

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01.01.2008 Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (далее-Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение компании ПФАЙЗЕР ИНК., US (далее – заявитель), поступившее 08.04.2022, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 13.10.2021 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2020113141, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 18.08.2021, в следующей редакции:

«1. Кристаллическая форма гидрата свободного основания (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2H-8,4-(метено)пиразоло[4,3-h][2,5,11]бензоксадиазациклотрадецин-3-карбонитрила (лорлатиниб), имеющая порошковую рентгенограмму (PXRD), содержащую пики при значениях 2θ : 8,8; 9,7; 10,9; 17,6 и 18,8 $^{\circ}$ $2\theta \pm 0,2^{\circ}$ 2θ и твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, содержащий резонансные значения (м.д.): 40,2; 41,2 и 136,2 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

2. Кристаллическая форма по п.1, имеющая твердотельный ^{19}F ЯМР-спектр, содержащий резонансное значение (м.д.): -104,0 м.д. \pm 0,2 м.д.

3. Кристаллическая форма по п.1 или п.2, имеющая твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, дополнительно содержащий резонансное значение (м.д.): 128,1 м.д. \pm 0,2 м.д.

4. Кристаллическая форма по п.3, имеющая твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, дополнительно содержащий резонансное значение (м.д.): 145,3 м.д. \pm 0,2 м.д.

5. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба, имеющая порошковую рентгенограмму (PXRD), содержащую пики при значениях 2θ : 8,8; 9,7; 10,9; 17,6 и $18,8^\circ$ $2\theta\pm0,2^\circ$ 2θ , и твердотельный ^{19}F ЯМР-спектр, содержащий резонансное значение (м.д.): -104,0 м.д. \pm 0,2 м.д.

6. Фармацевтическая композиция для лечения рака, опосредованного киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1), содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

7. Способ лечения рака у млекопитающего, включающий введение млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5, в котором рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1).

8. Применение кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5 в способе лечения рака у млекопитающего, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1).

9. Способ по п.7 или применение по п.8, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), нейробластому, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или рак желудка.

10. Способ по п.7 или применение по п.8, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

11. Применение кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5 в производстве лекарственного средства для лечения рака у млекопитающего, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 receptorной тирозинкиназой (ROS1).

12. Применение по п.11, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), нейробластому, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или рак желудка.

13. Применение по п.12, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC).

14. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п. 1-5 для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака у млекопитающего, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 receptorной тирозинкиназой (ROS1).

15. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п. 1-5 для применения в лечении рака у млекопитающего, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 receptorной тирозинкиназой (ROS1).

16. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба по п. 15, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC), нейробластому, анапластическую крупноклеточную лимфому (ALCL) или рак желудка.

17. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба по п. 16, где рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого (NSCLC)».

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия заявленной группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В подтверждение данного мнения в решении указаны следующие источники информации:

- патентный документ WO 2014207606 A1, дата публикации 31.12.2014 (далее - [2]);

- статья (Mino R. Caira, «Cristalline Polimorfism of organic compounds», TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, vol.198, p.163-208 (далее - [3]);

- статья Sherry L. Morissette et al.: “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”, ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300 (section 1; 3.1) (далее - [4]).

Нумерация источников информации соответствует нумерации, указанной в решении Роспатента.

В решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [2] известны кристаллические формы гидрата свободного основания лорлатиниба – Форма 1 и Форма 2, а также известны фармацевтические композиции на их основе и возможность их применения для лечения аномальной пролиферации клеток.

При этом отмечено, что полиморфная форма, охарактеризованная в независимых пунктах 1 и 5 формулы, отличается от форм, известных из патентного документа [2] определённым набором характеристических пиков.

Технический результат, на достижение которого направлена заявленная группа изобретений, заключается в получении новой альтернативной полиморфной формы гидрата свободного основания лорлатиниба, обладающей улучшенной гигроскопичностью и стабильностью (см. с.2 описания изобретения и с. 3-4 ответа заявителя, поступившего 24.12.2020).

Вместе с тем в решении Роспатента отмечено, что систематическое исследование соединения на полиморфизм является обычным методом проб и ошибок в фармацевтической промышленности. При этом известно, что большинство веществ при исследовании выявляет более одного полиморфа (статья [3]). Кроме того, методы скрининга полиморфов хорошо известны в данной области (статья [4]).

Более того, в решении Роспатента отмечено, что получение очередной кристаллической формы соединения ведется именно по причине модификации физико-химических характеристик, т.е. такие формы соединений, как кристаллы, получают именно с целью улучшить такие

свойства как стабильность, растворимость, гигроскопичность и т.д. При этом исследование соединения на предмет определения проявления им свойства полиморфизма является рутинной работой специалиста в данной области (статья [3]).

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что приведенные данные об улучшенной гигроскопичности и стабильности Формы 24 (независимые пункты 1 и 5 формулы) по отношению к известным из патентного документа [2], формам (Форма 1 и Форма 2), явным образом следуют из уровня техники.

