

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 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции действующей на дату подачи возражения 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 г. № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Вайет Холдингс Элэлси (США) (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 28.03.2024, против действия на территории Российской Федерации евразийского патента на изобретение ЕА № 41771, при этом установлено следующее.

Евразийский патент ЕА № 41771 на группу изобретений «ГИДРАТИРОВАННАЯ АМОРФНАЯ ФОРМА 4-(2,4-ДИХЛОР-5-МЕТОКСИАНИЛИНО)-6-МЕТОКСИ-7-[3-(4-МЕТИЛПИПЕРАЗИН-1-ИЛ)ПРОПОКСИ]ХИНОЛИН-3-КАРБОНИТРИЛА (ВАРИАНТЫ), СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», выдан по заявке ЕА № 202192829 на имя ОБЩЕСТВА С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АКСЕЛЬФАРМ" (Российская Федерация) (далее – патентообладатель) с приоритетом от 12.11.2021

Патент действует со следующей формулой:

1. Аморфная форма бозутиниба, отличающаяся тем, что она содержит от 3,06 до 3,75% воды и характеризуется следующими термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: $66,85 \pm 5^\circ\text{C}$ (эндотермический), $228,74 \pm 5^\circ\text{C}$ (экзотермический).

2. Способ получения аморфной формы бозутиниба по п.1, отличающийся тем, что указанную форму получают из кристаллического бозутиниба моногидрата, который последовательно просеивают, высушивают до постоянной массы при нагревании в вакууме, механически измельчают и кондиционируют при относительной влажности 72,5% и температуре 20°C в течение 48 ч.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве сырья используется бозутиниб, получаемый при взаимодействии 4-((5-метокси-2,4-дихлорфенил)амино)-6-метокси-7-фторхлорхинолин-3-карбонитрила и (4-метилпиперазин-1-ил)пропан-1-ола с использованием изоамилата калия в качестве основания.

4. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к бозутинибу опухолевых заболеваний, содержащая аморфную форму бозутиниба по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Против действия на территории Российской Федерации евразийского патента ЕА № 41771 в соответствии с пунктом 1 статьи 13 Евразийской Патентной Конвенции от 09.09.1994, ратифицированной Российской Федерацией Федеральным законом от 01.06.1995 № 85-ФЗ и вступившей в силу для Российской Федерации с 27.09.1995 (далее – Конвенция), и пункта 1 Правила 54 Патентной инструкции к Евразийской патентной конвенции, утверждённой Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 01.12.1995 с изменениями и дополнениями, утвержденными на девятнадцатом (четырнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 13-15 ноября 2007 г., двадцать первом (шестом внеочередном) заседании Административного совета ЕАПО 30-31 марта 2009 г., двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 8-10 ноября 2010 г., двадцать шестом (девятнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 20-22 ноября 2012 г., двадцать седьмом (двадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 6-8 ноября 2013 г., двадцать восьмом (двадцать первом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 11-13 ноября 2014 г., тридцать вторым (двадцать третьем очередном) заседании Административного совета ЕАПО 1-3 ноября 2016 г., тридцать третьем (двадцать четвертом очередном) заседании 6-7 сентября 2017 г., тридцать четвертом (двадцать пятом очередном) заседании 22 – 23 октября 2018 г., тридцать шестом (двадцать

седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г., тридцать шестом (двадцать седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г., тридцать седьмом (десятом внеочередном) заседании 12 апреля 2021 г., сороковым (двенадцатом внеочередном) заседании 11 – 12 апреля 2022 г., сорок первым (двадцать девятом очередном) заседании 20 – 21 сентября 2022 г., сорок третьем (тридцатом очередном) заседании 5 – 7 декабря 2023 г. (далее – действующая Патентная инструкция), поступило возражение, мотивированное несоответствием изобретений по независимым пунктам 1 и 4 группы изобретений, охарактеризованных в приведенной выше формуле оспариваемого патента условию патентоспособности «новина» и несоответствием изобретений по независимым пунктам 1, 2 и 4 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих материалов (с переводом на русский язык):

- патентный документ WO 2017029584, дата публикации 23.02.2017 (далее – [1]);

- патентный документ WO 2015123758, дата публикации 27.08.2015 (далее – [2]);

- статья Tieger, Eszter et al. «Rationalization of the formation and stability of bosutinib solvated forms», CrystEngComm 18.48 (2016): 9260-9274 (далее – [3]);

- патентный документ US7767678, дата публикации 03.08.2010 (далее – [4]);

- статья Bohumil Kratochvil, Iva Koupilova, «Pharmaceuticke Amoreni Hydraty». Chemicke Listy. 105. 3-7 (2011) (далее – [5]);

- статья Tomaž Einfalt, Odon Planinsek, Klemen Hrovat, «Methods of amorphization and investigation of the amorphous state». Acta pharmaceutica (Zagreb, Croatia). 63 (2013) 305-334, DOI: 10.2478/acph-2013-0026 (далее – [6]);

- статья Bohumil Kratochvíl, «Solid Forms of Pharmaceutical Molecules», Prague Institute of Chemical Technology, Czech Republic (2010), DOI:10.1007/978-90-481-2882-2_8 (далее – [7]);

- статья Jennifer M. Golas et al., «SKI-606, a 4-Anilino-3-quinolinecarbonitrile Dual Inhibitor of Src and Abl Kinases, Is a Potent Antiproliferative Agent against Chronic Myelogenous Leukemia Cells in Culture and Causes Regression of K562 Xenografts in Nude Mice», CANCER RESEARCH 63, 375–381, January 15, 2003 (далее – [8]);

