

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам рассмотрения
☒ **возражения** ☐ **заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 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 подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003, регистрационный № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Сьюджен ЛЛС, США (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 21.02.2019, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2567535, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2567535 на группу изобретений «Кристаллическая ϵ -модификация N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамидмалата, способ ее получения и фармацевтическая композиция на ее основе» выдан по заявке № 2014139611/04 с приоритетом от 01.10.2014, на имя Михайлова Олега Ростиславовича (далее – оспариваемый патент).

В настоящее время, согласно договору № РД0247088 от 23.03.2018 (см. Бюл. № 09) об отчуждении исключительного права, патентообладателем является ООО «Натива» (далее – патентообладатель).

Оспариваемый патент действует со следующей формулой:

«1. Кристаллическая ϵ -модификация N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата, характеризующаяся следующим набором межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %): 15,055 - 40,9%; 14,655 - 45,8%; 11,343 - 68,7%; 10,608 - 41,7%; 9,616 - 58,1%; 9,412 - 45,2%; 7,886 - 32,0%; 7,386 - 40,2%; 7,206 - 76,3%; 7,069 - 47,1%; 6,387 - 50,4%; 6,123 - 86,5%; 5,299 - 46,5%; 5,158 - 45,8%; 5,064 - 42,1%; 4,876 - 45,4%; 4,702 - 50,4%; 4,600 - 49,8%; 4,375 - 46,7%; 4,337 - 47,7%; 4,263 - 43,2%; 4,122 - 43,1%; 4,051 - 47,3%; 3,910 - 59,7%; 3,782 - 71,2%; 3,677 - 57,5%; 3,592 - 57,3%; 3,522 - 51,7%; 3,434 - 48,8%; 3,335 - 73,7%; 3,268 - 100,0%; 3,224 - 92,9%; 3,170 - 63,3%; 3,043 - 35,3%; 2,964 - 30,9%; 2,825 - 32,0%; 2,545 - 26,6%; 2,459 - 24,9%; 2,245 - 19,7%; 2,041 - 19,5%; 1,924 - 19,5%; 1,646 - 18,5%.

2. Способ получения кристаллической ϵ -модификации N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата по п. 1, характеризующийся тем, что приготовленный при 25-100°C водный раствор сунитиниба малата замораживают при скорости охлаждения не ниже 60 град/мин и после сублимационной сушки полученный порошок отжигают при температурах от 70 до 150°C в течение 20-40 часов.

3. Способ по. 2, характеризующийся тем, что сублимационную сушку замороженного водного раствора сунитиниба малата проводят при температурах: на конденсаторе -48...-56°C; на продукте -196...+30°C и остаточном давлении в камере (9-5)×10⁻² Торр в течение 22-26 ч.

4. Применение кристаллической ϵ -модификации N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата по п. 1 для приготовления фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний,

содержащей терапевтически эффективное количество кристаллической ε-модификации N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата по п. 1 и, по меньшей мере, один фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, вспомогательное вещество или наполнитель».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 указанного выше Гражданского кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием изобретений по независимым пунктам 1 и 4 формулы условию патентоспособности «новизна» и несоответствием группы изобретений по независимым пунктам 1, 2 и 4 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих источников информации:

- международная заявка WO 2009/067686, дата публикации 28.05.2009 (далее - [1]);
- евразийский патент № ЕА 5996, дата публикации 25.08.2005 (далее – [2]);
- евразийский патент № ЕА 6445, дата публикации 25.08.2005 (далее – [3]);
- европейская заявка № ЕР 2186809, дата публикации 19.05.2010 (далее – [4]);
- международная заявка WO 2010/076805, дата публикации 08.07.2010 (далее - [5]);
- международная заявка WO 2009/104021, дата публикации 27.08.2009 (далее - [6]);
- международная заявка WO 2010/010454, дата публикации 28.01.2010 (далее - [7]);
- международная заявка WO 2009/156837, дата публикации 30.12.2009 (далее - [8]);
- статья M.B. Generalov et al., «Cryochemical Method of fabricating Nanomaterials», Theoretical Foundations of Chemical Engineering, 2007, Vol. 41, No. 5, pp. 628-633 (далее - [9]);

