamo respetuosamente la atención del Despacho sobre los resultados que comprueban los efectos mejorados de la sal cristalina monohidrocloruro aquí reivindicada sobre la sal dihidrocloruro divulgada en D1.

Nada en D1 habría permitido que la persona medianamente versada en la materia pudiera predecir que el compuesto FB presentaba formas polimórficas, y menos aún, que la forma polimórfica de la sal monohidrocloruro (y no dihidrocloruro) resultara tener mejor biodisponibilidad y menor higroscopicidad, siendo por esta razón, más efectiva y estable que la sal dihidrocloruro efectivamente ilustrada en D1, lo cual demuestra que la presente invención no solo es novedosa, sino que efectivamente se soluciona el objetivo técnico de la invención de forma sorprendente e inesperada.

c- Ahora bien, D3 es simplemente una referencia general y teórica, que si bien revela técnicas generales de cristalización, no se refiere, divulga o sugiere específicamente que el compuesto FB y menos su sal monohidrocloreto podría presentarse en forma cristalina, tal como se reclama en el Capítulo Reivindicatorio (caracterizadas por sus patrones de difracción por rayos X en polvo). De acuerdo con lo anterior, debo insistir en que la utilización de D3 como arte previo para intentar desvirtuar el nivel inventivo de materia específica objeto de solicitudes de patente resulta totalmente improcedente, porque conduciría necesariamente a que todo el conocimiento general disponible aplicado por un investigador para el desarrollo de una invención, siempre haría obvia toda invención. El capítulo 28 del mismo libro⁵, explica extensamente la “Relación Estructura-Actividad y Diseño de Fármacos”; especificando, entre otros, el acercamiento según análogos, homólogos, la fragmentación molecular, la adición de grupos funcionales, los reemplazos por bioisómeros. Siguiendo la aproximación de la SIC, todos los fármacos que se desarrollen utilizando los principios descritos en ese capítulo no pueden ser patentables, pues todo químico farmacéutico conoce dichos principios de relación estructura-actividad y la metodología general de diseño y desarrollo de moléculas biológicamente activas.

Para la SIC es fácil decir que el compuesto se encontraba divulgado en D1, así como sus diferentes sales, y que al aplicar procedimientos rutinarios podrían ser fácilmente determinadas, olvidando sin embargo el proceso investigativo necesario para obtener los polimorfos reivindicados.

De hecho, el Despacho menciona en repetidas ocasiones en la resolución aquí recurrida, que el documento D3 se considera como arte previo válido porque enseña de forma general el fenómeno de formación de polimorfos y las condiciones y factores a tener en cuenta para desarrollar un polimorfo, tal y como se evidencia a continuación

“la solución al problema técnico planteado por la invención reclamada se considera obvia porque la anterioridad D3, ya divulga que las diferentes formas cristalinas para un mismo compuesto difieren en sus propiedades fisicoquímicas”⁶

“Determinar dichas propiedades fisicoquímicas es una práctica habitual en estudios de preformulación dentro de los cuales se

⁵ “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” 20th Edition. Page 458-468.

⁶ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 11, párrafo 2, líneas 4 a 6.

introducen rigurosos trabajos para determinar su presencia en los medicamentos⁷" (mi subrayado)

"una persona del oficio normalmente versada en la materia, con el fin de determinar la materia reivindicada, encontraría motivación en los métodos y conocimientos sobre polimorfismo revelados en D3 para aplicarlos al compuesto FB-HCl, de la cual ya se sabe que posee la capacidad de cristalizar según D1⁸"

"los documentos D1 y D3 no sólo constituyen una invitación a intentar obtener nuevas formas cristalinas para un ingrediente activo conocido, sino que también brindan información suficiente que permite derivar la forma cristalina de la sal monoclóridato de 2,5-diona-3-(1-metil-1H-indol-3-il)-4-[1-(piridin-2-ilmetil)piperidin-4-il]-1H-indol-3-il]-1H-pirrol reclamada en la presente solicitud⁹" (mi subrayado)

En vista de la fácil derivación a partir de D3 y D1 de la presente invención, resulta importante preguntarse si en el criterio de la SIC ¿la formación de polimorfos es predecible?, ya que una referencia general como D3 enseña todos los procedimientos que un preformulador tiene que llevar a cabo para su producción. Continúa el Despacho con lo siguiente:

"el documento D3, por ser uno de los libros más consultados por los químicos farmacéuticos, es un fiel reflejo de los conocimientos de un técnico medio en este campo¹⁰"

"el objetivo de citar dicho documento (D3) se basa precisamente en demostrar que una persona normalmente versada en la materia conoce perfectamente que es posible obtener polimorfos de compuestos conocidos, porque es un fenómeno común¹¹"

⁷ Ibid. Líneas 8 a 11.

⁸ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 12, líneas 9 a 12.

⁹ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 14, líneas 5 a 10.

¹⁰ Ibid. Líneas 16 a 18.

¹¹ Ibid. Líneas 18 a 21.

“en D3 se divulga que una vez el preformulador establece que la molécula presenta forma cristalinas diferentes (polimorfismo), existen procedimientos con los cuales el preformulador puede prepararlas en cantidades más grandes y en donde lo que hace es establecer las condiciones¹²”

“si bien es cierto solamente algunos polimorfos presentan propiedades deseables, en este caso particular, el polimorfo reivindicado es el resultado de un trabajo rutinario, en el cual el cometido inicial del investigador (en este caso preformulador, experto en la materia) es determinar si el compuesto de la solicitud, del cual ya se conoce que existe en forma cristalina, puede existir en otras formas cristalinas, para lo cual ya se tienen procedimientos establecidos¹³”

Teniendo en cuenta todo lo anterior, se puede concluir que para el Despacho, D3 enseña de forma clara procedimientos generales que se deben seguir para producir cualquier polimorfo. Es decir, para la SIC, ¿D3 enseña cómo preparar particularmente el polimorfo aquí reivindicado? Es más, cabe preguntarse entonces si ¿es posible obtener polimorfos de todos los compuestos conocidos? Y si ¿la formación de polimorfos es sólo la solución a un problema ajuste de condiciones para aumentar la escala y así su preparación en cantidades más grandes? En este punto, solicito respetuosamente que el Despacho responda específicamente las anteriores preguntas.

d- Como lo mencioné en mi respuesta al tercer examen de fondo, si una persona medianamente versada en la materia intentara en un laboratorio, a partir de la Farmacia Remington o de la Farmacotecnia de Helman obtener un polimorfo específico de un compuesto activo conocido, no lo lograría, aún cuando la literatura indicara que dicho compuesto activo es capaz de formar diferentes polimorfos, tal como ocurre en el presente caso. A lo sumo, dicha persona podría intentar aplicar algunas de las miles de condiciones y solventes que se mencionan en la literatura (D3), pero no tendría nunca la certeza de que efectivamente va a poder obtener un polimorfo, ni mucho menos cuál, o prever sus propiedades y ventajas o desventajas.

En el presente caso, no solo el Despacho parte de un hecho falso, el cual es que en D1 se divulgaba con anterioridad la posibilidad de que el compuesto FB tuviera formas cristalinas, sino

¹² Ibid. Líneas 34 a 38.