- задача «Основы дифференциальной сканирующей калориметрии», МГУ. Физический факультет, Москва 2010 (далее – [9]);

- учебное пособие Емелина А.Л., «Дифференциальная сканирующая калориметрия», Лаборатория химического факультета, МГУ, 2009 (далее – [10]);

- статья Sophie-Dorothée Clas et al., «Differential scanning calorimetry: applications in drug development», PSTT Vol. 2, No. 8 August 1999 (далее – [11]);

- постановление президиума Суда по интеллектуальным правам от 19.01.2024 по делу № СИП-877/2022 (далее – [12]);

- определение Арбитражного суда города Москвы от 11.01.2024 по делу № А40-307196/23-27-2154 (далее – [13]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия группы изобретений по независимым пунктам 1 и 4 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «новизна» сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, из патентного документа [1] известны сведения об объекте, который имеет признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в независимом пункте 1 формулы изобретения, и следовательно, изобретение по пункту 1 формулы является частью предшествующего уровня техники.

Кроме того, по мнению лица, подавшего возражение, в патентном документе [1] также раскрыта фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму бозутиниба, применяемая для лечения рака.

В поддержку своей позиции лицо, подавшее возражение, приводит следующие аргументы.

Полученная в оспариваемом патенте аморфная форма характеризуется типичной для аморфной формы дифрактограммой (фиг.1 описания оспариваемого патента), содержанием воды от 3,06 до 3,75% воды и термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: с началом $66,85 \pm 5^\circ\text{C}$ и максимумом пика при $72,56 \pm 5^\circ\text{C}$ (эндотермический), и с началом $228,74 \pm 5^\circ\text{C}$ и максимумом пика при $271,53 \pm 5^\circ\text{C}$ (экзотермический) (фигура 3 описания оспариваемого патента).

Однако, по мнению лица, подавшего возражение, сама по себе дифференциальная сканирующая калориметрия (ДСК) не может однозначным образом характеризовать полученную твердую (аморфную или кристаллическую) форму вещества без дополнительных исследований. ДСК лишь позволяет судить о наличии определенных фазовых переходов в полученной форме (см. источник информации [9]). При этом как начало фазового перехода, так и значение его пика может существенно различаться в зависимости от прибора, скорости сканирования (нагрева), размера частиц в образце, свойств самого тигля и других параметров эксперимента (см. источник информации [10]).

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, необходимо учитывать как точку начала пика на кривой ДСК (onset), которая свидетельствует о начале фазового изменения, так и значение максимума пика и конца пика, которые свидетельствуют о моменте завершения фазового изменения.

Кривая ДСК (фигура 3 в описании патента), при отсутствии иных исследований не позволяет в полной мере судить о природе первого эндотермического пика. Данный пик может свидетельствовать как о стекловании аморфной формы (T_g), так и об испарении воды из формы (см. статью [11]). Второй пик при $271 \pm 5^\circ\text{C}$ характеризует разложение вещества, сопровождающееся испарением продуктов разложения (третий пик при $310,5 \pm 5^\circ\text{C}$).

При этом из патентного документа [1] известна аморфная форма бозутиниба, которая также характеризуется типичным аморфным гало на дифрактограмме (фигура 1 в патентном документе [1]). Кроме того, известная из патентного документа [1] аморфная форма также характеризуется первым термическим эффектом на кривой ДСК с началом пика при $46,87^\circ\text{C}$ и максимумом пика при $79,1^\circ\text{C}$, и вторым тепловым явлением при значении пика около 270°C (фигура 2 в патентном документе [1]).

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, в патентном документе [1] также раскрыта аморфная форма бозутиниба, характеризующаяся теми же двумя тепловыми эффектами в пределах допустимой погрешности ($\pm 5^\circ\text{C}$), что и аморфная форма, предложенная в оспариваемом патенте.

При этом лицом, подавшим возражение, приведены доводы о том, что если полученная в оспариваемом патенте аморфная форма характеризуется определенным постоянным (стабильным) количеством воды (от 3,06 до 3,75%), то есть представляет собой устойчивую гидратированную аморфную форму, то и известная аморфная форма будет характеризоваться тем же постоянным количеством воды в ней, то есть признак «содержит от 3,06 до 3,75% воды» является присущим аморфной форме, известной из патентного документа [1].

Кроме того, в возражении указано, что из патентного документа [1] также известна фармацевтическая композиция, содержащая аморфную форму бозутиниба, применяемая для лечения рака (пункты 12 и 13 формулы [1]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия группы изобретений по независимым пунктам 1, 2 и 4 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, наиболее близким аналогом к предложенной в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента аморфной форме бозутиниба является аморфная форма бозутиниба, известная из патентного документа [2].

При этом в возражении отмечено, что аморфная форма, известная из патентного документа [2] (фиг. 2, 4 и 6) характеризуется слабым первым термическим эффектом с началом пика около 65°C (пик при около 70°C), который, по всей видимости, свидетельствует о стекловании аморфной формы, или об испарении воды, и вторым термическим эффектом с началом при около 220°C (пиком при около 270°C), характеризующим разложение вещества.

По мнению лица, подавшего возражение, изобретения по независимым пунктам 1 и 4 формулы отличаются от технического решения, известного из патентного документа [2] тем, что полученная гидратированная аморфная форма по оспариваемому патенту характеризуется содержанием воды от 3,06 до 3,75% воды.