- учебное пособие М.Б. Генералов, Криохимическая технология, Москва, ИКЦ «Академкнига», 2006, с.1-2, 50-61, 100-115, 138-142, 146-153 (далее - [10]);
- международная заявка WO 2010/011834, дата публикации 28.01.2010 (далее - [11]);
- патент РФ № 2456280, дата публикации 10.03.2012 (далее - [12]);
- европейская фармакопея, 8 издание, раздел 2.9.33 «Определение характеристик кристаллических и частично кристаллических твердых веществ путем рентгеновской порошковой дифрактометрии (XRPD)», с.339-343, раздел 5.9. «Полиморфизм», с.685, раздел 5.16. «Кристалличность», с.723, дата публикации 15.07.2013 (далее - [13]);
- методические указания Г.А. Кузнецова «Качественный рентгенофазовый анализ», ГОУ ВПО Иркутский Государственный Университет, Кафедра общей физики, Иркутск, 2005 (далее - [14]);
- статья Chris J. Gilmore «X-Ray Diffraction», Solid State Characterization of Pharmaceuticals, 1 edition, Blackwell Publishing Ltd, 2011, pp. 35-70 (далее - [15]);
- учебник Д.А. Харкевич «Фармакология», 10 издание, Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2010, с.47-48 (далее - [16]);
- интернет-распечатка из ресурса Википедия «Биодоступность», 12.10.2018 (далее - [17]);
- инструкция к ЛСР №002516/07-2402215 по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Сутент» на 22 л. (далее - [18]);
- статья Sudha R. Vippagunta et al., «Crystalline solids», Advanced Drug Delivery Reviews, 48, 2001, pp. 3-26, (далее - [19]);
- статья Prakash Khadka et. al. «Pharmaceutical particle technologies: An approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability», Asian Journal of Pharmaceutical Science, 9, 2014, pp.304-316, опубликовано он-лайн 13.06.2014 (далее - [20]).

В отношении несоответствия условию патентоспособности «новизна» изобретений по независимым пунктам 1 и 4 формулы оспариваемого патента в возражении отмечено следующее.

Из международной заявки [1] известны кристаллические модификации того же самого вещества - сунитиниб малата. По мнению лица, подавшего возражение, кристаллическая форма I сунитиниб малата, известная из международной заявки [1] идентична кристаллической ϵ -модификации сунитиниб малата, раскрытой в пункте 1, формулы оспариваемого патента. В возражении отмечено, что кристаллическая ϵ -модификация сунитиниб малата не может быть расценена как отличная от кристаллической формы I сунитиниб малата из международной заявки [1], т.к. основные пики визуализируемые на дифрактограммах данных форм совпадают.

Так, по мнению лица, подавшего возражение, раскрытая в международной заявке [1] кристаллическая модификация I сунитиниб малата характеризуется любыми пятью пиками из семи пиков определенных на дифрактограмме исследуемого образца как характеристические (6.0, 7.7, 9.2, 12.2, 14.5, 22.9, 27.3, погрешность измерения $\pm 0.2^\circ$).

Приведенные в описании к оспариваемому патенту (таблица 3) значения для угла 2θ соответствуют семи дифракционным пикам, которые визуализируются на дифрактограмме, приведенной в оспариваемом патенте (рис. 6). При этом по мнению лица, подавшего возражение, можно убедиться, эти семь значений полностью совпадают со всеми семью значениями 2θ для дифракционных пиков, характеризующих известную кристаллическую модификацию I.

Кроме того, в возражении представлена фигура, иллюстрирующая наложение с небольшим смещением по оси дифрактограммы кристаллической формы I сунитиниб малата из международной заявки [1] (рис.8А) на дифрактограмму ϵ -модификации кристаллической формы сунитиниб малата по оспариваемому патенту (рис.6). По мнению лица, подавшего возражение, упомянутая фигура иллюстрирует идентичность двух кристаллических форм.

Погрешность в ± 0.2 градуса установлена в международной заявке [1] и является общепринятой (см. Европейскую фармакопею [13]).

При этом в возражении отмечено, что отсутствие в международной заявке [1] значений межплоскостных расстояний (d) и относительных интенсивностей (Iотн), посредством которых охарактеризована в независимом пункте 1 оспариваемого патента запатентованная ϵ -модификация сунитиниб малата, не является препятствием для признания изобретения по независимому пункту 1 формулы не соответствующим условию патентоспособности «новизна». В возражении отмечено со ссылкой на методические указания [14], что значения межплоскостных расстояний является величиной расчетной, получаемой по уравнению Брэгга-Вульфа на основании значений углов 2θ .

По мнению лица, подавшего возражение, значения относительных интенсивностей известной и оспариваемой модификаций сунитиниб малата также будут совпадать. При этом отмечено, что значения относительных интенсивностей могут различаться из-за погрешностей эксперимента и эффектов текстурирования в исследуемом порошковом образце, при котором отдельные пики могут значительно усиливаться, а некоторые напротив значительно уменьшаться или даже совсем исчезать (см. статья [15] и Европейская Фармакопея [13]).

В отношении остальных 35-ти значений межплоскостных расстояний d , приведенных в независимом пункте 1 оспариваемого патента, то они, по мнению лица, подавшего возражение, не характеризуют кристаллическую модификацию сунитиниб малата по оспариваемому патенту, а относятся к шумам, возникающим от прибора или от рассеивания рентгеновских лучей на аморфной фазе вещества и других возможных примесях, или от возникновения дублета, характерного для порошковых рентгенограмм ([13], [14]).