¹³ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 16, párrafo 3, líneas 16 a 21.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

que asume teóricamente que al aplicar las enseñanzas generales de D3, la persona medianamente versada en la materia, obtendría la sal cristalina aquí reivindicada. En ambos casos la SIC comete un error, puesto que D1 no enseña que el compuesto FB pueda presentar formas polimórficas, a lo sumo enseña la sal dihidrocloruro de dicho compuesto, y aplicando en la realidad los conocimientos generales de D3 no se produciría de forma obvia y predecible una forma polimórfica de la sal monohidrocloruro que presente las ventajas de biodisponibilidad, higroscopicidad reducida y mejor estabilidad de la invención aquí reclamada..

e- Lo anterior cobra importancia a la luz de lo manifestado por la Sección Primera del Consejo de Estado en su sentencia del 15 de septiembre de 2011¹⁴, en la que señala que “aun conociendo la forma de obtener un compuesto hidratado y cristalizado, lo impredecible era determinar qué cristales podrían obtenerse de la ziprasidona y cuáles serían sus propiedades; luego, una persona versada en la materia no podía derivar en forma obvia que tal compuesto solucionaría el problema técnico” (mi subrayado, mi resaltado).

Continúa el Alto Tribunal cuando manifiesta que “el nivel inventivo del [...] compuesto no comprendido en el estado de la técnica (novedoso), radica en las características de solubilidad, higroscopía y estabilidad termodinámica no esperadas ni predecibles del compuesto ziprasidona, las cuales permitieron su formulación inyectable (nivel inventivo)” (mi subrayado, mi resaltado).

Así las cosas, y aplicando el raciocinio del Honorable Consejo de Estado al presente caso, en primer lugar, la forma polimórfica de la presente invención, caracterizada por picos característicos del patrón de difracción de rayos X de muestras en polvo, no se encontraba divulgada o siquiera enseñada en el arte previo (D1), ni tampoco la posibilidad de producir sales cristalinas del compuesto de FB se encontraba siquiera sugerida en el arte previo. Es más, no existe sugerencia alguna en D1 sobre que dicha forma cristalina novedosa presentara impredeciblemente mejoras en la biodisponibilidad, higroscopicidad y estabilidad. Por lo tanto la materia aquí reivindicada es novedosa y reviste nivel inventivo.

También la argumentación de la SIC resulta contradictoria de pronunciamientos realizados en casos similares, donde el mismo Despacho reconoce el nivel inventivo involucrado en obtener resultados mejorados, por ejemplo argumentando que “no se encuentran indicaciones en los

¹⁴ CONSEJO DE ESTADO. Sección Primera. Expediente No. 110010324000200300003 01. Consejero Ponente: María Claudia Rojas Lasso.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

documentos D1 a D4¹⁵ que permitan llevar al experto medio en la materia a considerar que al formar la sal de tartrato del compuesto [...] de D1 o D2, se logre disminuir significativamente la higroscopicidad en comparación con la sal de clorhidrato del estado de la técnica más cercano”¹⁶ (Resolución 75780 de 2012, en la que se concede la patente “Sales de tartrato de 5,8,14-triazatetraciclo[10.3.1.0^{2.11}.0^{4.9}]hexadeca-2(11),3,5,7,9-pentaeno y composiciones farmacéuticas de las mismas”).

Es decir, en la Resolución 75780 de 2012 el mismo Despacho acepta que a pesar de que el arte previo enseñe el compuesto base, incluso la posibilidad de formar sales y los conocimientos teóricos sobre sales y polimorfismo, otras sales novedosas y los efectos obtenidos no pueden ser considerados obvios y predecibles. De la misma manera, en el presente caso, aun cuando el arte previo divulga la sal dihidrocloruro del compuesto FB, la sal cristalina monohidrocloruro reivindicada presenta menor higroscopicidad, lo cual a todas luces se constituye como un resultado mejorado, sorprendente e impredecible.

f- Como se ha mencionado en diferentes casos, e incluso, en mis respuestas a los tres exámenes de fondo, el polimorfismo es un problema vigente en particular para las industrias farmacéutica y de alimentos, ya que solamente algunos polimorfos tienen propiedades deseables (p.ej. estabilidad, propiedades de flujo mejoradas, biodisponibilidad, disolución, etc), por lo que la patentabilidad de éstos se basa en las propiedades ventajosas logradas con nuevas formas cristalinas.¹⁷

No puede olvidarse que la búsqueda de polimorfos no es predecible, por lo que siempre los científicos investigadores deben explotar intensamente su conocimiento y creatividad con el fin de desarrollar nuevas formas cristalinas. De hecho, no hay un método general para la predicción de estructuras cristalinas a partir de una fórmula molecular; el diseño de sólidos orgánicos que respondan a propiedades deseadas previamente continúa siendo un sueño.¹⁸

Teniendo en cuenta lo anterior, es importante resaltar que además de no ser posible garantizar *a priori* la obtención de formas cristalinas, tampoco es posible predecir cuántas formas son posibles y qué propiedades presentará cierta forma particular. Es decir, algunos compuestos son

¹⁵ Cabe mencionar que los documentos D3 y D4 son los libros “Farmacia Remington,” y “Farmacotecnia teórica y práctica”, respectivamente.

¹⁶ Resolución No. 75780 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 2, último párrafo.

¹⁷ University of Minnesota. <http://www.chem.umn.edu/groups/siepmann/research/phase.php>

¹⁸ G.R. Desiraju, Nature Materials, 1, 77-79 (2002)

polimórficos y otros no los son, y no hay un método conocido que permita predecir cuales compuestos podrían proveer formas cristalinas adicionales.

Ni siquiera un conocimiento profundo de la teoría de cristales o una amplia experiencia específica en el área, permitirían a una persona medianamente versada en la materia anticipar inequívocamente los anteriores hechos, basándose en la divulgación general del compuesto de D1, pues solamente con la invención de la presente solicitud se logró la obtención de la forma cristalina reivindicada, sin seguir ningún tipo de indicación o enseñanza del arte previo.

Evidencia de lo anterior se puede encontrar en el artículo "An experiment in crystal structure prediction by popular vote" de Graeme et al, adjunto al presente memorial como "Anexo B", en donde se evidencia la no predictibilidad de una forma cristalina de un compuesto dado. En este estudio, se evalúa la habilidad de diferentes experimentadores cristalógrafos expertos para predecir estructuras cristalinas correctas a partir de una lista de estructuras cristalinas diferentes para un compuesto dado. La metodología del estudio involucra dos compuestos específicos (5-fluoro-2-oxindol y 3-quinoclidinol racémico) con estructuras rígidas, que no se encontraban publicadas en la base de datos de Cambridge (Cambridge Structural Database -CSD-), para las cuales se generaron diferentes estructuras cristalinas por métodos computacionales, en las que se buscaba el menor empaquetamiento energético posible, de las cuales se escogieron 5 estructuras para ser incluidas en el test. Posteriormente, se realizó una competencia de predicción de la estructura cristalina en el Centro de Datos Cristalográficos de Cambridge (CCDC por sus siglas en inglés), donde los participantes del concurso, con diferentes años de experiencia en cristalografía (ver Figura 5, página 1988, desde profesionales recién graduados y cristalógrafos con más de 30 años de experiencia) debían determinar cuál de las estructuras era más probable que fuera la real forma cristalina, a partir de cierta información para cada estructura (densidades calculadas, grupos espaciales y condiciones de crecimiento del cristal) y acceso a la visualización de las estructuras a través de un computador.