В отношении изобретений по независимым пунктам 6-8, 11 формулы, в решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [2] известна фармацевтическая композиция на основе кристаллического гидрата лорлатиниба, которая может найти применение для лечения рака, опосредованного киназой апластической лимфомы (ALK) и тирозинкиназой рецептора онкогена 1 c-ros (ROS1), известен способ лечения аномальной пролиферации клеток, опосредованной киназой апластической лимфомы (ALK) и тирозинкиназой рецептора онкогена 1 c-ros (ROS1), на основе кристаллического гидрата свободного основания лорлатиниба, а также раскрыта возможность применения кристаллических форм гидрата свободного основания лорлатиниба для лечения аномальной пролиферации клеток, опосредованной киназой апластической лимфомы (ALK) и тирозинкиназой рецептора онкогена 1 c-ros (ROS1) и для приготовления фармацевтической композиции (лекарственного средства) на основе указанных кристаллических форм.

Между тем в решении Роспатента отмечено, что изобретения по независимым пунктам 6-8, 11 формулы отличаются от технических решений, известных из патентного документа [2] использованием кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба (Форма 24), получение которой также следует из уровня техники (см. источники информации [2]-[4]).

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретения, охарактеризованные в независимых пунктах 1, 5-8, 11 формулы, представленной в корреспонденции от 18.08.2021, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку для специалиста явным образом следуют из уровня техники [2]-[4].

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса поступило возражение, к которому приложены следующие источники информации:

- статья S. Bym et al., «Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations», Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 7, 1995 (далее - [5]);
- статья M. Bavin «Polymorphism in Process Development», Chemistry & Industry, 1989 (далее - [6]);
- статья Graeme M. Day et al., «Investigating the latent polymorphism of maleic acidt», Chem. Comm., 2006, 54-56 (далее - [7]);
- статья G.R. Desiraju «Cryptic crystallography», Nature Materials, 1, 77-79, 2002 (далее - [8]).

Суть доводов отзыва сводится к следующему.

Кристаллическая форма «Форма 24» гидрата свободного основания лорлатиниба демонстрирует уникальные твердотельные характеристики по сравнению с известными кристаллическими формами лорлатиниба, а именно улучшенную физическую стабильность в композициях на водной основе и улучшенные свойства гигроскопичности и термической стабильности.

В отзыве отмечено, что согласно примеру 3, представленному в описании заявки, предложенная Форма 24 не гигроскопична и поглощает только 0,78 % мас. воды при относительной влажности 90%, что является значительно более низким уровнем по сравнению с Формой 1 и Формой 2, которые обычно поглощают около 5,5% мас. воды и 3,3% мас. воды при относительной влажности 90%, соответственно.

Кроме того, заявитель указывает, что был проведен термический анализ (измерение ДСК), который показал, что Форма 24 не претерпевает каких-либо тепловых переходов перед плавлением при 236,5°C, что указывает на хорошую физическую стабильность этой кристаллической формы при высоких температурах. Форма 1 и Форма 2 свободного основания, напротив, имеют более сложное термическое поведение с множеством термических явлений при более низких температурах.

Таким образом, по мнению заявителя, предложенная Форма 24 менее гигроскопична и термически более стабильна, чем Форма 1 и Форма 2, а также физически более стабильна, чем Форма 7, в содержащей воду среде при температуре окружающей среды и более высоких температурах. Эти комбинированные свойства делают Форму 24 очень подходящей для разработки содержащих воду составов, таких как суспензии или дозированные формы для местного применения.

При этом заявитель отмечает, что статьи [3] и [4] представляют собой обзорные публикации, которые содержат сведения относительно теории полиморфизма, способов получения и исследования полиморфов, а также перспектив их применения в фармацевтике. В цитируемых публикациях упоминается о том, что кристаллические формы фармакологически активных соединений получают с целью улучшения их физических свойств, включая свойства стабильности и гигроскопичности, что обеспечивает преимущества при изготовлении твердых форм лекарственных препаратов, а также для получения лекарственных препаратов с удовлетворительными сроками хранения.

Однако, по мнению заявителя, данная информация имеет слишком общий характер, представляет собой частное мнение авторов публикаций и не может быть положена в основу оценки патентоспособности конкретных кристаллических форм.

Кроме того, заявитель подчеркивает, что в предшествующем уровне техники имеется целый ряд других публикаций (см., например, статьи [5]-[7]),

свидетельствующих о неочевидности и, следовательно, о патентоспособности конкретных кристаллических форм.

В частности, заявитель отмечает, что в статье [5] говорится о том, что невозможно предсказать, может ли существовать полиморфная форма соединения. Данная позиция также поддерживается сведениями, раскрытыми в статьях [6] и [7].

В статье [8] говорится о том, что полиморфизм является важной проблемой для фармацевтической и пищевой промышленности, поскольку определенные полиморфы имеют желаемые свойства (например, стабильность, биодоступность или характеристики растворения). Однако скрининг полиморфов все еще не полностью предсказуем, поэтому ученым необходимо использовать свой творческий потенциал, чтобы разработать новые улучшенные твердые формы.

Таким образом, по мнению заявителя, общие знания в данной области техники не только не подтверждают выводы, сделанные в решении Роспатента об очевидности преимуществ Формы 24, но напротив свидетельствуют о том, что абсолютно невозможно предсказать, что полиморф может быть сформирован и какими свойствами он будет обладать. Нет никакой гарантии, что может быть получена кристаллическая форма, и есть еще большая неопределенность в том, будет ли иметь место полиморфизм.