В возражении обращается внимание на то, что в описании изобретений к оспариваемому патенту (с.3) отмечено, что обнаруженный эффект стабилизации аморфного бозутиниба (безводного) водой является неочевидным для специалиста, поскольку известно, что вода (влаги) обычно оказывает противоположный эффект, выражающийся в уменьшении

температуры стеклования, увеличении молекулярной подвижности, скорости нуклеации и кристаллизации.

По мнению лица, подавшего возражение, техническим результатом изобретений по независимым пунктам 1 и 4 формулы является создание новой гидратированной аморфной формы бозутиниба, обладающей улучшенными показателями гигроскопичности и стабильности, более высокой биологической доступностью и терапевтической эффективностью, по сравнению с известной безводной аморфной формой. При этом отмечено, что аналогом к предложенной форме в оспариваемом патента была выбрана аморфная форма бозутиниба, известная из патентного документа [2].

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что из статьи [3] (с.9268) известно, что безводная форма может быть выделена только в безводных условиях, и она легко переходит в моногидратированную форму под воздействием влаги. В статье [3] также показано, что аморфная форма, будучи еще более чувствительной к воздействию влаги, также переходит в моногидрат формы I при повышенных температурах. Другие гидраты и сольваты бозутиниба являются еще менее стабильными и переходят также в моногидрат бозутиниба формы I.

При этом в патентном документе [4] (таблица 4, фигура 9B), также описаны безводная форма бозутиниба и различные гидраты бозутиниба, в том числе и описанный в патентном документе [3] моногидрат бозутиниба (форма I), характеризующийся содержанием воды от 3,27 до 3,68% масс.

По мнению лица, подавшего возражение, на основании сведений из источников информации [3] и [4] можно сделать вывод, что само вещество бозутиниб склонно к образованию гидратов с различным содержанием молекул воды.

Более того, из источников информации [3] и [4] известен отличительный признак, который характеризует содержание воды в бозутинибе от 3,27 до 3,68% масс.

А также из источников информации [3] и [4] известно, что указанное содержание воды в структуре моногидрата бозутиниба приводит к стабилизации безводной формы бозутиниба, делает ее менее гигроскопичной, и более стабильной по сравнению с безводной формой и другими гидратами.

Таким образом, в возражении отмечено, что специалисту в данной области техники очевидно, что и аморфная форма бозутиниба будет подвергаться гидратированию в той или иной степени за счет образования водородных связей с молекулами воды, и что это будет приводить к стабилизации аморфной формы бозутиниба и уменьшению ее гигроскопичности.

В поддержку своей позиции лицо, подавшее возражение, отмечает, что в статье [5] раскрыто, что гидратированные аморфные формы различных фармацевтически активных веществ обладают преимуществами и благоприятными свойствами (реферат).

Вместе с тем, из статьи [5] известно, что стабилизация аморфной формы вещества водой (т.е. получение гидратированной аморфной формы) обеспечивается именно за счет гидратирования и такая форма будет стабильной в течение длительного времени, менее гигроскопичной и будет обладать улучшенным профилем диссоциации (то есть будет характеризоваться повышенной растворимостью и, как следствие, повышенной биодоступностью).

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что обнаруженный в оспариваемом патенте эффект стабилизации безводного аморфного бозутиниба водой является очевидным для специалиста и явным образом следует из документов уровня техники [2]-[5].

Кроме того, лицом, подавшим возражение, отмечено, что из статьи [6] известны методики аморфизации фармацевтически активных веществ (в т.ч. измельчением исходного вещества в форме кристаллов) и методы их

исследования. Также в статье указано, что аморфизация обеспечивает улучшение растворимости и биодоступности.

Из статьи [7] известно о получении стабильных аморфных гидратированных форм различных фармацевтических активных соединений. При этом также отмечается, что достижение желаемых технологических и функциональных свойств вещества заключается в целенаправленном выборе оптимальной твердой формы определенного лекарственного средства.

В отношении улучшенной терапевтической активности, показанной для полученной гидратированной формы бозутиниба (пример 11, фигура 5, таблица 9), в возражении отмечено, что из статьи [8] известно, что полная регрессия опухоли наступала через 64 дня при введении мышам бозутиниба (с. 379), а размер опухоли уменьшался до 0 на 7 день применения (фиг. 7).

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, полученная гидратированная форма не обладает неожиданной улучшенной терапевтической активностью по сравнению с уже известными в уровне техники сведениями для бозутиниба.

При этом в возражении, со ссылкой на постановление [12] отмечено, что из постановления Президиума Суда по интеллектуальным правам следует, что при рассмотрении вопроса о действительности изобретений на кристаллические формы следует критически относиться к патентам, которые были получены не в связи с решением конкретной технической задачи, а вызваны лишь желанием получить зависимый патент от патента на само вещество, с целью истребования принудительной лицензии (см. исковое заявление [13]).

Кроме того, в возражении сделан вывод о том, что поскольку из источников информации [2]-[3] известно получение композиций, содержащих как кристаллические, так и аморфные формы бозутиниба, то фармацевтическая композиция по независимому пункту 4 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности

«изобретательский уровень», т.к. содержит аморфную форму по пункту 1 формулы, доводы в отношении которой приведены выше.

Способ получения гидратированной аморфной формы по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента также явным образом следует из уровня техники, и не обеспечивает получение аморфной формы с неожиданными полезными улучшенными свойствами по сравнению с известными формами и соответственно также не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В частности, отмечено, что из статьи [6] известны методики аморфизации фармацевтически активных веществ (в т.ч. измельчением исходного вещества в форме кристаллов), а согласно патентному документу [4] (с.5, правая колонка), нет никаких специальных и уникальных методик получения гидратированных форм, и, по сути, они являются такими же что и для получения аморфных форм.