Los resultados demostraron que la estructura de la forma cristalina real del compuesto I (5-fluoro-2-oxindol) fue la menos popular entre dichos expertos por un margen significativo (página 1989, párrafo de conclusiones, línea 7-9). Para la segunda molécula, que resultaba ser más difícil de analizar (sólo se recibieron 38 análisis, mientras que para la molécula I, se recibieron 50), ya que las diferentes estructuras cristalinas se podían distinguir menos, no se pudo establecer una marcada diferencia entre la popularidad de las diferentes estructuras cristalinas, sin embargo, la estructura cristalina obtenida experimentalmente fue de nuevo la menos popular.

De lo anterior se puede concluir que el estudio de las diferentes formas cristalinas de una molécula específica no es tarea fácil, requiere experiencia y experticia, así como no es posible predecir a partir de técnicas rutinarias y tampoco mediante técnicas computacionales a disposición de los expertos, lo cual contradice completamente las declaraciones del Despacho cuando menciona que es meramente “un trabajo rutinario”.

Dado el esfuerzo involucrado en el desarrollo de estas mejoras, y dado que éstas proporcionan ventajas comerciales competitivas, y se derivan directamente de la investigación y creatividad humanas, el sistema de patentes *debe* garantizar su protección. El Despacho no puede basarse en apreciaciones subjetivas para privar al inventor de la protección merecida para su desarrollo novedoso y no sugerido por el estado de la técnica. En el mundo entero las formas cristalinas específicas son consideradas no-obvias y por ende, materia patentable.

g- i) Como es sabido, es común que se aplique el acercamiento **problema-solución** en la determinación del nivel inventivo de diferentes compuestos, particularmente, de polimorfos, sin embargo, en dicho acercamiento realizado por el Despacho se cometen dos errores de apreciación:

En primer lugar, se determina que el arte previo más cercano es D1, particularmente la divulgación del compuesto FB y la formación de sales y solvatos, asumiendo, por una simple mención a un proceso de cristalización, que dicho documento divulga efectivamente formas cristalinas del compuesto en mención. Por el contrario, el compuesto más cercano del arte previo a la presente invención es la sal dihidrocloruro, que es el compuesto efectivamente administrado en los ensayos *in vitro*, diferente a la sal cristalina monohidrocloruro aquí reivindicada.

Es impreciso asumir que por una simple mención a un proceso de cristalización de solvatos, el documento D1 enseña que el compuesto FB es capaz de tener formas cristalinas y que éstas realmente se formarían de manera estable. Contrario a lo anterior, ninguna forma cristalina es siquiera propuesta proféticamente en D1, y menos aún, un polimorfo de la sal monohidrocloruro como la aquí reivindicada. D1 sólo divulga la posibilidad de formas sales del compuesto FB, particularmente la sal dihidrocloruro.

De otra parte, en dicho análisis problema-solución, y como lo explique en el punto 3.2.a.ii-3.2.a.v anterior el Despacho desestimó los resultados experimentales presentados en el Capítulo Descriptivo, particularmente aquellos que demuestran la mejor biodisponibilidad de la sal cristalina reivindicada, y concluyó apresuradamente (luego de tres exámenes de fondo en los que

se insistió en dichos resultados) que “no existe efecto técnico probado”¹⁹. De la misma forma, desestimó los estudios realizados sobre la sal dihidrocloruro y los problemas de precipitación de soluciones altamente concentradas a temperatura ambiente y de baja concentración a 50°C.

Teniendo en cuenta esta valoración inadecuada, la SIC concluye que el problema técnico de la solicitud no fue solucionado, o por lo menos, que no existen pruebas para comprobar su solución, por lo que objeta el nivel inventivo. Sin embargo, no sólo aquí se explican nuevamente dichos resultados, sino que se presentan resultados adicionales (en atención la observación particular realizada por primera vez en la Resolución 75775 aquí recurrida) que demuestran la menor higroscopicidad frente al compuesto más cercano de D1, que es la sal dihidrocloruro del compuesto FB.

En conclusión, no solo dicho problema técnico se resolvió, sino que la solución, es decir, la sal cristalina aquí reivindicada, no resulta obvia para la persona medianamente versada en la materia de acuerdo con lo expuesto anteriormente sobre D1 y D3.

ii) Para la SIC la investigación en polimorfos no solo es trabajo rutinario, sino predecible, y falto de nivel inventivo, lo que desconoce abiertamente las consideraciones bien establecidas por el Tribunal Andino de Justicia sobre que “nada se inventa de la nada”.²⁰ En este caso, el hecho que pudiera existir eventualmente una mínima motivación general para llevar a cabo trabajo experimental con el fin de determinar si hay otras formas físicas (sal y formas cristalinas), no hace el resultado positivo obtenido (es decir la invención) obvio o evidente; si así fuera, el trabajo experimental sería innecesario. **El que sea obvio intentar, no necesariamente hace obvia la invención.** Como es sabido, y también lo ha establecido el Tribunal Andino de Justicia, el hecho de utilizar herramientas conocidas en el estado de la técnica no desvirtúa automáticamente el nivel inventivo de una invención, dado que es necesario valerse de las herramientas existentes en la técnica para así poder seguir avanzando en los desarrollos tecnológicos. El Despacho parece desatender la jurisprudencia establecida por el Tribunal de Justicia Andino, que con relación al nivel inventivo en el área de los inventos químicos y biotecnológicos ha manifestado que frecuentemente “...**aplicando procedimientos conocidos** pueden obtenerse resultados inesperados para una persona normalmente versada en la materia...”, pero que “...por ello, el juicio del nivel inventivo no puede ser elaborado con criterios generales, sino que dependerá de las especiales circunstancias de cada caso.”²¹

¹⁹ Resolución No. 75775 notificada por edicto desfijado el 19 de enero de 2012. Página 10, último párrafo, líneas 34.

²⁰ Proceso 21-IP-2000, página 8, línea 8.

²¹ Proceso 105-IP-2000, página 7, líneas 45 a 50.

Así las cosas, durante el análisis de una solicitud de patente, el Despacho debe poder citar anterioridades que específicamente motiven a una persona versada en el arte a combinar los elementos del estado de la técnica y a intentar las opciones específicas para llegar a la solución inventiva reclamada. No es suficiente alegar que la persona versada podría llegar a la invención, puesto que, como se ha dicho, este criterio desdibujaría por completo el sistema de patentes, elevando el requisito de nivel inventivo a tal punto que nada sería patentable e indicaría que en todos los casos no hubo creatividad inventiva en el desarrollo de nuevas invenciones, porque éstas siempre serían vistas cómo logros apuntados por el estado de la técnica.

En conclusión, según todos los elementos anteriormente mencionados, se reconoce claramente que la presente invención reviste de nivel inventivo, ya que cualquier persona medianamente versada en el arte aceptaría que el material reivindicado resulta ventajoso sobre lo revelado en el estado de la técnica, que por lo demás no brindó indicación alguna de la posibilidad de cómo preparar o cómo obtener la sal monohidrocloruro cristalina del compuesto FB, caracterizada por patrones específicos de difracción de rayos X (DRX), que además presente ventajas en la biodisponibilidad y la higroscopicidad frente al compuesto más cercano, la sal dihidrocloruro y la forma cristalina del compuesto FB base.

Si la SIC insiste en su posición de mantener su afirmación en cuanto a que las anteriores características son una derivación del estado del arte, solicito respetuosamente se enumeren de manera expresa los hechos incluidos en el arte previo que conducirían a una persona versada en el arte a obtener específicamente forma cristalina de la presente invención.