По мнению заявителя, оптимальными параметрами, влияющими на технический результат, является порошковая рентгенограмма, характеризующая уникальную кристаллическую структуру предложенной Формы 24. При этом ни один из источников информации [2]-[4] не раскрывает заявленные параметры кристаллической решетки Формы 24.

На заседании коллегии, состоявшемся 19.05.2022, заявителем были представлены (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии) дополнительные пояснения к отзыву, а также приобщен следующий источник информации (без перевода):

- статья A. J. Aguar et al., « Effect of Polymorphism on the Absorption of Chloramphenicol from Chloramphenicol Palmitate», Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 56, No. 7, July 1967 (далее – [9]).

В пояснениях заявитель еще раз отмечает, что согласно сведениям, раскрытым в статье [3] полиморфизм является непредсказуемым свойством у лекарственных веществ. При этом даже если может образовываться полиморф, то сохранение этой формы в фармацевтических композициях не может быть гарантировано.

Кроме того, заявитель напоминает, что на стадии экспертизы по существу, а именно в запросе от 25.09.2020 отмечено, что из патентного документа EP 201491394, дата публикации 29.05.2015, (пример 2, пункты 1,14,15 формулы) (далее - [1]) известен лорлатиниб и его пригодность в качестве лекарственного средства для лечения аномальной пролиферации клеток у млекопитающего.

При этом отмечено, что из уровня техники также известно, что в зависимости от модификации формы, вещество может не проявлять указанный вид биологической активности. Так, заявитель ссылается на сведения, раскрытие в статье [9], согласно которым изменение кристаллической формы влияло на терапевтическую эффективность, зачастую обусловленную биодоступностью лекарственного препарата, в частности, это касается пальмитата хлорамфеникола, который может существовать в виде трёх полиморфных форм (A, B и C), а также в виде аморфной формы.

Федеральной службой по интеллектуальной собственности (Роспатент) было принято решение от 30.06.2021: отказать в удовлетворении возражения, поступившего 08.04.2022, решение Роспатента от 13.10.2021 оставить в силе.

Не согласившись с решением Роспатента от 30.06.2021, лицо, подавшее возражение, обратилось в Суд по интеллектуальным правам (далее - СИП) с заявлением о признании упомянутого решения Роспатента недействительным.

Решением СИП от 01.08.2023 по делу № СИП-877/2022 требования лица, подавшего возражение, были удовлетворены и решение Роспатента от 30.06.2021 признано недействительным.

На данное решение Роспатентом была подана кассационная жалоба в Президиум Суда по интеллектуальным правам, по результатам рассмотрения которой Президиум Суда по интеллектуальным правам своим постановлением от 19.01.2024 по делу № СИП-877/2022 отказал в удовлетворении кассационной жалобы, решение СИП от 01.08.2023 по делу № СИП-877/2022 оставлено в силе, кассационная жалоба Роспатента – без удовлетворения.

Из решения СИП от 01.08.2023 следует, что при принятии решения Роспатентом нарушена методология проверки при оценке соответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень».

При этом Роспатент при оценке соответствия изобретения, относящегося к кристаллической форме вещества, условию патентоспособности «изобретательский уровень» не учел значимость улучшенных свойств стабильности и гигроскопичности полученной кристаллической формы, которые являются неочевидными и непредсказуемыми для специалиста, что подтверждается заключениями научных организаций, полагая, что такой технический результат, как улучшенная стабильность или уменьшенная гигроскопичность, будет очевиден и получен путем осуществления рутинных процедур, методом проб и ошибок.

Вместе с тем, в постановлении по делу № СИП-877/2022 Президиум отметил, что перебор различных полиморфных кристаллических форм вещества (термодинамической фазы, устойчивой в определенном интервале температур, давлений или других внешних условий, например воздействующего электрического или магнитного поля) может быть рутинной задачей для специалиста в области фармацевтики.

Однако, при этом Президиум резюмировал, что поиск конкретной новой кристаллической формы вещества все же может быть направлен на решение определенной технической задачи, и такая решающая определенную задачу новая форма должна признаваться обладающей изобретательским уровнем, если для специалиста явным образом не следует из уровня техники. Нельзя признать, что при выявлении новых кристаллических форм осуществляется именно выбор параметров.

При проверке изобретательского уровня новой кристаллической формы следует оценить, проявляет ли такая форма в конкретном случае (а не абстрактно, как предлагает административный орган, – для любых кристаллических форм любых веществ) неожиданные для специалиста полезные свойства, демонстрирует ли неожиданный для специалиста эффект (технический результат), было ее выявление рутинной операцией или же было направлено на решение конкретной технической задачи.

В случае если описанное в спорной заявке изменение свойств новой кристаллической формы 24 гидрата свободного основания лорлатиниба в сравнении с ранее известными формами является качественно новым и неожиданным для специалиста, т.е. позволяет применить ее так, как не могли использоваться известные формы, Роспатенту следует констатировать соответствие заявленного изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень».

На заседании коллегии, состоявшемся 12.02.2024 (см. приложение к протоколу заседания коллегии №1), заявитель представил свои пояснения по результатам рассмотрения спора в Суде по интеллектуальным правам по делу №СИП-877/2022.