Патентообладателем, ознакомленным с материалами возражения в установленном порядке, на заседании коллегии, состоявшемся 23.07.2024 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии), был представлен отзыв по мотивам возражения.

К отзыву приложены копии следующих материалов:

- статья Т.Л. Паниковской, С.Н. Бритвина «Об использовании дифференциальной сканирующей калориметрии для исследования структурных особенностей органических и неорганических соединений», РДМИ, СПбГУ, 2013 (ДО-1) (далее – [14]);

- Общая фармакопейная статья «Кристалличность» (ОФС.1.1.0018.15) (ДО-2) (далее-[15]).

В отношении соответствия условию патентоспособности «новизна» изобретений по оспариваемому патенту, патентообладатель отмечает следующее.

Новая аморфная форма бозутиниба была исследована с использованием комплекса методов, включая рентгеновскую дифрактометрию, дифференциальную сканирующую калориметрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса (Н ЯМР), определение воды кулонометрическим титрованием по Карлу-Фишеру, а не только ДСК.

При этом патентообладатель отмечает, что в соответствии со сведениями, раскрытыми в статье [14] (с.2), ДСК является универсальным методом, который может использоваться самостоятельно, но часто для интерпретации применяется в совокупности с различными методами для понимания природы превращения.

А в соответствии со сведениями, раскрытыми в статье [15], ДСК является рекомендованным методом для измерения степени кристалличности при производстве лекарственных препаратов, так как позволяет определить тепловой эффект растворения, который при постоянном атмосферном давлении соответствует изменению энтальпии и характеризует степень кристалличности вещества.

Таким образом, довод возражения о том, что ДСК лишь позволяет судить о наличии фазовых переходов в полученной форме, по мнению патентообладателя, не соответствует действительности.

В отношении температуры фазового перехода в отзыве отмечено, что точку начала пика на кривой ДСК (onset), так и значение максимума пика учитывать можно, а вовсе не необходимо, использовать для описания пика на кривой ДСК (см., например, учебное пособие [10], с.10, последний абзац). При этом температуру фазового перехода первого рода определяют через T_{onset} , поскольку температура экстремума на кривой в большей степени зависит от конструкции прибора и условий эксперимента (см., например, учебное пособие [10], с.11, первый абзац).

Вместе с тем, патентообладатель отмечает, что поскольку условия проведения термического анализа методом ДСК для известной из патентного

документа [1] и для предложенной в оспариваемом патенте аморфных форм бозутиниба были одинаковы (нагрев со скоростью 10°C в минуту), соответствующие термические кривые и величины эффектов можно сравнивать непосредственно, а именно начало плавления с началом плавления. Величины $46,87^{\circ}\text{C}$ и $66,85^{\circ}\text{C}$ никак не совпадают с учетом допустимой погрешности $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

При этом, по мнению патентообладателя, второй пик сложно оценить, так как в патентном документе [1] не указано никаких значений кроме максимума пика, а третий пик не представлен на термограмме в патентном документе [1].

Кроме того, патентообладатель выразил несогласие с доводом возражения о том, что признак, характеризующий содержание воды от 3,06 до 3,75% является присущим известной аморфной форме.

Так, патентообладатель отмечает, что аморфная форма бозутиниба известная из патентного документа [1] была получена с использованием воды, но способ ее получения слишком сильно отличается от способа получения аморфной формы по оспариваемому патенту, чтобы специалист мог прийти к однозначному выводу о том, что в известной аморфной форме также содержится от 3,06 до 3,75% воды.

В отношении соответствия изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень», патентообладатель отмечает следующее.

Изобретениями по оспариваемому патенту было достигнуто несколько важных технических результатов (см. с. 4 описания), среди которых:

- 1) создание новой аморфной формы бозутиниба;
- 2) улучшенные показатели гигроскопичности и стабильности;
- 3) более высокая биологическая доступность по сравнению с известной безводной аморфной формой;

4) более высокая терапевтическая эффективность, по сравнению с известной безводной аморфной формой.

По мнению патентообладателя, возможность достижения указанных технических результатов не следовала с очевидностью для специалиста из предшествующего уровня техники.

Вместе с тем патентообладатель считает что признаками, отличающими аморфную форму бозутиниба по оспариваемому патенту от известной из патентного документа [2] аморфной формы бозутиниба, являются признаки, характеризующие содержание воды от 3,06 до 3,75% , а также то, что предложенная форма характеризуется следующими термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: $66,85 \pm 5^\circ\text{C}$ (эндотермический), $228,74 \pm 5^\circ\text{C}$ (экзотермический).

При этом патентообладатель отмечает, что в статье [3] приведены результаты исследования безводной кристаллической формы бозутиниба, кристаллогидратов бозутиниба и негидратированной аморфной формы. В статье [3] также отмечается, что для фармацевтики обычно безводные формы предпочтительнее гидратов, поскольку ожидается, что они обладают превосходной термической стабильностью и более высокой растворимостью в воде.

Кроме того, патентообладатель отмечает, что на основе исследований различных форм бозутиниба в статье [3] обнаружено, что бозутиниб не склонен к кристаллизации без включения растворителя. Все сольватированные формы кристаллизуются без несогласованности, поэтому можно предположить, что введение растворителей стабилизирует структуру и устраняет эту несогласованность. Кроме того, в отзыве отмечено, что авторы статьи [3] пришли к выводу, что бозутиниб обладает высоким сродством к воде, поскольку 1H20-I (кристаллическая моногидратная форма I) может кристаллизоваться даже в безводных средах.