3.3 Adicionalmente, me permito señalar que en relación con la invención de la presente solicitud, el privilegio de patente ha sido otorgado por parte de 39 Oficinas de Patentes en el mundo, como se listan en la siguiente tabla:

País	Número de solicitud	Número de Patente	Fecha de concesión	Estatus
Argelia	040371	3907	9/24/2006	Concedida
Armenia	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Australia	2003280958	2003280958	4/2/2009	Concedida
Azerbaiyán	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Belarús	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Canadá	2393720	2393720	9/14/2010	Concedida
Chile	1410-2003	43.288	9/12/2007	Concedida
China P.R.	03816621.6	ZL03816621.6	11/5/2008	Concedida

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

Convención de Patentes de Eurasia	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Convención de Patentes Europea	03742111.2	1523313	11/21/2007	Concedida
Francia	03742111.2	1523313	11/21/2007	Concedida
Alemania	03742111.2	60317675.5-08	11/21/2007	Concedida
Gran Bretaña	03742111.2	1523313	11/21/2007	Concedida
Hong Kong	05108042.6	HK1075839	4/25/2008	Concedida
Indonesia	W00200500083	ID0023220	4/7/2009	Concedida
Israel	165747	165747	8/18/2010	Concedida
Italia	03742111.2	1523313	11/21/2007	Concedida
Japón	2004-521470	4771356	7/1/2011	Concedida
Kazakstán	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Corea del sur	10-2005-7000501	687165	2/20/2007	Concedida
Kirguistán	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Malaysia	PI20022777	MY-139957-A	11/30/2009	Concedida
Malaysia	PI20032577	MY-138934-A	8/28/2009	Concedida
Moldavia	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Nueva Zelandia	537137	537137	3/13/2008	Concedida
Nigeria	265/2003	17078	12/8/2003	Concedida
Noruega	20050676	330254	3/14/2011	Concedida
Pakistán	601/2003	140179		Aprobada
Filipinas	1-2005-500077			Aprobada
Federación Rusa	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Singapur	200500006-2	109222	9/28/2007	Concedida
Suráfrica	2005/0065	2005/0065	3/29/2006	Concedida
España	03742111.2	1523313	11/21/2007	Concedida
Taiwán	092118725	I315667	10/11/2009	Concedida
Tayikistán	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Turkmenistán	200500191	007463	6/5/2006	Concedida
Ucrania	20041210897	78801	4/25/2007	Concedida
Estados Unidos	10/520360			Aprobada
Vietnam	1-2005-00021	6749	12/10/2007	Concedida

Aunque las concesiones de patentes en oficinas de otros países no son vinculantes en el sentido que obliguen a la SIC a tomar una decisión en el mismo sentido, es a la vez cierto que los criterios de patentabilidad en los que deben fundamentarse el análisis de solicitudes de patente, en particular en cuanto al nivel inventivo se refiere, son análogos globalmente, y concesiones en otras jurisdicciones sugieren el cumplimiento de dichos requisitos, ya que claramente, los criterios de evaluación y estudio aplicados para determinar la novedad y nivel inventivo resultan equivalentes a los que la Superintendencia debe emplear, establecidos de manera semejante por las legislaciones de patentes a lo largo del mundo entero.

OLARTEMOURE

OLARTE MOURE & ASOCIADOS LTDA.

4. Para terminar, de conformidad con lo establecido en el artículo 59 del Código Contencioso Administrativo, solicito respetuosamente que todos y cada uno de los puntos planteados en el presente recurso sean resueltos de manera individual, completa y motivada, respecto de las razones de hecho, derecho y/o conveniencia que lleven a esa Superintendencia a adoptar la decisión que estime frente a la solicitud aquí formulada.

5. NOTIFICACIÓN

Recibiré notificaciones en mis oficinas ubicadas en la Carrera 5 No. 34-03, de Bogotá.

Atentamente,

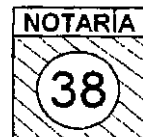


CARLOS R. OLARTE
C.C. No. 79.782.747 de Bogotá
T.P. 74295

Anexos:

- Anexo A: Estudio de Higroscopicidad de la forma monohidrocluro vs. la forma dihidrocloruro del compuesto FB.
- Anexo B: Graeme, D., et al "An experiment in crystal structure prediction by popular vote". Crystal Growth & Design. Vol. 6, no. 9. Pages 1985-1990. 2006.

**PRESENTACIÓN PERSONAL Y
RECONOCIMIENTO DE CONTENIDO,
FIRMA Y HUELLA**



El Notario Treinta y Ocho (38) del Círculo de Bogotá, D.C. da fe que el anterior escrito fué presentado personalmente por:

OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO

quien exhibió la: **C.C. 79782747**
y Tarjeta Profesional No. **74295**

y manifestó que la firma y huella que aparecen en el presente documento son suyas, y que acepta el contenido del mismo.

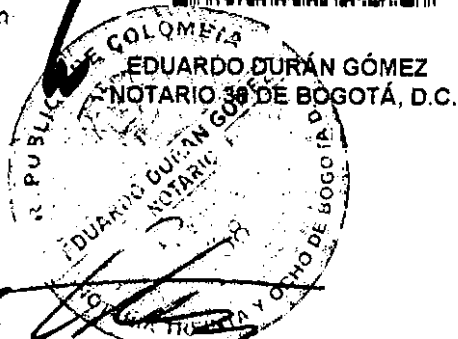
(Art. 68 Dec. 960/70 concordante con
Art 4 Dec. 1681/96)

Bogotá D.C. **26/01/2012**



A2

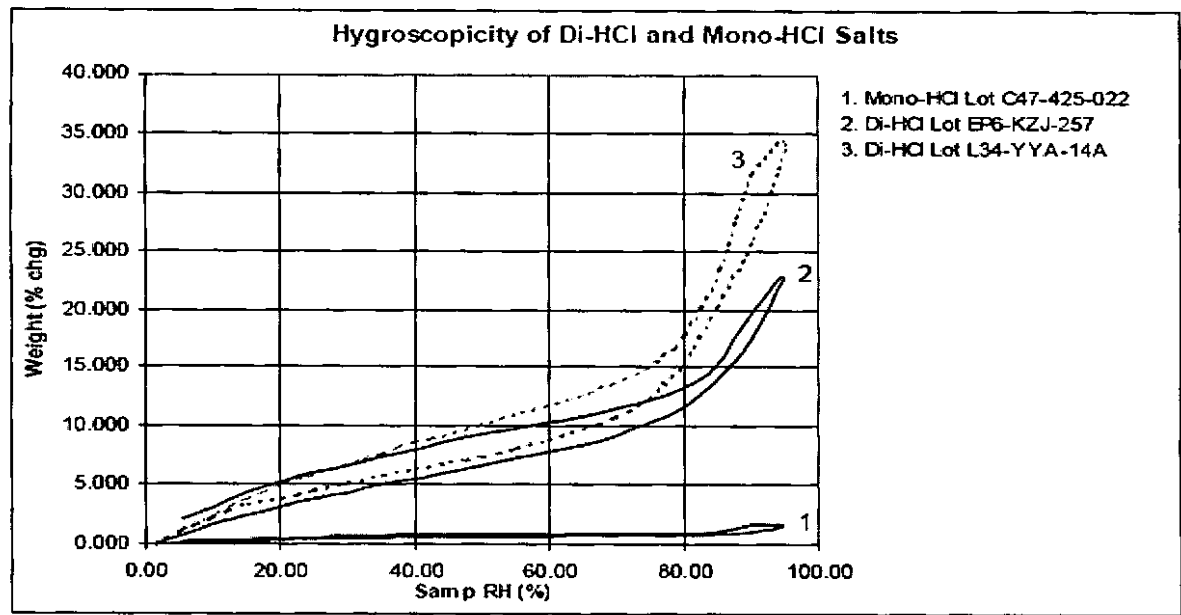
8k8in8u8nmyhnyhn



A handwritten signature in black ink, written over the circular notary stamp.