В пояснениях отмечено, что в основу решения СИП и постановления президиума СИП были положены заключения ученых Института химии твердого тела (далее - ИХТТ), факультета наук о материалах МГУ (далее - ФНМ МГУ) и Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета (далее - СПХФУ), на основании которых в

совокупности и взаимосвязи с иными имеющимися в деле доказательствами суд первой и кассационной инстанций пришли к выводу о незаконности решения Роспатента об отказе в выдаче патента, мотивированное несоответствием изобретения по спорной заявке условию патентоспособности "изобретательский уровень".

При этом заявитель отмечает, что как указано в описании заявки (с. 2-3), полученная гидратная Форма 24 свободного основания лорлатиниба обладает улучшенной физической стабильностью в композициях на водной основе (например, композициях для местного применения), проявляет пониженную гигроскопичность и характеризуется меньшим количеством тепловых переходов по сравнению с известными кристаллическими формами гидрата лорлатиниба.

Форма 24 является уникальным гидратом, потому что он не гигроскопичен. Он поглощает только 0,78% по массе при относительной влажности 90% (см. пример 3 в описании заявки), что является значительно более низким уровнем по сравнению с известными из уровня техники Формой 1 и Формой 2, которые обычно поглощают около 5,5% воды и 3,3% воды при относительной влажности 90%, соответственно.

Кроме того, в ответе заявителя на запрос от 25.09.2020, были представлены сведения о том, что проведенный термический анализ (измерение ДСК) показал, что Форма 24 не претерпевает каких-либо тепловых переходов перед плавлением при 236,5°C, что указывает на хорошую физическую стабильность этой кристаллической формы при высоких температурах и отсутствии перекристаллизации в иные формы. Форма 1 и Форма 2 свободного основания, напротив, имеют более сложное термическое поведение с множеством термических явлений при более низких температурах.

Также в ходе повторного рассмотрения дела, на заседании коллегии, состоявшемся 04.09.2024 (см. приложение к протоколу заседания коллегии №1), заявитель представил пояснения и измененную формулу изобретения.

По результатам слушаний и обсуждений вопросов, связанных с объектами изобретения, относящимся к применению и способу лечения с помощью предложенной Формы 24, проведенных на заседаниях коллегии, заявитель представил на рассмотрение коллегии измененную формулу изобретения, из которой были исключены пункты 7-17, которые относятся к применению кристаллической формы гидрата свободного основания и способу лечения рака с помощью заявленной кристаллической формы лорлатиниба.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (04.10.2018) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800.

Согласно пункту 1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники.

Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 75 Правил ИЗ, при проверке изобретательского уровня изобретение признается имеющим изобретательский уровень, если установлено, что оно для специалиста явным образом не следует из уровня

техники.

Изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и (или) общих знаний специалиста.

Согласно пункту 76 Правил ИЗ проверка изобретательского уровня изобретения может быть выполнена по следующей схеме:

- определение наиболее близкого аналога изобретения;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками заявленного изобретения;
- анализ уровня техники в целях подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно пункту 77 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на выборе оптимальных или рабочих значений параметров, если подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат, а выбор может быть осуществлен обычным методом проб и ошибок или применением обычных технологических методов или методов конструирования.

Согласно пункту 52 Требований ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны изобретения, предоставляемой на основании патента.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

Согласно пункту 39 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения лицо, подавшее возражение, вправе ходатайствовать об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения, при условии, если испрашиваемые изменения могут устраниТЬ причины, препятствующие предоставлению правовой охраны заявленному объекту, либо в случае, если без внесения соответствующих изменений в предоставлении правовой охраны должно быть отказано в полном объеме, а при их внесении – частично.

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Анализ доводов сторон с учетом доводов, изложенных в решении СИП от 01.08.2023 по делу № СИП-877/2024, постановлении Президиума СИП от 19.01.2024, показал следующее.

Согласно статье ОФС.1.1.0017.15 «Полиморфизм» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания, введенной в действие с 01.01.2016 приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.10.2015 № 771 (далее – Фармакопея), которая упоминается в постановлении Президиума СИП от 19.01.2024, полиморфизм это способность вещества существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом составе.

При этом Президиум СИП отметил специфику полиморфизма веществ, которая исключает возможность применения стандартной методологии оценки изобретательского уровня новых кристаллических форм известного вещества, по сравнению с самим известным веществом.

В решении СИП, которое Президиумом СИП оставлено в силе, также отмечено, что действительно перебор различных полиморфных кристаллических форм вещества может быть рутинной задачей для

специалиста. Однако поиск конкретной полиморфной кристаллической формы может быть направлен и на решение конкретной технической задачи.

Руководствуясь технической информацией о свойствах полиморфов, раскрытой в Фармакопее, Президиум СИП сделал вывод о том, что поиск конкретной новой кристаллической формы вещества может быть направлен на решение конкретной технической задачи, и такая решающая конкретную задачу новая форма должна признаваться обладающей изобретательским уровнем, если для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Как изложено и в решении СИП и в постановлении Президиума СИП, отличия полиморфных кристаллических форм одного вещества (их совокупность) могут быть неожиданными.