Вместе с тем, патентообладатель отмечает, что с учетом сведений, раскрытых в статье [3], специалист не может прийти к выводу о том, что создание гидратированной аморфной формы, содержащей от 3,06 до 3,75% воды, не является очевидным образом реализуемой задачей, так как известно, что при контакте воды с бозутинибом происходит его кристаллизация, а следовательно, полученные преимущества, основанные на свойствах аморфных форм, неизбежно теряются.

По мнению патентообладателя, изобретение по оспариваемому патенту решает практически невозможную задачу - получить гидратированную аморфную форму бозутиниба, которая бы обладала рядом преимуществ по сравнению с известными формами, и при этом была бы стабильной. При этом обращается внимание, что согласно ОФС [15] (с.2) «из-за своего метастабильного состояния, некоторые аморфные субстанции трудно использовать, так как они переходят в стабильное кристаллическое состояние».

Вместе с тем, патентообладатель отмечает, что численные значения начала термических эффектов T_{onset} для аморфной формы не известны из патентного документа [2].

Кроме того, патентообладатель подчеркивает, что форма бозутиниба по оспариваемому патенту является аморфной, а любая аморфная форма характеризуется отсутствием кристаллической решетки. Более того, кристаллическая форма I бозутиниба моногидрата (производства Afine Chemicals Limited, Китай) была использована авторами изобретения по оспариваемому патенту в качестве сырья для получения новой аморфной формы. Таким образом, по мнению заявителя довод возражения о том, что из статьи [3] очевидно, что для того, «чтобы скомпенсировать дисбаланс между донорами и акцепторами, бозутиниб включает в свою кристаллическую решетку молекулы растворителя» и «это, очевидно, обуславливает тот факт,

что моногидрат бозутиниба является более термодинамически стабильным чем безводный бозутиниб», некорректен.

Моногидрат бозутиниба, известный из патентного документа [4], также представляет собой кристаллическое вещество.

В отношении терапевтической активности, патентообладатель отмечает, что в примере 11 описания изобретений к оспариваемому патенту терапевтическая активность определялась на иммунодефицитных голых мышцах на модели ксенотрансплантата хронической миелоидной лейкемии линии клеток человека K562.

При этом в отзыве отмечено, что из статьи [8] известно исследование эффективности SKI-606 (безводного бозутиниба) на аналогичных мышцах с использованием ксенотрансплантатов K562, при этом полная регрессия опухоли наступала через 64 дня (так же, как и для аморфной формы бозутиниба по оспариваемому патенту), а размер опухоли уменьшался до 0 на 7 день применения.

Однако из уровня техники (см. с.9263 статьи [3], правая колонка, 2-й абзац) известно, что применять эту безводную форму бозутиниба в фармации невозможно ввиду нестабильности и гигроскопичности.

В отношении довода возражения о том, что преимущество в показателях уменьшения опухоли при сравнении двух форм является не более чем статистической погрешностью эксперимента, патентообладатель отмечает, что на с. 9 описания изобретений к оспариваемому патенту говорится о том, что обнаруженные различия в биодоступности являются статистически достоверными с учетом уровня значимости $p < 0,05$.

В отношении признаков способа, которым был получен бозутиниб по оспариваемому патенту, а именно «кондиционирование при относительной влажности 72,5% и температуре 20°C в течение 48 ч.» патентообладатель отмечает, что согласно данным, приведенным в статье [3] (с. 9264-9265) специалист мог бы ожидать, что в условиях кондиционирования механически

измельченного бозутиниба при относительной влажности 72,5% и температуре 20°C в течение 48 ч можно ожидать только превращение бозутиниба в один из кристаллических гидратов, а получение при этих условиях стабилизированной водой аморфной формы бозутиниба следует считать неожиданным.

Кроме того, по мнению патентообладателя правовая позиция российского суда (см. постановление [12]) в данном деле не применима, поскольку эта позиция основана на российском законодательстве, упомянутое решение относится к кристаллической форме химического соединения, а не к аморфной, а также неприменима в следствии того, что данный судебный акт опубликован после даты подачи заявки на изобретение по оспариваемому патенту.

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

С учетом даты подачи (12.11.2021) заявки, на основании которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по указанному патенту включает упомянутую Конвенцию и Патентную инструкцию к Евразийской патентной конвенции, утвержденную Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г. с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 года, одиннадцатом (восьмом очередном) заседании 15-19 октября 2001 года, четырнадцатом (десятом очередном) заседании 17-21 ноября 2003 года, семнадцатом (двенадцатом очередном) заседании 14-18 ноября 2005 года, девятнадцатом (четырнадцатом) заседании 13-15 ноября 2007 года, двадцать первым (шестом внеочередном) заседании 30-31 марта 2009 года, двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании 8-10 ноября 2010 года, двадцать шестом (девятнадцатом очередном) заседании 20-22 ноября 2012 года,

двадцать седьмом (двадцатом очередном) заседании 6 – 8 ноября 2013 г., двадцать восьмом (двадцать первом очередном) заседании 11 – 13 ноября 2014 г., тридцать вторым (двадцать третьем очередном) заседании 1 – 3 ноября 2016 г., тридцать третьем (двадцать четвертом очередном) заседании 6 – 7 сентября 2017 г., тридцать четвертом (двадцать пятом очередном) заседании 22 – 23 октября 2018 г., тридцать шестом (двадцать седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г., тридцать седьмом (десятым внеочередном) заседании 12 апреля 2021 г., (далее – Патентная инструкция).