ANEXO A

Hygroscopicity. Hygroscopicity data were obtained using a VTI MB-300W. The maximum equilibration time was set at 120 minutes and the acceptance criterion was <0.005% weight change in 5 minutes. The program was 10% to 95% to 5% relative humidity in steps of 5%. The mono-HCl is also less hygroscopic than the di-HCl, as shown below:



Perspective

An Experiment in Crystal Structure Prediction by Popular Vote

Gracine M. Day*[†] and W. D. Sam Motherwell[‡]

Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, UK, CB2 1EW, and
The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK, CB2 1EZ

Received May 28, 2006; Revised Manuscript Received July 5, 2006

Ⓜ This paper contains enhanced objects available on the Internet at <http://pubs.acs.org/crystal>.

ABSTRACT: The ability to identify the crystal structures of small molecules by visual inspection, given a list of computer-generated low-energy possibilities, has been tested in an experiment conducted at an international crystallographic conference. The surprising result of the test was that the experimentally observed crystal structures were the least popular of five choices for the two molecules included in the test, casting doubt on the reliability of crystallographic intuition as a complement to computational methods in crystal structure prediction.

Introduction

Crystal structure prediction (CSP), a developing area of computational materials chemistry, has progressed to the point that the best methods can usually produce, at least for small rigid molecules, a short list of computer-generated crystal structures that we can be confident will contain the observable structures, starting from no more than the molecular diagram.¹ The calculated ordering of energies is almost always used to choose the most likely crystal structure from the list of calculated possibilities, and the energies of the potential structures are often very close, so that the calculated order of stability is very sensitive to small errors in the model used to evaluate lattice energies. Furthermore, which of these computer-generated crystal structures results from a particular crystallization experiment is influenced by inadequately understood kinetic influences during nucleation and growth. The goal of crystal structure prediction therefore prompts the question: what can we use to distinguish those crystal structures that will be observed from the many unobservable but energetically competitive alternatives? Energy calculations can, of course, always be improved, through parametrization of atom–atom model potentials² or the development of more sophisticated approaches to calculating lattice energies.³ Furthermore, dynamics simulations give access to free energies, to account for temperature and pressure effects,⁴ and sophisticated simulations of crystal nucleation might provide insight into kinetic factors.⁵ What has been relatively

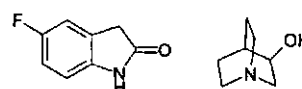


Figure 1. Molecular diagrams of 5-fluoro-2-oxindole, molecule I (left) and 3-quinuclidinol, molecule II (right).

Table 1. Crystal Data for 5-Fluoro-2-oxindole (I) and 3-Quinuclidinol (II)^a

	I	II
chemical formula	C ₉ H ₆ FNO	C ₇ H ₁₁ NO
fw	151.14	127.18
crystal system, space group	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁	monoclinic, <i>P</i> 2 ₁ / <i>n</i>
temperature/K	180(2)	120(2)
<i>a</i> , Å	4.3901(3)	6.4549(3)
<i>b</i> , Å	7.1531(5)	10.4034(4)
<i>c</i> , Å	11.0189(8)	10.1283(5)
β , deg	92.880(3)	92.9420(10)
<i>V</i> , Å ³	345.59(4)	679.25(5)
<i>Z</i>	2	4
<i>D</i> (calcd), g cm ⁻³	1.452	1.244
μ (Mo K α), mm ⁻¹	0.115	0.083
<i>R</i> ₁	0.0329	0.0597
<i>wR</i> ₂	0.0822	0.1513

^a CIFs of both structures are deposited as Supporting Information.

unexplored to date is the usefulness of crystallographic intuition or experience. Through working with and analyzing crystal structures as part of daily research, does the crystallographer develop experience that can be used to visually distinguish between “good” and “bad” crystal structures, to pick out from a small set which structure is most likely to be observed? If such an ability could be established, it would supplement the usefulness of current computational methods whereby calculations provide a “short list” of likely crystal structures from which

* To whom correspondence should be addressed. Tel +44 (0) 1223 336390. E-mail: gmd27@cam.ac.uk.

[†] Department of Chemistry, University of Cambridge, Lensfield Road, Cambridge, UK, CB2 1EW.

[‡] The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge, UK, CB2 1EZ.

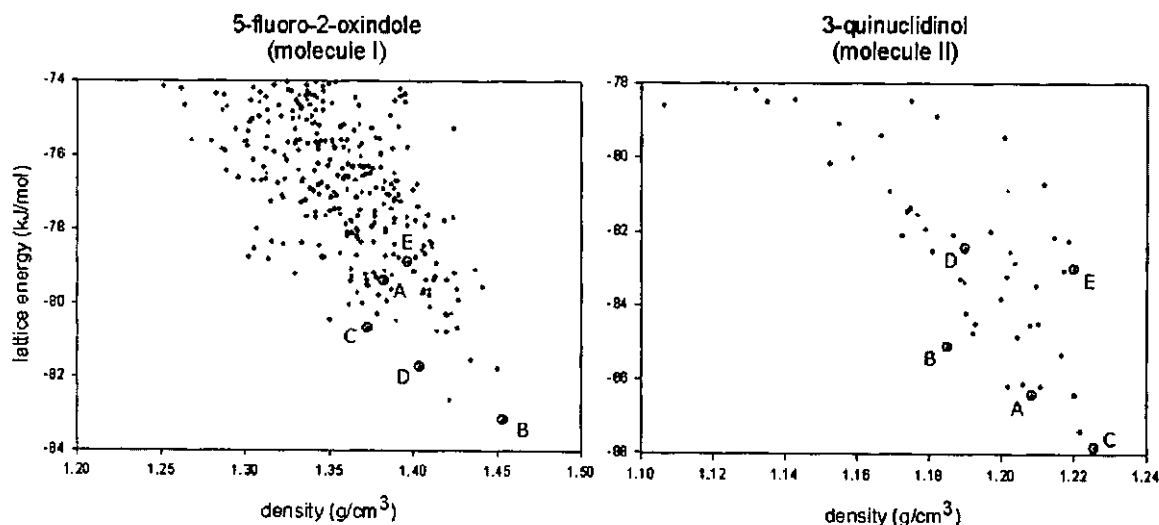


Figure 2. Calculated lattice energy vs density plots for 5-fluoro-2-oxindole (left) and 3-quinuclidinol (right). Each point is a distinct crystal structure and the structures included in the test are highlighted in red.

an experienced crystallographer could choose the most likely. Furthermore, an exploration of the criteria used in making such judgments could guide the future development of modeling methodologies.

To test the idea, an experiment was designed with some similarities to a weight-judging competition described in a 1907 letter by Francis Galton,⁶ where visitors to a cattle show were challenged to correctly guess the weight of an ox. His results (the distribution of guesses was found to have value in accurately estimating the animal's weight) were presented as an "investigation into the trustworthiness and peculiarities of popular judgments". Indeed, intuitions and hunches do play a role in guiding almost all forms of research, so investigations into their reliability are both interesting and valuable. A century since Galton's investigation, we present the curious results of our similar experiment, with the challenge changed to the prediction of crystal structures by visual inspection; the recent congress of the International Union of Crystallography (IUCr) (Florence, August 2005) was chosen as a venue.