Таким образом, Президиум Суда по интеллектуальным правам исходит из того, что проверка новой кристаллической формы на соответствие условию патентоспособности «изобретательский уровень» включает в себя анализ в числе прочего:

- известности (или очевидности для специалиста) полиморфизма конкретного вещества (а не полиморфизма в целом как явления);
- известности (или очевидности для специалиста), в том числе стандартности, методов получения конкретной кристаллической формы конкретного вещества;
- неожиданности для специалиста конкретного изменения физикохимических свойств, эффекта (неожиданности технического результата) по сравнению с известными формами конкретного вещества.

С учетом выводов, сделанных в правовых актах Суда по интеллектуальным правам, необходимо отметить следующее.

Предложена группа изобретений, в которой объектами изобретения являются кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба (независимые пункты 1 и 5), содержащая его фармацевтическая композиция (независимый пункт 6), способ лечения рака с помощью заявленной кристаллической формы лорлатиниба (независимый пункт 7), а также ее

применение для лечения рака (независимые пункты 8 и 11).

Лекарственное соединение лорлантиниб и его способность влиять на аномальную пролиферацию клеток у млекопитающего известно из патентного документа [1].

Из уровня техники, в частности, из патентного документа [2] (с. 4 строка 34 – с. 36 строка 11, формулу п.п. 12, 32, 33, с. 8 строки 1-7). известны две кристаллические формы гидрата свободного основания лорлатиниба Форма 1 и Форма 2, а также фармацевтическая композиция на их основе, которая может найти применение для лечения рака, опосредованного киназой апластической лимфомы (ALK) и тирозинкиназой рецептора онкогена 1 c-ros (ROS1), а также возможность их применения для лечения аномальной пролиферации клеток, в частности, способ лечения аномальной пролиферации клеток, опосредованной киназой апластической лимфомы (ALK) и тирозинкиназой рецептора онкогена 1 c-ros (ROS1), на основе кристаллического гидрата свободного основания лорлатиниба.

Сведения, раскрытые в патентном документе [2] свидетельствуют о том, что гидрат свободного основания лорлатиниба образует разные кристаллические формы, т.е. однозначно проявляет полиморфизм.

Вместе с тем, такие параметры, как дифракционные пики при определенных значениях угла 20 на порошковой рентгенограмме (PXRD), резонансные значения твердотельного ¹³C ЯМР-спектра и твердотельного ¹⁹F ЯМР-спектра, характеризующие заявленную кристаллическую Форму 24, являются признаками, отличающими заявленную кристаллическую форму 24 от известных из патентного документа [2] Формы 1 и Формы 2 гидрата свободного основания лорлатиниба.

Целесообразно отметить, что в правовых актах Суда по интеллектуальным правам выражено согласие с данным мнением, ранее изложенным в решении Роспатента.

Техническим результатом, на достижение которого направлена Форма 24 лорлатиниба, (установленным также ранее Роспатентом и Судом первой

инстанции), является получение новой альтернативной полиморфной формы гидрата свободного основания лорлатиниба, обладающей улучшенной гигроскопичностью и стабильностью.

С учетом ответов научных учреждений Суд первой инстанции уже установил, что заявленная кристаллическая Форма 24 гидрата лорлатиниба в действительности обладает новыми, неожиданными для специалиста полезными свойствами, такими как улучшенная стабильность и пониженная гигроскопичность.

Так, в решении Суда по интеллектуальным правам указано, что «при ответе на вопрос 2 суда, ученые ФНМ МГУ и СПХФУ подтвердили, что у заявленной кристаллической Формы 24 гидрата свободного основания лорлатиниба по сравнению с известными из патентного документа [2] кристаллическими Формами 1 и 2 гидрата свободного основания лорлатиниба, подтверждаются новые, неожиданные полезные свойства, а именно, улучшенные показатели стабильности и гигроскопичности...»

При этом следует учесть, что Судом первой инстанции также установлено, что достижение такого технического результата как улучшение стабильности и гигроскопичности у кристаллической формы 24 не является очевидным и предсказуемым для специалиста.

Так, «..при ответе на вопрос 1 суда, ученые ФНМ МГУ и СХФУ указали не только на неочевидность получения кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба (Формы 24), но и на неочевидность того, что такая форма будет обладать улучшенной стабильностью и гигроскопичностью по сравнению с Формами 1 и 2, известными из источника [2]».

Что касается описания к предложенной группе изобретений, то согласно примеру 3, предложенная Форма 24 не гигроскопична и поглощает только 0,78 % мас. воды при относительной влажности 90%, что является значительно более низким уровнем по сравнению с Формой 1 и Формой 2, которые поглощают около 5,5% мас. воды и 3,3% мас. воды при

относительной влажности 90%, соответственно.

Для подтверждения данного результата заявитель в ходе делопроизводства по заявке на стадии экспертизы по существу (ответ на запрос от 25.09.2020) также привел данные по гигроскопичности Формы 1 и Формы 2, а также термической стабильности предложенной Формы 24 и Форм 1 и 2.

Форма 1 характеризуется широкой эндотермой при около 100°C, за которой следуют два тепловых события при приблизительно 148,4°C и 171,6°C. Форма 2 характеризуется тепловыми событиями при приблизительно 24,8°C, 93,5°C и 161,1°C. Было также продемонстрировано, что Форма 24 является физически стабильной формой в содержащей воду среде при температуре окружающей среды и более высоких температурах.