В соответствии со статьей 6 Конвенции Евразийское ведомство выдает евразийский патент на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно статье 10 Конвенции объем правовой охраны, предоставляемой евразийским патентом, определяется формулой изобретения.

Согласно статье 13 пункта 1 Конвенции любой спор, касающийся действительности евразийского патента в конкретном Договаривающемся государстве разрешается национальными судами или другими компетентными органами этого государства на основании настоящей Конвенции и Патентной инструкции. Решение имеет силу лишь на территории Договаривающегося государства.

Согласно правилу 3 (1) Патентной инструкции в соответствии со статьей 6 Конвенции евразийский патент выдается на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Изобретение признается новым, если оно не является частью предшествующего уровня техники.

Объекты, являющиеся частью предшествующего уровня техники, для определения новизны изобретения могут учитываться лишь отдельно.

Предшествующий уровень техники включает все сведения, ставшие

общедоступными в мире до даты подачи евразийской заявки, а если испрашен приоритет, - до даты ее приоритета.

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста очевидным образом не следует из предшествующего уровня техники.

Изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других областях человеческой деятельности.

Согласно правилу 47 (2) Патентной инструкции при проверке соответствия заявленного изобретения условию патентоспособности «новизна» устанавливается, является ли заявленное изобретение частью предшествующего уровня техники.

Изобретение не признается соответствующим условиям новизны, если в предшествующем уровне техники выявлены сведения об объекте, который имеет технические признаки, идентичные всем техническим признакам изобретения, содержащимся в независимом пункте формулы изобретения.

Согласно правилу 47 (2) Патентной инструкции при проверке соответствия заявленного изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень» определяется, является ли заявленное изобретение очевидным для специалиста, исходя из предшествующего уровня техники.

С целью толкования положений Конвенции и Патентной инструкции используются Правила составления, подачи и рассмотрения заявок на выдачу евразийских патентов на изобретения, утверждены приказом Евразийского патентного ведомства от 15 февраля 2008 г. № 4 (вступили в силу 1 марта 2008 г.) с изменениями и дополнениями, внесенными приказами Евразийского патентного ведомства от 17 мая 2021 г. (далее – Правила ИЗ).

Группе изобретений по оспариваемому патенту представлена правовая охрана в объеме совокупности признаков, содержащихся в приведенной

выше формуле.

Соединение 4-(2,4-дихлор-5-метоксианилино)-6-метокси-7-[3-(4-метилпиперазин-1-ил)пропокси]хинолин-3-карбонитрил имеет МНН бозутиниб (далее – бозутиниб).

Независимый пункт 1 формулы оспариваемого патента относится к аморфной форме бозутиниба.

Независимый пункт 2 (зависимый пункт 3) относится к способу получения аморфной формы бозутиниба.

Независимый пункт 4 относится к фармацевтической композиции для лечения чувствительных к бозутинибу опухолевых заболеваний.

Анализ доводов сторон, касающихся соответствия аморфной формы бозутиниба, лежащей в основе всех изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна» показал следующее.

Привлекая с целью толкования положений Патентной инструкции указанные в правовой базе Правила ЕА, необходимо уточнить, что согласно пункту 5.7 Правил ИЗ, проверка новизны осуществляется в отношении всей совокупности признаков, характеризующих изобретение, т.е. содержащихся в формуле изобретения. Изобретение не признается новым, если в предшествующем уровне техники выявлены сведения об объекте, который имеет признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в независимом пункте формулы изобретения.

Между тем не представляется возможным согласиться доводом лица, подавшего возражение, о том, что признак, характеризующий содержание воды от 3,06% до 3,75% воды в аморфной форме бозутиниба присущ аморфной форме бозутиниба, известной из патентного документа [1].

Несмотря на то, что специалисту известно что, как начало фазового перехода, так и значение его пика может существенно различаться в зависимости от прибора, скорости сканирования (нагрева), размера частиц в образце, свойств самого тигля и других параметров эксперимента

(см., например, учебное пособие [10] с.10-11) и предпочтительно учитывать как точку начала пика на кривой ДСК (onset) (см. источник информации [14]), которая свидетельствует о начале фазового изменения, так и значение максимума пика и конца пика, которые свидетельствуют о моменте завершения фазового изменения, однако для аморфной формы бозутиниба представлены следующие характеристики.

Аморфная форма по оспариваемому патенту характеризуется первым пиком при $66,85 \pm 5^{\circ}\text{C}$ (начало плавления).

Известная из патентного документа [1] аморфная форма бозутиниба характеризуется первым пиком при $46,87^{\circ}\text{C}$.

Таким образом, числовые значения первого пика не совпадают даже с учетом допустимой погрешности $\pm 5^{\circ}\text{C}$.

В отношении довода лица, подавшего возражение, о том, что первый пик, предложенной в оспариваемом патенте аморфной формы бозутиниба, может свидетельствовать как о стекловании аморфной формы (T_g), так и об испарении воды из формы (см. сведения, раскрытые в статье [11]), необходимо отметить, что кривая ДСК (фигура 3 описания изобретений к оспариваемому патенту) не позволяет в полной мере судить о природе первого эндотермического пика, предложенной аморфной формы бозутиниба.

Кроме того, в условиях оценки соответствия условию патентоспособности «новизна» не представляется возможным дать оценку данным доводам, поскольку подтвердить или опровергнуть утверждение о том, что получена не новая аморфная форма бозутиниба можно только при анализе соответствующих экспериментов, проведение которых патентным законодательством не предусмотрено.