Поскольку по мнению лица, подавшего возражение, ϵ -модификация сунитиниб малата, раскрытая в пункте 1 формулы оспариваемого патента не является новой, то и ее применение по пункту 4 формулы оспариваемого патента не является новым. Так, в возражении отмечено, что из международной

заявки [1] известно применение кристаллических модификаций сунитиниба малата, в частности «формы I» в качестве противоопухолевого средства для лечения онкологических заболеваний в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, вспомогательным веществом или наполнителем.

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» изобретений по пунктам 1, 2 и 4 формулы оспариваемого патента в возражении отмечено следующее.

Из технического решения по евразийскому патенту [2] известно соединение, имеющее Международное непатентованное наименование (МНН) сунитиниб (соединение 80, п. 12 формулы патента) и известна его фармацевтически приемлемая соль - малат (п. 13 формулы патента). Также известно, что сунитиниб и его фармацевтически приемлемая соль малат применяются в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний.

Их технических решений, раскрытых в источниках информации [1], [3], [4], [5], [6], [7], [8] и [11] известны различные кристаллические модификации сунитиниба малата.

В качестве наиболее близкого аналога лицо, подавшее возражение, отмечает евразийский патент [3], из которого известна кристаллическая форма I сунитиниб малата.

В возражении подчеркнуто, что технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, однако раскрыто, что целью изобретения является получение новой, не известной ранее, кристаллической ε -модификации сунитиниб малата, разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний (см. описание с.5, строки 3-8).

Дополнительно в описании оспариваемого патента указано, что кристаллическая ε -модификация сунитиниб малата отличается повышенной

биологической активностью в составе фармацевтической композиции по сравнению с действием известной кристаллической модификации сунитиниба малата (форма I) – исходной субстанции производства «AFINE CHEMICALS LTD» (Китай)» (с. 14, строки 27-32). Также приведен пример биологических испытаний, который направлен на определение времени появления сунитиниба в крови кроликов. По результатам данного исследования время появления сунитиниба малата в крови кроликов составило 12 ± 3 мин и 24 ± 3 мин, соответственно.

Согласно Википедии [17] биодоступность в фармакокинетике и фармакологии в широком смысле это количество лекарственного вещества, достигающее до места его действия в организме человека или животных (способность препарата усваиваться). Поэтому, как указано в возражении, для получения данных о биодоступности измеряют площадь под кривой, отражающую зависимость между концентрацией вещества в плазме и временем (см. учебник [16], рис. II.4),

При этом в возражении также отмечено, что биологическая активность сунитиниба и его пригодность для лечения онкологических заболеваний была подробно исследована и известна из евразийского патента [2] (см. с. 67-95), биологическую активность обуславливает растворенная форма сунитиниба малата, в которой любая твердая форма вещества, аморфная или же кристаллическая, исчезает (см. международную заявку [6], с. 1, строки 28-29).

Также отмечено, что различные полиморфные модификации могут отличаться лишь по своим физическим свойствам (европейская заявка [4], пар. [0005] и международная заявка [5], с. 1, строки 21-35), но не по биологической активности.

Кроме того, в возражении отмечено, что в описании оспариваемого патента отсутствуют какие-либо данные или другие сведения о наличии новых, в качественном или в количественном отношении, свойств кристаллической ϵ -модификации сунитиниба малата, обеспечивающих преимущества данной модификации, как с точки зрения фармакологии (то есть, воздействия

лекарственного средства на организм человека), так и с точки зрения фармации (увеличение стабильности, приводящее к увеличению сроков хранения или улучшение иных полезных характеристик при производстве лекарственной формы), как по сравнению с исходной кристаллической формой I сунитиниба малата, так и по сравнению с любыми другими кристаллическими формами, известными из уровня техники, например, из решений [1], [3]-[8].

Также отмечено, что применение широко известных технологий криокристаллизации и лиофильной (сублимационной) сушки для получения полиморфных модификаций лекарственных средств в целом приводят к потере качества лекарственного продукта (см., статья [19] или статья [20]).

В отношении применения кристаллической модификации сунитиниба малата по пункту 4 формулы изобретения по оспариваемому патенту в возражении отмечено следующее.

Применение сунитиниба малата и различных его кристаллических модификаций для приготовления фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний известно из технических решений, раскрытых в источниках информации [1]-[8], [11].

Так, в возражении отмечено, что из евразийского патента [3] известно применение кристаллических модификаций сунитиниба малата в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний в сочетании с фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем, вспомогательным веществом или наполнителем.

Поскольку, по мнению лица, подавшего возражение, ε -модификация сунитиниба малата, раскрытая в пункте 1 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», то и применение его также не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» способа получения кристаллической модификации

сунитиниб малата по пункту 2 формулы изобретения по оспариваемому патенту в возражении отмечено следующее.