При этом эксперименты по уравновешиванию суспензии действительно показали, что фазовое превращение известной из уровня техники Формы 7 в Форму 24 возможно в смесях сорасторовителей на водной основе, например, в смесях ПЭГ-200/вода, что сделало бы Форму 24 более предпочтительной твердой формой для состава с небольшим содержанием воды, например, суспензии на водной основе или дозированной формы для местного применения.

Форма 24 менее гигроскопична и термически более стабильна, чем Форма 1 и Форма 2, а также физически более стабильна, чем Форма 7, в содержащей воду среде при температуре окружающей среды и более высоких температурах.

Следует согласиться с доводом заявителя, что эти комбинированные свойства делают Форму 24 очень подходящей для изготовления лекарственных форм.

Вместе с тем, в источниках информации [3]-[4] не раскрыто, что могут быть получены дополнительные кристаллические формы лорлатиниба, с вышеупомянутой комбинацией уникальных твердотельных характеристик.

Следовательно, можно констатировать, что полиморф по независимым

пунктам 1 и 5 формулы обладает указанной совокупностью улучшенных свойств, а именно меньшей гигроскопичностью и большей термической стабильностью, что является неожиданным в свете известного уровня техники, относящегося к лорлатинибу.

Данный вывод также сделан в правовых актах Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-877/2022.

Предложенная в независимом пункте 6 формулы фармацевтическая композиция, содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5, также не следует явным образом из уровня техники , поскольку входящая в ее состав кристаллическая Форма 24 гидрата лорлатиниба является стабильной и менее гигроскопичной, то и содержащая ее композиция обладает теми же неожиданными преимуществами: является более стабильной и менее гигроскопичной, что делает ее более предпочтительной для использования в фармацевтической промышленности для изготовления твердых лекарственных форм, чем композиции на основе других кристаллических форм гидрата лорлатиниба.

Что касается способа лечения рака у млекопитающего, включающего введение млекопитающему терапевтически эффективного количества кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5, в котором рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1) по независимому пункту 7 формулы и применения кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5 в способе лечения рака у млекопитающего, где рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1), то следует отметить, что данные изобретения не анализировались в правовых актах Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-877/2022.

При этом в материалах заявки не представлено какой-либо информации

о влиянии Формы 24 на лечение рака у млекопитающего, в котором рак опосредован киназой анапластической лимфомы (ALK) или с-ros онкоген 1 рецепторной тирозинкиназой (ROS1). При этом специалист в данной области понимает, что доходя до мишени нацеливания лорлатиниб претерпевает значительные изменения, не говоря уже о потере какой-либо кристалличности, вследствие чего специалисту очевидно, что непосредственно на лечение рака или эффективность лечения, в данном случае, кристаллическая форма вводимого вещества повлиять не может.

Вместе с тем, в ходе рассмотрения возражения, заявитель представил на рассмотрение коллегии измененную формулу изобретения, из которой были исключены пункты 7-17, которые относятся к применению кристаллической формы гидрата свободного основания и способу лечения рака с помощью заявленной кристаллической формы лорлатиниба.

Измененная формула, представленная заявителем 04.09.2024 была принята к рассмотрению.

Вместе с тем, как справедливо отмечено в правовых актах Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-877/2022, сведения, раскрытие которых в источниках информации [3]-[4], приведенные в решении Роспатента и положенные в основу вывода о несоответствии группы изобретений (полиморф и фармацевтическая композиция) являются абстрактными и не относятся к конкретному полиморфу, в частности к полиморфным формам лорлатиниба.

В виду данных обстоятельств измененная формула группы изобретений и материалы заявки были направлены на проведение дополнительного информационного поиска с целью выявления источников информации, которые подтверждают или опровергают вывод, сделанный в решении Роспатента о том, что предложенная группа изобретений, основано на выборе оптимальных или рабочих значений параметров и имеются основания предполагать, что подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат.

Таким образом, направление на дополнительный поиск было обусловлено тем, что в решении об отказе в выдаче патента на изобретение не дана корректная, относящаяся к конкретному полиморфу, оценка достижения технического результата, направленного на решение конкретной технической задачи. Соответственно, не приведены ссылки уровня техники непосредственно связанные с решаемой задачей.

Отчет о дополнительном информационном поиске и заключение экспертизы по его результатам представлены на заседании коллегии, состоявшемся 04.12.2024 (см. приложение №1).

Кроме источников информации [1], [4] и [5], к отчету приложены следующие источники:

- патентный документ WO 2017/021823 A1, дата публикации 09.02.2017 (далее – [10]);

- патентный документ WO 2013132376 A1, дата публикации 12.09.2013 (далее – [11]);

- статья LIAN Yu: "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2001, v.48, p.27-42 (стр.28,30 левая колонка, 32-34, разд. 3.3.2.) (далее – [12]);

- статья JaakkoAaltonen, et al.Solid form screening - A review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, vol.71(l), 23-37 (см. Часть 1 Introduction and background (1.1, 1.2) doi:10.1016/j.ejpb.2008.07.014) (далее – [13]).