Вместе с тем, в патентном документе [1] для аморфной формы бозутиниба, хоть она и получена с применением воды в качестве растворителя, не раскрыто, что она содержит от 3,06 до 3,75% воды.

Таким образом, известная из патентного документа [1] аморфная форма бозутиниба не описывается всеми техническими признаками, характеризующими предложенную в оспариваемом патенте гидратированную аморфную форму бозутиниба, т.е. в предшествующем уровне техники не выявлены сведения об объекте, который имеет технические признаки, идентичные всем техническим признакам изобретений, содержащимся в независимых пунктах 1 и 4 формулы.

Следовательно, независимые пункты 1 и 4 группы изобретений, охарактеризованных в приведенной выше формуле, в основе которых лежит гидратированная аморфная форма бозутиниба по оспариваемому патенту, соответствуют условию патентоспособности «новизна» (правило 47 (2) Патентной инструкции, см. также пункт 5.7 Правил).

Анализ доводов сторон, касающихся оценки соответствия изобретений по независимым пунктам 1, 2 и 4 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Привлекая с целью толкования положений Патентной инструкции указанные в правовой базе Правила ЕА, необходимо уточнить, что согласно пункту 5.8 Правил изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в частности, в том случае, когда не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не установлена известность влияния отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий включает:

- выявление наиболее близкого аналога (прототипа);
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);

- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения;
- анализ уровня техники с целью установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Не требуют указанного дополнительного анализа и, как правило, не признаются соответствующими изобретательскому уровню изобретения, основанные на создании средства, состоящего из известных частей, выбор и связь между которыми осуществлены на основе известных правил и рекомендаций, а достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами указанных частей и связей между ними.

Наиболее близким аналогом к группе изобретений по оспариваемому патенту является техническое решение, раскрытое в патентном документе [2]. Следует отметить, что данный аналог был выбран и патентообладателем для сравнения предложенного технического решения в описании к оспариваемому патенту.

В патентном документе [2] раскрыта аморфная форма бозутиниба и способы ее получения (примеры 5, 6, 7). В патентном документе [2] также указано, что бозутиниб является ингибитором 3-хинолинкарбонитрилкиназы и показан для лечения взрослых пациентов с хроническим, ускоренным или бластным Ph⁺ хроническим миелоидным лейкозом (CMS) с резистентностью или непереносимостью предшествующей терапии. Кроме того, в патентном документе [2] раскрыты фармацевтические композиции, содержащие аморфный бозутиниб (см., например, пункт 21 формулы [2]).

Следует согласиться с доводом возражения, что аморфная форма бозутиниба, известная из патентного документа [2] (фиг. 2, 4 и 6), характеризуется такими термическими эффектами в условиях дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин, как слабый первый термический эффект с началом пика около

65°C (пик при около 70°C) и второй термический эффект с началом при около 220°C (пиком при около 270°C).

Соответственно, изобретения по независимым пунктам 1 и 4 формулы оспариваемого патента, по существу, с учетом погрешности измерения в условиях ДСК $\pm 5^\circ\text{C}$, отличаются от технического решения, раскрытого в патентном документе [2] тем, что полученная гидратированная аморфная форма по оспариваемому патенту характеризуется содержанием воды от 3,06 до 3,75% воды.

Техническим результатом группы изобретений по оспариваемому патенту является создание новой гидратированной аморфной формы бозутиниба, обладающей улучшенными показателями гигроскопичности и стабильности, более высокой биологической доступностью и терапевтической эффективностью, по сравнению с известной безводной аморфной формой.

При этом следует согласиться с доводом возражения о том, что эффект стабилизации за счет присутствия указанного количества воды в безводной форме бозутиниба является ожидаемым для специалиста в данной области техники.

Так, в статье [3] раскрыты различные формы бозутиниба, в частности гидраты, безводная форма и аморфная форма.

В статье [3] по результатам продолжительных исследований бозутиниба, его гидратов и сольватов, было выявлено, что моногидрат бозутиниба в кристаллической форме I является наиболее термодинамически стабильным из всех форм, и, в частности, является более физически стабильным, чем безводная кристаллическая форма и аморфная форма бозутиниба. При этом раскрыто, что безводная форма может быть выделена только в безводных условиях, поскольку бозутиниб легко переходит в моногидратированную форму под воздействием влаги.

Вместе с тем, в статье [3](с.9268) раскрыто, что аморфная форма, являясь еще более чувствительной к воздействию влаги, при повышенных температурах переходит в моногидрат формы I. Другие гидраты и сольваты бозутиниба являются еще менее стабильными и переходят также в моногидрат бозутиниба формы I.

Согласно сведениям из статьи [3] данные переходы обусловлены тем, что в структуре молекулы бозутиниба существуют один потенциальный донор водородной связи и восемь потенциальных акцепторных групп, что может способствовать образованию сольватов. Чтобы компенсировать такой дисбаланс между донорами и акцепторами, бозутиниб включает в свою кристаллическую решетку молекулы растворителя.

При этом структура безводного бозутиниба характеризуется неупорядоченностью, а включение растворителя (в частности воды) в его структуру стабилизирует и устраняет неупорядоченность, свойственную структуре безводного бозутиниба.

Таким образом, в соответствии с исследованиями, раскрытыми в статье [3] моногидрат бозутиниба является более термодинамически стабильным, чем безводный бозутиниб и специалист знает каким образом добиться получения стабильной формы бозутиниба.