Наиболее близким аналогом к способу по пункту 2 формулы по оспариваемому патенту является способ получения кристаллической модификации I, раскрытый в международной заявке [1].

При этом, как отмечено в возражении, в документе [1] раскрыты все стадии способа по пункту 2 формулы, а именно:

- а) приготовление водного раствора сунитиниба малата;
- б) замораживание указанного раствора;
- в) сублимационная сушка; и
- г) отжиг (термическая обработка).

При этом отмечено, что указанные стадии являются типичными стадиями криохимического способа получения порошков, в частности, нанопорошков, и известны также из источников информации [10] и [11].

Отличительными признаками способа по пункту 2 формулы по оспариваемому патенту от способа, раскрытого в международной заявке [1], являются следующие признаки:

- 1) скорость замораживания водного раствора сунитиниб малата составляет по меньшей мере 60 град/мин;
- 2) продолжительность отжига составляет 20-40 часов.

Технический результат в описании изобретения к оспариваемому патенту в отношении указанных признаков не определен. При этом указанные отличительные признаки известны из уровня техники.

В евразийском патенте [3] раскрыто, что для получения кристаллической формы II сунитиниба малата водный раствор замораживают со скоростью, по меньшей мере 300 град/час, то есть 5 град/мин и выше (с. 5, абзац 8), а также описано в учебном пособии [10] и патенте [12].

В международной заявке [11] раскрыто, что продолжительность термической обработки в сушильном шкафу может составлять от 1 до 24 часов при температуре от 45 до 80°C (с. 12, пар. [0073]).

Признаки зависимого пункта 3 формулы изобретения по оспариваемому патенту известны из технического решения по патенту [12].

Второй экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя.

Отзыв от патентообладателя по мотивам возражения был представлен на заседании коллегии, состоявшемся 13.05.2019.

Относительно соответствия оспариваемой группы изобретений условию патентоспособности «новизна» в виду известности технического решения из международной заявки [1] патентообладатель отметил следующее.

Действительно, патентообладатель не отрицает, что дифрактограммы оспариваемой и известной из международной заявки [1] кристаллических модификаций сунитиниба малата имеют сходное расположение основных пиков при значениях угла 2θ от 5 до 30°.

В международной заявке [1] приведены значения углов 2θ не для всех основных пиков, показанных на Фигуре 8а, а только для 7-ми из них. По мнению патентообладателя, если внимательно посмотреть на фигуру 8а, то видно что пик в районе 25° имеет интенсивность не ниже чем пик, расположенный в районе 6°. Однако, для него, как и для пика в районе 20°, значения угла 2θ не приведены в международной заявке [1].

Кроме того, по мнению патентообладателя, в сравнительной таблице лицом, подавшим возражение, приведено неверное значение. Данному пику соответствует значение угла 23,48° с относительной интенсивностью 71,2% (см. позицию 26 в таблице 3), но никак не значение 22,7°, которому соответствует относительная интенсивность 59,7%. Таким образом, по мнению патентообладателя, даже с учетом применения допустимой погрешности в 0,2° к обоим сопоставляемым значениям, нельзя считать углы 2θ для указанного пика в международной заявке [1] и изобретении по оспариваемому патенту идентичными.

Далее, в отзыве отмечено, что если сравнить дифрактограммы на фигурах 8 и 8а в описании к международной заявке [1] с дифрактограммой, показанной на рисунке 6 в описании к оспариваемому патенту, то становится очевидно, что максимальные пики не совпадают, а значения относительных интенсивностей для аналогичных пиков будут существенно отличаться.

В отзыве также отмечено, что в оспариваемом патенте за 100% принята интенсивность пика при значении угла 2θ равном $27,24^\circ$ (см. таблицу 3), а в международной заявке [1] пику с максимальной интенсивностью соответствует значение угла 2θ равное $14,5^\circ$.

Таким образом, по мнению патентообладателя, нельзя утверждать об идентичности оспариваемой и известной из международной заявки [1] кристаллических модификациях, если не доказано наличие всех без исключения признаков известной модификации у оспариваемого изобретения по пункту 1.

По мнению патентообладателя, применение кристаллической ε -модификации сунитиниба малата, согласно независимому пункту 4 также соответствует условию патентоспособности «новизна».

Относительно соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» патентообладатель отмечает следующее.

В описании к оспариваемому патенту приведена цель изобретения, заключающаяся «в создании новой, не известной ранее, кристаллической ε -модификации N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3Н-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1Н-пиррол-3-карбоксамида малата, разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний».

Несмотря на то, что в описании оспариваемого патента технический результат в явном виде действительно не указан, то нет никаких оснований полагать, что в оспариваемом изобретении никакой технический результат не достигается.