В заключении по результатам дополнительного информационного поиска отмечено, что технический результат явным образом не выражен в описании. Однако на основании описания группы изобретений технический результат может быть рассмотрен в виде стабильной кристаллической формы лорлатиниба с невысокой гигроскопичностью.

При этом постановка такой технической задачи как получение кристаллической формы лорлатиниба, обладающей улучшенными физико-химическими свойствами, уже была известна из уровня техники,

представленном в документах [2], [4] и [12].

Кроме того, в заключении отмечено, что согласно патентному документу [10] была получена кристаллическая форма лорлатиниба (Форма 7), также обладающая желаемыми свойствами, такими как высокая кристалличность, высокая чистота, низкая гигроскопичность и благоприятные характеристики растворения и механические свойства. При этом, приведены сведения, подтверждающие улучшенные свойства по отношению к сольвату с уксусной кислотой, полученному в патентном документе [2] (примеры 4-7, с.25-28 описания).

Таким образом, в заключении сделан вывод о том, что заявителю изначально были известны свойства физико-химического характера лорлатиниба, которыми обладают кристаллические формы и которые определяются уже после получения твердой формы, например аморфной формы (см. патентный документ [11]).

Соответственно, указанные физико-химические свойства не могут быть признаны новыми или неизвестными, поскольку для специалиста в данной области техники они явным образом следуют из уровня техники.

Источники информации [13] и [14] относятся к скриннигу твердых форм, который как отмечено в заключении, является необходимой и неотъемлемой составляющей исследования лекарственного вещества с целью обнаружения формы, обладающей соответствующими физико-химическими характеристиками.

Вместе с тем в заключении указано, что применение заявленной кристаллической формы соединения лорлатиниба в фармацевтической композиции не приведет к изменению вида биологической активности или иному назначению.

Таким образом, в заключении сделан вывод о том, что группа изобретений по измененной формуле не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» по отношению к сведениям, разрытым в источниках информации [2], [4], [10]-[13].

На заседании коллегии, состоявшемся 03.04.2025 (см. приложение №1_) заявителем была представлена позиция в отношении доводов заключения по результатам дополнительного информационного поиска.

Позиция заявителя по существу повторяет ранее изложенные им доводы.

Вместе с тем заявитель считает, что представленный в заключении от 04.12.2024 повторный вывод о несоответствии группы изобретений по спорной заявке условию патентоспособности «изобретательский уровень» является незаконным, необоснованным, и кроме того, противоречит указаниям и выводам Судов первой и кассационной инстанций.

Проанализировав доводы заключения, необходимо отметить, что как минимум один аспект оценки соответствия изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень», из указанных в судебных актах Суда по интеллектуальным правам, не был учтен при составлении заключения по результатам дополнительного информационного поиска. А именно при оценке соответствия изобретения, относящегося к кристаллической форме химического соединения, условию патентоспособности «изобретательский уровень» должна быть исследована значимость свойств полученной кристаллической формы.

При этом в отчете о дополнительном поиске не представлено новых источников информации, относящихся к соединению лорлатиниб. Источники [1]-[2], [4] и [10]-[11] были учтены в решении Роспатента, которое было признано недействительным.

При этом источники [1] и [4] (аналогичные сведения раскрыты в статье [12]) в судебных делах были подробно исследованы и в отношении них сделан вывод о том, что известность свойств полученной кристаллической формы из противопоставленных источников является неочевидной для специалиста, что подтверждается имеющимися в материалах дела мнениями ученых (см. судебные акты по делу СИП №877/2022 и цитаты выше в настоящем заключении).

Вместе с тем, новая кристаллическая форма свободного основания лорлатиниба, гидратная Форма 24, обладает желательными свойствами относительно безводного свободного основания лорлатиниба (Форма 7) и сольвата уксусной кислоты лорлатиниба (Форма 3), такими как улучшенная физическая стабильность в композициях на водной основе (например, композициях для местного применения), и улучшенными свойствами относительно гидрата лорлатиниба (Форма 1), который обладал неблагоприятными свойствами, такими как высокая гигроскопичность и многочисленные тепловые переходы.

Вывод заключения о том, что в предшествующем уровне техники уже была решена такая техническая задача, как получение кристаллической формы лорлатиниба, обладающей улучшенными физико-химическими свойствами уже была опровергнута решением Суда по интеллектуальным правам.

Довод заключения о том, что даже если кристаллические структуры непредсказуемы, то вычислительные методы, раскрытие в источниках информации [13] и [14], помогут рационализировать экспериментальные процедуры и решить, найдена ли стабильная форма или нет, опровергаются выводами суда о том, что даже современные методики не позволяют предсказать будет ли получена новая полиморфная форма и будет ли она обладать улучшенными свойствами.

При этом способ получения Формы 24 включает две стадии с получением промежуточного изопропилацетатного сольвата лорлатиниба из Формы 7, с последующим получением Формы 24. В источниках информации [2] и [10] нет указания на указанный способ получения Формы 24 из Формы 7, осуществляемый в две стадии с применением указанных растворителей.

Таким образом, следует резюмировать, что группа изобретений по независимым пунктам 1, 5 и 6 измененной формулы направлена на решение конкретной технической задачи - получение полиморфной формы, которая обладала бы совокупностью улучшенных свойств стабильности и

гигроскопичности по сравнению с уже известными кристаллическими формами (формы 1, 2, 7 и аморфная форма).