Ⓜ Readers are invited to take the crystal structure prediction test before reading the results of this paper.

Methods

We selected a small set of rigid molecules available from Aldrich but not published in the Cambridge Structural Database (CSD). We then determined the crystal structures of two of these (Figure 1) in our own laboratory⁷ (Table 1): 5-fluoro-2-oxindole (which we will refer to as molecule I) and racemic 3-quinuclidinol (molecule II).

Crystal structures were generated by computational methods of searching for low-energy packing possibilities for both molecules. CSP calculations were performed in the same way as in our previous studies of similar molecules.⁸ The computational details are unimportant to the test but are available as Supporting Information. What is important is that crystal structures were computer-generated in a way that the low-energy packing possibilities of each molecule were explored reasonably completely (nine of the most common space groups were searched, which cover about 90% of known molecular crystal structures) and that a high-quality energy model was used to energy minimize the resulting crystal structures (using a rigid molecular geometry throughout, fixed from isolated molecule quantum mechanical calculations). Once the set of low-energy crystal structures had been generated, a subset was chosen to be included in the test. For both molecules, five of the calculated crystal structures were chosen as follows:

- (1) the calculated global minimum in lattice energy

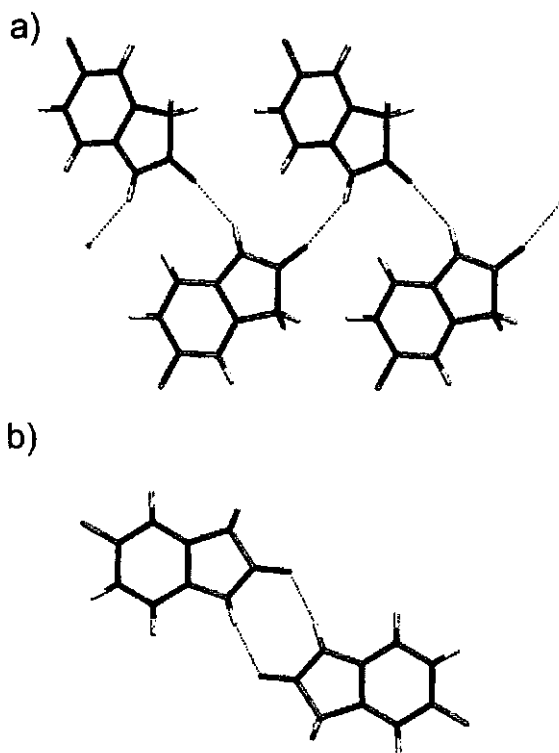


Figure 3. Hydrogen bond (a) chains and (b) dimers found in the low energy crystal structures of 5-fluoro-2-oxindole (molecule I). Grey = carbon, blue = nitrogen, red = oxygen, yellow = fluorine, white = hydrogen. Packing diagrams of all five structures are available as Supporting Information.

- (2) the lattice energy minimum corresponding to the observed crystal structure for each molecule⁹ (in neither case did the global minimum correspond to the observed crystal structure)

- (3) three additional targets chosen as a representative sample of the low-energy computer-generated crystal structures

The five structures for each molecule were randomly labeled A–E; these are highlighted on plots of the lattice energies and densities of all low-energy computer-generated crystal structures (Figure 2).

For molecule I, both dimer and catemer hydrogen-bond motifs (Figure 3) appear in the set of low-energy crystal structures, so examples were chosen of each (two dimer structures with clearly different packing

Table 2: Space Group, Energies, and Hydrogen Bonding Information on the Five Putative Crystal Structures of 5-Fluoro-2-oxindole (Molecule I)

structure	space group ^a	packing and hydrogen bonding	<i>d</i> (N···O) (Å)	calculated density (g/cm ³)	lattice energy (kJ/mol)
A ^b	<i>P2₁</i>	buckled sheets of hydrogen-bond chains	2.988	1.382	−79.38
B ^c	<i>P1</i>	stepped sheets of hydrogen-bond dimers	2.942	1.453	−83.17
C	<i>P2₁/c</i>	planar sheets of hydrogen-bond chains	2.904	1.373	−80.67
D	<i>P2₁/n</i>	buckled sheets of hydrogen-bond dimers	2.972	1.404	−81.72
E	<i>P2₁/n</i>	helical hydrogen bond chains	2.922	1.396	−78.87

^a In the setting as presented in the test. ^b Observed structure. ^c Global minimum in lattice energy.

Table 3: Space Group, Energies, and Hydrogen Bonding Information on the Five Putative Crystal Structures of Racemic 3-Quinuclidinol (Molecule II)

structure	space group ^a	hydrogen bonding	<i>d</i> (N···O) (Å)	calculated density (g/cm ³)	lattice energy (kJ/mol)
A	<i>P2₁/n</i>	homochiral chains along b, neighboring chains in the a and c directions are antiparallel and parallel, respectively	2.492	1.208	−86.42
B	<i>Pbca</i>	racemic chains along c, neighboring chains in the a and b directions are antiparallel and parallel, respectively	2.465	1.185	−85.11
C ^b	<i>P2₁/n</i>	racemic chains along [101], neighboring chains along b are antiparallel aligned and all chains in the (ac) plane are parallel	2.483	1.226	−87.85
D	<i>P2₁/a</i>	racemic chains along a, neighboring chains in the b and c directions are parallel and antiparallel, respectively	2.518	1.190	−82.44
E ^c	<i>P2₁/n</i>	racemic chains along [101], neighboring chains along b are antiparallel aligned and all chains in the (ac) plane are parallel	2.596	1.220	−83.00

^a In the setting as presented in the test. ^b Global minimum in lattice energy. ^c Observed structure.

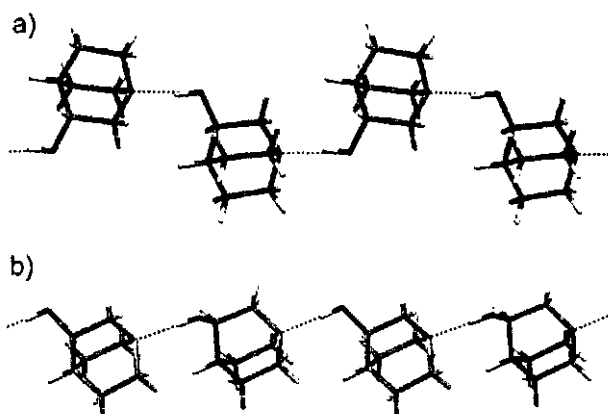


Figure 4. Hydrogen-bond chains in two of the low energy crystal structures of 3-quinuclidinol (molecule II): (a) structure A and (b) structure E. Packing diagrams of all five structures are available as Supporting Information.

of the dimer units and three chain structures, with varying chain geometry and alignment of chains). Some details of the five structures are presented in Table 2.

The low-energy crystal structures of molecule II are much more similar. The hydrogen bonding is the same in all of the structures — chains of O—H···N hydrogen-bond chains (Table 3). Most of the crystal structures contain chains with alternating R and S enantiomers (e.g., Figure 4b), while some contain homochiral chains (e.g., Figure 4a). The differences between structures are much more subtle than for molecule I, and so we considered this a more difficult test.