В связи с этим, в отзыве отмечено, что эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы лекарственного средства попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует биологическую доступность средства. Т.е., по существу, биодоступность лекарства отражает концентрацию его у рецепторов, т.е. в крови и тканях организма после всасывания. Патентообладатель отмечает, что это и определял, а именно - кинетику растворения фармацевтических композиций и попадания сунитиниба в виде основания в кровоток: исходной субстанции сунитиниба и полученной из нее новой, не известной ранее, кристаллической модификации. Поскольку время появления в крови сократилось в два раза, то и биологическая доступность, по мнению патентообладателя, будет выше у новой запатентованной кристаллической модификации, чем у ранее известной. Хотя, как отмечает патентообладатель, в описании патента биодоступность как таковая специально не исследовалась. Для квалифицированного специалиста в данной области техники связь между улучшенной кинетикой растворения и попаданием в кровоток при пероральном приеме и биологической доступностью, то есть количеством лекарственного вещества, достигающего до места его действия в организме человека и животных (иными словами, способности усваиваться) будет очевидна.

При этом в отзыве отмечено, что в евразийском патенте [3] примеров конкретного применения модификаций формы I и формы II в фармацевтических композициях для лечения онкологических заболеваний нет. Также отмечено, что известная из евразийской заявки [4] кристаллическая форма III сунитиниба малата является более предпочтительной по сравнению с формами I и II, известными из евразийского патента [3], и должна показать улучшенное время появления сунитиниба в крови. Однако данное утверждение лица, подавшего возражение, по мнению патентообладателя, является не более чем предположением, ничем не подтвержденным.

Относительно способа получения кристаллической ε -модификации сунитиниба малата патентообладатель отмечает, что из уровня техники не

известны указанные в возражении отличительные признаки и их влияние на технический результат.

Для убедительности своих доводов, изложенных в отзыве, патентообладатель декларативно ссылается на источники информации, которые не приложены в упомянутому отзыву.

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

С учетом даты подачи заявки (01.10.2014), по которой выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по упомянутому патенту включает Кодекс, Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 29 октября 2008 № 327, зарегистрированного в Минюсте РФ 20 февраля 2009, рег. № 13413 (далее – Регламент ИЗ).

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 является новым, если оно не известно из уровня техники.

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

В соответствии с подпунктом 1 пункта 10.8 Регламента формула изобретения предназначена для определения объема правовой охраны, предоставляемой патентом.

Согласно подпункту 1 пункта 24.5.2. Регламента проверка новизны изобретения проводится в отношении всей совокупности признаков изобретения, содержащихся в независимом пункте формулы.

Согласно подпункту 4 пункта 24.5.2. Регламента изобретение признается известным из уровня техники и не соответствующим условию новизны, если в уровне техники раскрыто средство, которому присущи все признаки изобретения, выраженного формулой, предложенной заявителем.

Химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, признается новым, если оно не раскрыто как таковое и отсутствуют какие-либо сведения относительно исходных соединений, способа его получения или его свойств.

Согласно подпункту 6 пункта 24.5.2. Регламента если установлено, что изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, содержащей зависимые пункты, соответствует условию новизны, то анализ уровня техники в отношении зависимых пунктов не проводится.

Согласно подпункту 3 пункта 24.5.3. Регламента проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 10.7.4.2 Регламента;

выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков); при наличии признаков, характеризующих иное решение, не считающееся изобретением, эти признаки не принимаются во внимание как не относящиеся к заявленному изобретению;

выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения;

анализ уровня техники с целью подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 6 пункта 24.5.3. Регламента известность влияния отличительных признаков заявленного изобретения на технический результат может быть подтверждена как одним, так и несколькими источниками информации.

Согласно подпункту 4 пункта 24.5.3. Регламента условию изобретательского уровня соответствуют, в частности:

изобретения, основанные на дополнении известного средства какой-либо известной частью, при достижении неожиданного для такого дополнения технического результата, обусловленного взаимосвязью дополняемой части и известного средства;

способы получения новых химических соединений (класса, группы) с установленной структурой, если эти соединения соответствуют условию изобретательского уровня;

способы получения известных химических соединений (класса, группы) с установленной структурой, если они основаны на новой для данного класса или группы соединений реакции, или на известной для данного класса или группы соединений реакции, условия проведения которой не известны, и которые приводят к получению неожиданного технического результата при осуществлении способа.

Согласно подпункту 5 пункта 24.5.3. Регламента изобретение не рассматривается как не соответствующее изобретательскому уровню из-за его кажущейся простоты и раскрытия в материалах заявки механизма достижения технического результата, если такое раскрытие стало известно не из уровня техники, а только из материалов заявки.

Согласно подпункту 8 пункта 24.5.3. Регламента если заявленное изобретение, охарактеризованное в многозвенной формуле, содержащей зависимые пункты, признано соответствующим условию изобретательского уровня в отношении независимого пункта, дальнейшая проверка в отношении зависимых пунктов формулы не проводится.