Как уже было установлено правовыми актами Суда по интеллектуальным правам, полученная Форма 24 действительно обладает неожиданными для специалиста полезными свойствами по сравнению с известными из уровня техники формами: улучшенной стабильностью и гигроскопичностью. Указанные свойства делают ее полезной для фармацевтического применения: позволяют ее эффективно использовать таким образом, как не могли использоваться известные кристаллические формы 1, 2 и 7, а именно, использоваться как для изготовления твердых форм, которые будут более стабильными и менее гигроскопичны, а, следовательно, смогут дольше храниться и более свободно использоваться в изготовлении различных твердых лекарственных форм, так и для приготовления водных составов (сuspензий и растворов для местного применения).

Также как было установлено правовыми актами Суда по интеллектуальным правам на основании ответов ученых, получение кристаллической формы с полученными свойствами невозможно заранее предсказать, и наличие указанных улучшенных свойств является неожиданным для специалиста.

Источники информации [2], [4], [10]-[13], противопоставленные в заключении не содержат информации об известности (или очевидности для специалиста), в том числе стандартности, методов получения конкретной кристаллической формы конкретного вещества.

Таким образом, вывод заключения о том, что можно получить такие свойства модификации, которые являются оптимальными и рабочими значениями параметров для получения подходящего фармацевтического продукта противоречит мнению Суда, а также являются некорректной интерпретацией требований пункта 77 Правил, поскольку в заключении не показано каким образом и какие именно параметры следует оптимизировать и каким-образом подтверждена известность влияния этих параметров на

технический результат (стабильность, низкая гигроскопичность).

Таким образом, выявленный эффект (совокупность таких свойств как стабильность и низкая гигроскопичность) позволяет использовать новую кристаллическую форму, таким образом, как не могли быть использованы известные формы лорлатиниба, поскольку достигаемый технический результат, за счет изменения физикохимических свойств полиморфа является неожиданным по сравнению с известными формами данного вещества.

Источники информации [5]-[9], представленные заявителем относятся к общему уровню техники и не противоречат сделанному выше выводу.

Таким образом, следует констатировать, что предложенная группа изобретений по измененной формуле, для специалиста явным образом не следует из уровня техники и соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

На заседании коллегии, состоявшемся 27.05.2025, в резолютивной части протокола заседания коллегии, была допущена ошибка при указании даты представления измененной формулы изобретения, вместо 04.09.2024 было указано 03.09.2024. Ошибка признана технической и исправлена.

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

удовлетворить возражение, поступившее 08.04.2022, отменить решение Роспатента от 13.10.2021 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 04.09.2024.

(21) 2020113141

(51) МПК

C07D 498/18 (2006.01)

A61K 31/439 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(57)

1. Кристаллическая форма гидрата свободного основания (10R)-7-амино-12-фтор-2,10,16-триметил-15-оксо-10,15,16,17-тетрагидро-2Н-8,4-(метено)пиразоло[4,3-*h*][2,5,11]бензоксадиазациклотетрадецин-3-карbonитрила (лорлатиниб), имеющая порошковую рентгенограмму (PXRD), содержащую пики при значениях 2θ : 8,8; 9,7; 10,9; 17,6 и $18,8^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ и твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, содержащий резонансные значения (м.д.): 40,2; 41,2 и 136,2 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

2. Кристаллическая форма по п.1, имеющая твердотельный ^{19}F ЯМР-спектр, содержащий резонансное значение (м.д.): -104,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

3. Кристаллическая форма по п.1 или п.2, имеющая твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, дополнительно содержащий резонансное значение (м.д.): 128,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

4. Кристаллическая форма по п.3, имеющая твердотельный ^{13}C ЯМР-спектр, дополнительно содержащий резонансное значение (м.д.): 145,3 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

5. Кристаллическая форма гидрата свободного основания лорлатиниба, имеющая порошковую рентгенограмму (PXRD), содержащую пики при значениях 2θ : 8,8; 9,7; 10,9; 17,6 и $18,8^\circ$ $2\theta \pm 0,2^\circ$ 2θ , и твердотельный ^{19}F ЯМР-спектр, содержащий резонансное значение (м.д.): -104,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

6. Фармацевтическая композиция для лечения рака, опосредованного киназой анапластической лимфомы (ALK) или c-ros онкоген 1 receptorной тирозинкиназой (ROS1), содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы гидрата свободного основания лорлатиниба по любому из п.п.1-5 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

(56) WO 2014207606 A1, 31.12.2014

MINO R.CAIRA, Crystalline polymorphism of organic compounds, TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, Springer Verlag Berlin Heidelberg, 1998, V.198, p.163-208

Sherry L. Morissette et al.: "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300 (section 1; 3.1)

WO 2017/021823 A1, 09.02.2017

WO 2013132376 A1, 12.09.2013

LIAN Yu: "Amorphous pharmaceutical solids: preparation, characterization and stabilization", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2001, v.48, p.27-42

JaakkoAaltonen, et al.Solid form screening - A review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, vol.71(1), doi:10.1016/j.ejpb.2008.07.014

Stephen Byrn et al.: Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", Review, Pharmaceutical Research, 1995, vol.12, no.7, p.945-954