The procedure for the test was as follows: a poster advertising the crystal structure prediction competition was displayed at the Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC) exhibition stand at the IUCr conference, and a monetary prize was offered to increase the popularity of the experiment.¹⁰ Participants were allowed to enter guesses for either or both molecules and, to keep conditions as controlled as possible, were asked to work alone, could not take the structures away from the

stand, and were allowed a maximum of 15 min for each molecule. Three views of each crystal structure were supplied in paper form, along with the calculated densities, space groups, and conditions of crystal growth (the forms used in the test are provided in Supporting Information), and a computer was available to visualize and analyze all of the structures, using the Mercury crystal structure analysis program.¹¹ Participants were asked to choose their three favorite structures and rank these as 1 (judged as most likely to be the real crystal structure), 2, and 3. The entry forms also included questions regarding the length and type of crystallographic experience of the entrant and for comments on the criteria used to judge the structures.

Results and Discussion

We received 50 entries for molecule I and, as might be expected, fewer people tried their luck with the seemingly more difficult molecule II: only 38 entries were received for this molecule. There was a mix of experience among the participants, ranging from graduate students to lifelong crystallographers with over 30 years of experience. The distributions of guesses, categorized by the participants' experience, are presented in Figure 5. (Note that not all entries listed second and third choices: 49 and 44 of the 50 gave second and third choice guesses for molecule I, respectively, while 37 gave second and third choices for molecule II.)

We first tested the data against the hypothesis that the guesses were random, in which case each crystal structure should have received the same number of guesses. A χ^2 test against this hypothesis shows that, for molecule I, the observed deviation from such an even distribution is significant at a level greater than 0.005 (> 99.5% confidence that the observed trend is significant); there were real preferences expressed for certain structures over others. The second choices were also unevenly distributed. However, within the third choices, the five structures were equally popular. The differences in popularity of the five crystal structures of molecule II were less pronounced, and

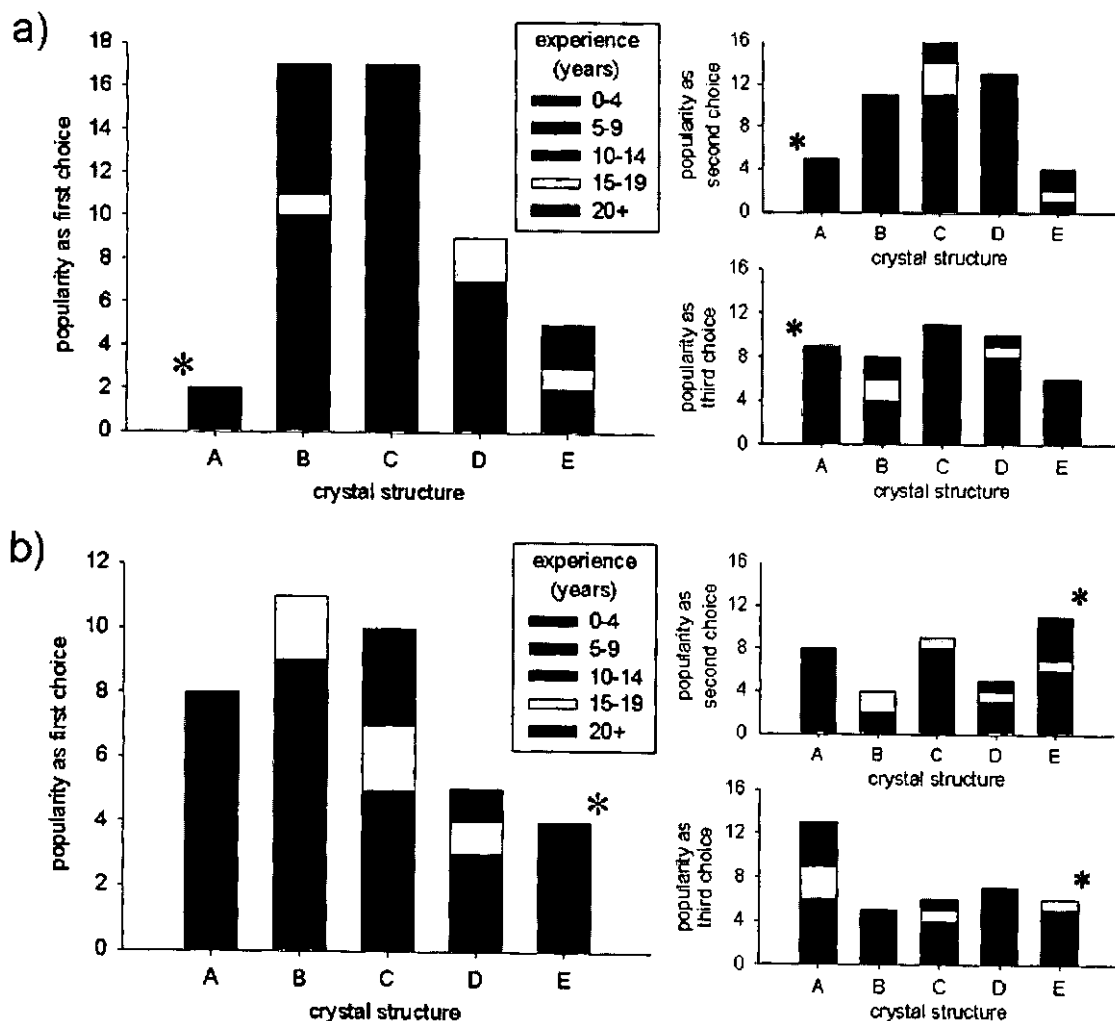


Figure 5. Distribution of first guesses among the proposed crystal structures of (a) molecule I (5-fluoro-2-oxindole) and (b) molecule II (3-quinuclidinol). The bar charts are colored by the number of years crystallographic experience of the participants. The experimentally observed structures are indicated by an asterisk.

statistical tests show that the data do not differ significantly from the case in which all structures were equi-popular (the observed deviations are only significant at a 0.25 confidence level). Either there were no features of the low-energy crystal structures of molecule II that lead to consistent preferences or the sample size of 38 was not large enough to confirm such preferences.

It is clear from Figure 5a that structures B and C were preferred for molecule I, while structure A—the true crystal structure of 5-fluoro-2-oxindole—was the least favorite, collecting only 2 of 50 votes. In fact, of the 44 participants who assigned first, second, and third structures, only 16 (36%) had the correct structure among these three; there was a clear aversion to this crystal structure. While there is a low confidence in the significance of the molecule II results, it is interesting to note that the observed crystal structure of 3-quinuclidinol was also the least popular among the five options—in total, of 88 entries for the two molecules, only six (7%) gave one of the observed crystal structures as first preference. While the distribution of guesses does vary with the length of crystallographic experience (Figure 5), there is no indication that longer experience leads to improved ranking of the correct crystal structures.