Согласно пункту 10.7.4.2. Регламента в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения.

Согласно подпункту 1.2 пункта 10.7.4.3 Регламента - если при создании изобретения решается задача только расширения арсенала технических средств

определенного назначения или получения таких средств впервые, технический результат заключается в реализации этого назначения.

Группе изобретений по оспариваемому патенту представлена охрана в объеме признаков, содержащихся в приведенной выше формуле.

Группа изобретений по оспариваемому патенту относится к следующим объектам:

- вещество (кристаллическая ϵ -модификация N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата), имеющее международное непатентованное наименование сунитиниб малат (далее - сунитиниб малат), которое охарактеризовано набором из 42 межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %) (независимый пункт 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту);

- способ получения вещества, охарактеризованного в независимом пункте 1 формулы изобретения (независимый пункт 2 и зависимый пункт 3 формулы изобретения по оспариваемому патенту);

- применение вещества, охарактеризованного в независимом пункте 1 формулы изобретения для приготовления фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний - независимый пункт 4 формулы изобретения.

Кристаллическая структура химического вещества сунитиниб малата, в описании к оспариваемому патенту представлена следующими характеристиками, приведенными для идентификации кристаллической ϵ -модификации сунитиниба малата, а именно:

- «...набор межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %): 15,055 - 40,9%; 14,655 - 45,8%; 11,343 - 68,7%; 10,608 - 41,7%; 9,616 - 58,1%; 9,412 - 45,2%; 7,886 - 32,0%; 7,386 - 40,2%; 7,206 - 76,3%; 7,069 - 47,1%; 6,387 - 50,4%; 6,123 - 86,5%; 5,299 - 46,5%; 5,158 - 45,8%; 5,064 - 42,1%; 4,876 - 45,4%; 4,702 - 50,4%; 4,600 - 49,8%; 4,375 - 46,7%; 4,337 - 47,7%;

4,263 - 43,2%; 4,122 - 43,1%; 4,051 - 47,3%; 3,910 - 59,7%; 3,782 - 71,2%; 3,677 - 57,5%; 3,592 - 57,3%; 3,522 - 51,7%; 3,434 - 48,8%; 3,335 - 73,7%; 3,268 - 100,0%; 3,224 - 92,9%; 3,170 - 63,3%; 3,043 - 35,3%; 2,964 - 30,9%; 2,825 - 32,0%; 2,545 - 26,6%; 2,459 - 24,9%; 2,245 - 19,7%; 2,041 - 19,5%; 1,924 - 19,5%; 1,646 - 18,5%».

При этом набор межплоскостных расстояний является величиной, рассчитанной на основе дифрактограммы кристалла. Так, на рис. 6 описания оспариваемого патента представлена дифрактограмма кристаллической ε -модификации сунитиниба малата.

Анализ доводов лица, подавшего возражение, касающихся оценки соответствия группы изобретений, охарактеризованных в независимых пунктах 1 и 4 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна», в виду известности технического решения из международной заявки [1], показал следующее.

Международная заявка [1] относится к сунитиниб геми-L-малату, его полиморфам (кристаллическим модификациям), полиморфам рацемического сунитиниб малата (смесь L и D форм малата), композициям, содержащим основание сунитиниб и L или рацемическую смесь малата, способам их получения и фармацевтическим композициям на их основе.

В частности, из международной заявки [1] известна кристаллическая форма I сунитиниб малата (с.19, строки 13-20, фиг.8а). Упомянутая форма, которая может быть определена по дифрактограмме на фигуре 8а, также в описании к международной заявке [1] дополнительно определена с помощью пиков 6,0, и 12,2 градуса 2θ с погрешностью измерения $\pm 0,2$ и любых трех пиков, выбранных из 7,7, 9,2, 14,5, 22,9 и $27,3 \pm 0,2$ градуса 2θ . Таким образом, можно сделать вывод о том, что упомянутые пики, на рентгеновской дифрактограмме формы I сунитиниб малата, являются характерными для данной формы.

Здесь следует отметить, что для технического решения по оспариваемому патенту не определены пики, являющиеся характеристическими. Все пики, полученные при помощи рентгеновской дифрактограммы даны в описании к оспариваемому патенту в таблице 3.

Можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что, по крайней мере, пять пиков с учетом погрешности, введенной для технического решения по международной заявке [1] совпадают с пиками для кристаллической ϵ -модификации сунитиниб малата по оспариваемому патенту

Однако не установлено, какие именно из 43 пиков, раскрытых в таблице 3 в описании к оспариваемому патенту, являются характерными для кристаллической ϵ -модификации сунитиниб малата.