Кроме того, в патентном документе [4] моногидрат бозутиниба формы I является негигроскопичным и набирает только 0,52% по весу при его нахождении в условиях 90% относительной влажности.

При этом из патентного документа [4] (таблица 4, фигура 9B) известно, что моногидрат бозутиниба (форма I), характеризуется содержанием воды от 3,27 до 3,68% масс.

Таким образом, следует согласиться с позицией лица, подавшего возражение о том, что на основании сведений из источников информации [3] и [4] специалисту понятно, что вещество бозутиниб склонно к образованию гидратов с различным содержанием молекул воды, а также известно, что

указанное содержание воды в структуре моногидрата бозутиниба (от 3,27 до 3,68% масс.) приводит к стабилизации безводной формы бозутиниба, делает ее менее гигроскопичной, и более стабильной по сравнению с безводной формой и другими гидратами. Соответственно, аморфная форма бозутиниба также будет подвергаться гидратированию за счет образования водородных связей с молекулами воды, и это будет приводить к стабилизации аморфной формы бозутиниба и уменьшению ее гигроскопичности.

Данный вывод подтверждается также сведениями, раскрытыми в статье [5] (с.5-7, реферат), в которой отмечено, что гидратированные аморфные формы, являющиеся более стабильными и обладающими меньшей гигроскопичностью, представляют собой метастабильную, насыщенную водой аморфную форму вещества, которая сохраняет постоянное количество воды в течение длительного времени и имеет лучший профиль диссоциации, чем соответствующие аморфные фазы.

В отношении улучшения растворимости и биодоступности для предложенной в оспариваемом патенте аморфной формы бозутиниба, следует обратить внимание, что специалисту в данной области техники известно, что аморфизация обеспечивает улучшение растворимости и биодоступности. Из уровня техники также известны методики аморфизации фармацевтически активных веществ (в т.ч. измельчением исходного вещества в форме кристаллов) (см., например, статью [6]).

Специалист также может осуществить целенаправленный выбор оптимальной твердой формы определенного лекарственного средства для достижения желаемых технологических и функциональных свойств вещества. Например, в статье [7] сообщается о получении стабильных аморфных гидратированных форм различных фармацевтических активных соединений.

Что касается улучшенной терапевтической активности, показанной для полученной гидратированной аморфной формы бозутиниба (пример 11,

фигура 5, таблица 9), то из документа [8] (с. 379, фигура 7) известно, что полная регрессия опухоли наступала через 64 дня при введении мышам бозутиниба, а размер опухоли уменьшался до 0 на 7 день применения.

Следует отметить, что для сведений, представленных в отношении лечения хронической миелоидной лейкемии, в описании к оспариваемому патенту не приведено значение уровня значимости, которое свидетельствует о наличии «статистически достоверного различия» (см., например, Платонова А.Е., Статистический анализ в медицине и биологии: Задачи, терминология, логика, компьютерные методы, Москва, Изд-во РАМН, 2000, с.7-10, 46-48).

Таким образом, каких-либо статистически значимых достижений в отношении терапевтической активности по сравнению с уже известными в уровне техники сведениями для предложенной в оспариваемом патенте формы бозутиниба, не наблюдается.

С учетом вышеизложенного, следует заключить, что полученная гидратированная аморфная форма бозутиниба не обладает улучшенными свойствами, такими как стабильность, гигроскопичность, растворимость и терапевтическая активность, по отношению к известной из уровня техники аморфной форме, а ее получение явным образом следует из уровня техники [2]-[8]. Т.е. предложенная гидратированная аморфная форма бозутиниба представляет собой произвольный выбор конкретной формы из группы одинаково подходящих вариантов.

На основании вышеизложенного, гидратированная аморфная форма бозутиниба по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента, способ ее получения по независимому пункту 2 формулы и фармацевтическая композиция на ее основе по независимому пункту 4 формулы, явным образом следуют из источников информации [2]-[8] и не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (правило 47 (2) Патентной инструкции, см. также пункт 5.8 Правил).

В отношении представленного постановления Президиума Суда по интеллектуальным правам [12], необходимо отметить, что Президиум СИП, изучив специфику полиморфизма и зарубежную практику, указал, что при проверке изобретательского уровня новой формы необходимо оценить, проявляет ли такая форма в конкретном случае неожиданные для специалиста полезные свойства, демонстрирует ли неожиданный для специалиста эффект (технический результат), было ли ее выявление рутинной операцией или же было направлено на решение конкретной технической задачи (с. 21 постановления президиума СИП).

При этом целесообразно обратить внимание на то, что все проведенные исследования на стабильность и гигроскопичность полученной аморфной формы проводились при температуре, не превышающей 40°C. Очевидно, это объясняется тем, что при температуре выше 60°C такая форма является неустойчивой и теряет влагу, что наблюдается на кривой ДСК, тогда как моногидрат бозутиниба в форме I является наиболее стабильным из всех остальных форм и начинает терять воду при температуре выше 107°C (см. источники информации [3]-[4]).

Таким образом, сделанные выше выводы не противоречат постановлению президиума Суда по интеллектуальным правам.

Источник информации [13] представляет собой документ, рассматриваемый в арбитражном суде г. Москвы, не влияет на оценку патентоспособности и не может изменить вывод, сделанный выше.

Документы [9], [15] представляют собой источники информации, относящиеся к трактовке понятий «дифференциальная сканирующая калориметрия» и «кристалличность», представлены для сведения и не влияют на сделанный выше вывод.

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

удовлетворить возражение, поступившее 28.03.2024, признать евразийский патент на изобретение № 41771 недействительным на территории Российской Федерации полностью.