The unexpected outcome raises the question of how the participants made their choices, and it is noteworthy that the global minimum energy structure was one of the most popular for both molecules (the global minimum was one of the two most popular for molecule I and the second most popular for molecule II). Not being supplied with the calculated lattice energies, the two obvious criteria for those thinking in terms of packing energy are the crystal density—the most dense having the greater van der Waals contribution to the lattice energy—and quality of specific interactions, such as hydrogen bonds. Some stated that the density was a part of their criteria, but the distribution of guesses does not show this as an overall determinant of the predictions: for both molecules, the least dense of the five structures (C for molecule I, B for molecule II) was the most popular first choice, with the most dense either equally popular (B for molecule I) or second most popular (C for molecule II). Hydrogen-bond geometries also might have played a role. The N...O hydrogen-bond distances were ordered $C < E < B < D < A$ for molecule I and $B < C < A < D < E$ for molecule II, and shorter donor–acceptor distances are normally thought to give stronger hydrogen bonds. Although only 9 of 50 (molecule I) and 5 of 38 (molecule II) people mentioned hydrogen-bond geometry in their criteria, the most

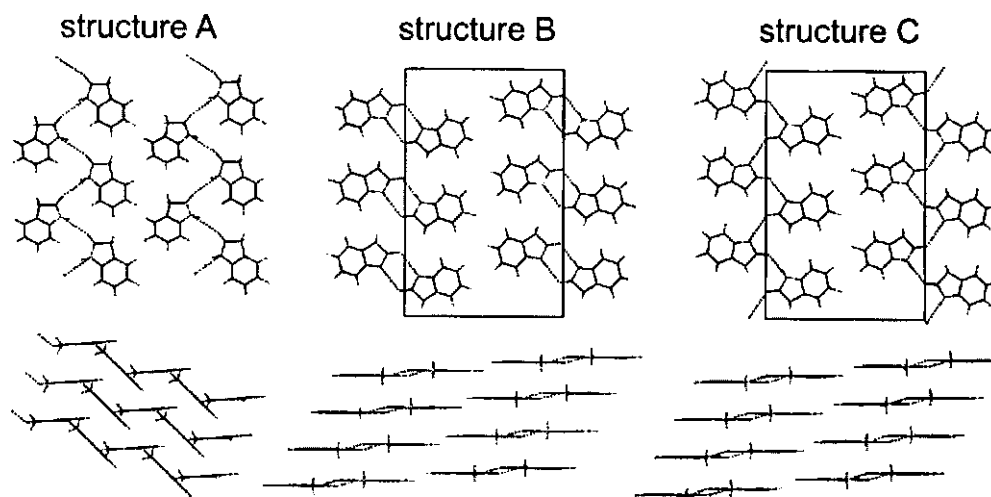


Figure 6. Hydrogen bonding (top) and stacking (bottom) in structures A, B, and C for 5-fluoro-2-oxindole. Grey boxes are included to highlight the areas of similar packing between structures B and C.

popular structure for each molecule had the shortest hydrogen bonds and the least popular structure had the longest hydrogen bonds.¹²

The most popular crystal structures for molecule I (B and C) show the most planar packing of molecules (Figure 6) and, despite the differing hydrogen bonding, have remarkably similar molecular arrangements; non-hydrogen-bonded molecules (highlighted by gray boxes in Figure 6) are arranged in almost exactly the same way. That B and C received the same number of first votes shows that there was no consistent preference for chain or dimer hydrogen bonding, and it was the overall packing of molecules in these two structures that was attractive. Some participants expressed a belief that the C–H···F and F···F interactions between dimers (B) and chains (C) seemed favorable, although these contacts are longer than the sum of van der Waals radii.

Conclusions

A first controlled test of crystallographers' ability to visually select the correct crystal structure from a short list generated by crystal structure prediction calculations has been performed. We anticipated at worst an even distribution of guesses, showing no discriminatory ability in visual assessment of crystal structures, and expected to find a preference among the guesses for the real, experimentally obtained structures. Instead, we found that, for one of the molecules (I), the "correct" crystal structure was least popular by a significant margin. For the other (molecule II) whose crystal structures were less easily distinguished, there was only weak evidence for a consistent preference being given to some structures over others, although again the experimentally observed structure was least popular as first choice. The results of this experiment cast doubts on our initial hunches or intuition when it comes to the "goodness" of a proposed crystal structure. Undoubtedly, with no time constraint and access to everyday research tools—be they databases, molecular modeling, or visualization software—the results might have been different.¹³ Testing crystallographers' abilities to judge computer-generated crystal structures with his or her normal tools at hand would be an interesting further investigation but beyond the scope of this study.

Acknowledgment. The authors thank Andrew Trask and Delia Haynes for discussions while organizing the test, Tomislav

Fršićić for growing crystals of molecule II, and Frank Allen, Gary Battle, James Chisholm, Owen Johnson, Elna Pidcock, Susan Robertson, and Steve Salisbury of the Cambridge Crystallographic Data Centre for help in running the experiment. We thank Dr. J. E. Davies for X-ray data collection and structure determination.

Supporting Information Available: (1) Details of the small manual screen for crystal structures of molecules I and II. (2) Computational details of the lattice energy search. (3) Forms used in the test, including the packing diagrams and crystal information for the five calculated structures of both molecules. (4) CIFs of the experimentally determined crystal structures of 5-fluoro-2-oxindole and 3-quinuclidinol. (5) CIFs of the 10 calculated structures (five for each molecule). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

References

- (1) Day, G. M.; Shan, N.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2004**, *4*, 1327–1340.
- (2) Price, S. L. *CrystEngComm* **2004**, *6*, 344–353.
- (3) Gavezzotti, A. *CrystEngComm* **2003**, *5*, 429–438.
- (4) Day, G. M.; Price, S. L.; Leslie, M. J. *Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 10919–10933.
- (5) Hamad, S.; Moon, C.; Catlow, C. R. A.; Hulme, A. T.; Price, S. L. *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 3323–3329.
- (6) Galton, F. *Nature* **1907**, *75*, 450–451.
- (7) Both molecules were subjected to a small manual screen of crystallization conditions, more details of which are provided as Supporting Information. The crystal structure of molecule I was solved from a crystal grown by slow evaporation from a 1:1 acetone/water solution. The crystal structure of molecule II was originally solved from a crystal grown from a toluene solution at high supersaturation. After the test, a higher-quality crystal structure of molecule II was determined from a crystal grown from acetonitrile.
- (8) Day, G. M.; Motherwell, W. D. S.; Jones, W. *Cryst. Growth Des.* **2005**, *5*, 1023–1033.
- (9) The energy minimized version of the experimentally observed crystal structures were used in the test instead of the X-ray determined structures because this is the situation in true crystal structure prediction studies, where predictions are made based on the calculated structures before a structure is determined by experimental methods.
- (10) The prize was generously donated by the Cambridge Crystallographic Data Centre, and any participants correctly guessing a crystal structure were entered in a draw.
- (11) Macrae, C. F.; Edgington, P. R.; McCabe, P.; Pidcock, E.; Shields, G. P.; Taylor, R.; Towler, M.; van de Streek, J. *J. Appl. Crystallogr.* **2006**, *39*, 453–457.
- (12) Most participants (37 of 50 for molecule I and 27 of 38 for molecule II) indicated that they analyzed the structures in Mercury, so they could measure the geometries of intermolecular contacts, such as

hydrogen bonds. The sample size of people who only used the printed packing diagrams, which had no intermolecular distances shown, are too small to assess whether the lack of such information significantly affected the choice of structures.

- (13) In the case of 5-fluoro-2-oxindole, an analysis of the Cambridge Structural Database (CSD) of all published molecular crystal structures might have been misleading. The non-fluorinated 2-oxin-

dole has one reported crystal structure (CSD refcode ZOYLII), with hydrogen-bond dimers instead of the chains seen in 3-fluoro-2-oxindole. A wider search of the CSD shows a nearly equal distribution of dimers and chains in molecules containing the same $\text{NH}-\text{C}=\text{O}$ fragment in a planar five-membered ring.

CG060313R