Кроме того, следует отметить, что все кристаллические формы, раскрытые в международной заявке [1], получены для различных соотношений основания сунитиниба к соли яблочной кислоты (малат). Описаны как гемималаты (соотношение 1:0,5), так и другие варианты соотношений в частности, кристаллическая модификация I сунитиниб малата имеет соотношение основания сунитиниба и L-малата 1:1,1.

Таким образом, можно констатировать, что сунитиниб малат, известный из международной заявки [1], не идентичен сунитиниб малату по оспариваемому патенту, соответственно и их кристаллические формы не могут быть идентичны.

Данный вывод подтверждается тем, что нет полного совпадения по всем 43 пикам кристаллической ϵ -модификации сунитиниб малата и противопоставленной кристаллической модификации I, известной из международной заявки [1].

В частности, значение угла $23,48^\circ$ с относительной интенсивностью 71,2% (позиция 26 в таблице 3) даже с учетом применения допустимой погрешности в $0,2^\circ$ не идентичен соответствующему характеристическому пику 22.9 для противопоставленной кристаллической модификации I, известной из международной заявки [1].

Источники информации [13], [14], [15] приведены лицом, подавшим возражение в качестве релевантного уровня техники для подтверждения своих доводов.

Из сказанного выше следует, что в возражении не представлено доводов, позволяющих сделать вывод о несоответствии п.1 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна».

Что касается соответствия условию патентоспособности «новизна» объекта «применение» по независимому пункту 4 формулы по оспариваемому патенту, то он основан на использовании формы сунитиниба малата по независимому пункту 1 формулы и, следовательно, также является новым.

Анализ доводов лица, подавшего возражение, касающихся оценки соответствия группы изобретений, охарактеризованных в независимых пунктах 1, 2 и 4 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» показал следующее.

Из технических решений, раскрытых в источниках информации [1], [3], [4], [5], [6], [7], [8] и [11] известны различные кристаллические модификации сунитиниб малата, а также его аморфная форма. Согласно указанным источникам, раскрытые в них различные кристаллические модификация могут быть использованы в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний.

Однако все эти формы отличаются от кристаллической ϵ – модификации сунитиниб малата, по крайней мере, пиками на картине рентгеновской дифрактограммы на основе которых получен набор межплоскостных расстояний (d , Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %), которыми охарактеризована кристаллическая ϵ -модификации сунитиниб малата в формуле изобретения по оспариваемому патенту.

Можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что наиболее близким аналогом к группе изобретений по оспариваемому патенту является техническое решение, известное из евразийского патента [3].

Евразийский патент [3] описывает кристаллические формы сунитиниб малата I и II. Так, раскрыта устойчивая кристаллическая форма I сунитиниба малата, а также неустойчивая, гигроскопичная форма II сунитиниба малата, и, кроме того, раскрыта возможность использования указанных кристаллических модификаций для приготовления фармацевтических композиций для лечения онкологических заболеваний (с. 8-12).

Отличием изобретения по независимому пункту 1 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту по отношению к решению, известному из евразийского патента [1] также является кристаллическая форма сунитиниб

малата и параметры ее кристаллической решетки, которая, как было отмечено выше, придает новизну кристаллической форме сунитиниб малата по оспариваемому патенту и не может быть присуща никакой иной кристаллической форме сунитиниба.

Технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, однако раскрыто, что целью изобретения является получение «новой, не известной ранее, кристаллической ϵ -модификации N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамида малата (сунитиниб малат), разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции в качестве противоопухолевого средства, ингибитора тирозинкиназ для лечения онкологических заболеваний».

Таким образом, следует констатировать, что технический результат заключается в реализации назначения группы изобретений по оспариваемому патенту. Что согласуется с подпунктом 1.2 пункта 10.7.4.3 Регламента - если при создании изобретения решается задача только расширения арсенала технических средств определенного назначения или получения таких средств впервые, технический результат заключается в реализации этого назначения.

В описании оспариваемого патента приведен пример биологических испытаний в условиях живого организма (*in vivo*) который направлен на определение времени появления сунитиниб малата в крови кроликов.

Так, в описании к оспариваемому патенту приведен пример, в котором представлен биологический эксперимент на кроликах по определению времени появления в крови кроликов тестируемых веществ, а именно новой кристаллической ϵ -модификации сунитиниб малата по оспариваемому патенту и известной из уровня техники кристаллической формы I сунитиниб малата [1].

« ... Биологические эксперименты проводили на кроликах-самцах массой 2,0-2,5 кг. Для получения надежных результатов в параллельных сериях опытов использовали не менее 5ти кроликов. Определение времени появления сунитиниба основания в крови проводили методом *in vivo* при пероральном введении композиции с последующим забором плазмы из ушной раковины. Во

всех случаях количество вводимого в животное действующего вещества составляло 5,0 мг смеси (4,34 мг сунитиниба малата или 3,25 мг сунитиниба основания). Оказалось, что для композиции, содержащей новую, не известную ранее, кристаллическую ϵ -модификацию N-[2-(диэтиламино)этил]-5-[(Z)-(5-фтор-1,2-дигидро-2-оксо-3H-индол-3-илиден)метил]-2,4-диметил-1H-пиррол-3-карбоксамид малата, время появления сунитиниба малата в крови кроликов равно 12 ± 3 мин, а для известной композиции, содержащей в качестве действующего вещества известную кристаллическую модификацию сунитиниба малата (форма I) - исходную субстанцию производства «AFINE CHEMICALS LTD» (Китай) - 24 ± 3 мин.....».

Таким образом, новое средство может быть с успехом введено в организм. При этом для специалиста в данной области техники, очевидно, что новая кристаллическая ϵ -модификация сунитиниба малата будет проявлять биологическую активность вещества, лежащего в ее основе и будет обладать свойствами, характерными для кристаллических тел.

Таким образом, следует констатировать, что в уровне техники не выявлены решения, которым соответствуют отличительные признаки изобретения по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту, следовательно, независимый пункт 1 соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Что касается соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» объекта «применение» по п.4 формулы по оспариваемому патенту, то он основан на использовании формы сунитиниба малата по п.1 формулы и, следовательно, также соответствует упомянутому условию.

Способ получения новой кристаллической ϵ -модификации сунитиниба малата по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента «характеризуется тем, что приготовленный при $25-100^\circ\text{C}$ водный раствор сунитиниба малата замораживают при скорости охлаждения не ниже 60 град/мин и после сублимационной сушки полученный порошок отжигают при температурах от 70 до 150°C в течение 20-40 часов.».

Можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что

наиболее близким аналогом к способу по пункту 2 формулы по оспариваемому патенту является способ получения кристаллической модификации I, раскрытый в международной заявке [1].

Способ получения согласно международной заявке [1] характеризуется следующими стадиями:

- а) приготовление водного раствора сунитиниб малата;
- б) замораживание указанного раствора;
- в) сублимационная сушка; и
- г) отжиг (термическая обработка).

Также можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что указанные стадии являются типичными стадиями криохимического способа получения порошков, в частности, нанопорошков и известны также из источников информации [10] и [11].

Отличительными признаками способа по пункту 2 формулы по оспариваемому патенту от способа, раскрытого в международной заявке [1] являются следующие признаки:

- 1) скорость замораживания водного раствора сунитиниб малата составляет, по меньшей мере, 60 град/мин;
- 2) продолжительность отжига составляет 20-40 часов.

Относительно известности из уровня техники отличительных признаков необходимо отметить следующее.

Действительно, в евразийском патенте [3] раскрыто, что для получения кристаллической формы II сунитиниб малата водный раствор в одном из вариантов, замораживают со скоростью, по меньшей мере, 300 град/час, то есть 5 град/мин и выше (с. 5, абзац 8). Однако такой вариант осуществления способа получения формы II в описании к евразийскому патенту [3] указан для случая внесения затравки и для случая, в котором требуется достижение определенной степени перенасыщения раствора.

В способе по оспариваемому патенту такие случаи не рассматриваются.

Кроме того, в примере получения формы II (пример 2), где в качестве растворителя используется вода, не применяется затравка и не отмечено получение пересыщенного раствора, прием замораживания не используют.

Приведенное в возражении учебное пособие [10] является релевантным уровнем техники, раскрывающим общие принципы классификации скоростей охлаждения водных растворов солей. Патент [12] относится к способу получения кристаллической формы иматиниб мезилата.

Следует согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что в международной заявке [11] раскрыто, что продолжительность термической обработки в сушильном шкафу может составлять от 1 до 24 часов при температуре от 45 до 80°C (с. 12, пар. [0073]). При этом там же отмечено, что предпочтительные варианты продолжительности сушки осуществляют от 16 до 18 часов. Таким образом, специалист в данной области техники не мотивирован увеличивать продолжительность операции сушки с целью получения совершенно иной кристаллической модификации сунитиниб малата.

Как отмечено выше техническим результатом способа по независимому пункту 2 по оспариваемому патенту является реализация назначения.

Следует констатировать, что отличительные признаки, сами по себе, косвенно известны из уровня техники, однако приводят к получению иного технического результата – получению иных кристаллических форм сунитиниб малата.

Что касается представленных в возражении источников информации [2], [9], [13]-[20], то они являются релевантным уровнем техники и приведены для понимания существа оспариваемой группы изобретений.

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным, в возражении не представлены доводы, позволяющие сделать вывод о том, что группа изобретений по оспариваемому патенту, согласно п.2 статьи 1350 Кодекса, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

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

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 21.02.2019, патент Российской Федерации на изобретение № 2567535 оставить в силе.