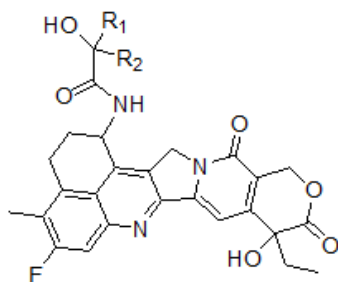


ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения ☒ возражения ☐ заявления

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, поступившее 09.12.2024 от БАЙЛИ-БАЙО(ЧЭНДУ)ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО, ЛТД., CN (далее – заявитель) возражение на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 01.12.2023 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2021134815, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «КАМПТОТЕЦИНОВОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО И ЕГО КОНЬЮГАТ С АНТИТЕЛОМ», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 05.10.2023, в следующей редакции:

1. Камптотециновое соединение, имеющее общую формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль:

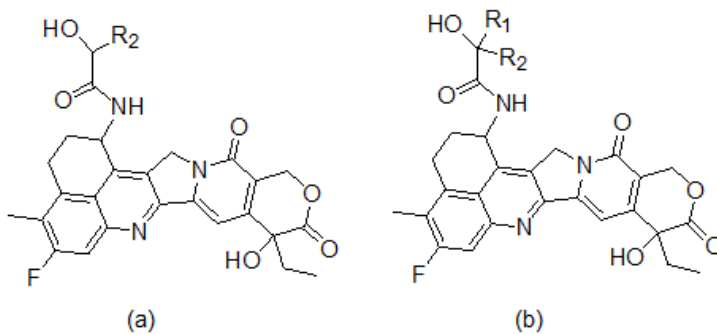


I

где

каждый из R_1 и R_2 независимо выбран из группы, состоящей из C_1 - C_3 алкила и водорода; и R_1 и R_2 не являются водородом одновременно.

2. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, имеющее формулу, выбранную из следующих формул (a) или (b):



где

R_1 является водородом, R_2 является C_1 - C_3 алкилом, как в формуле (a); или

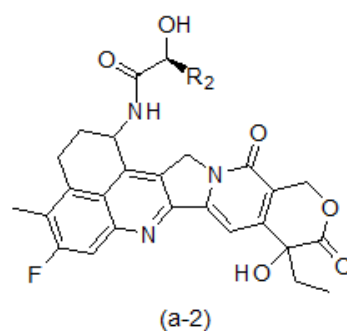
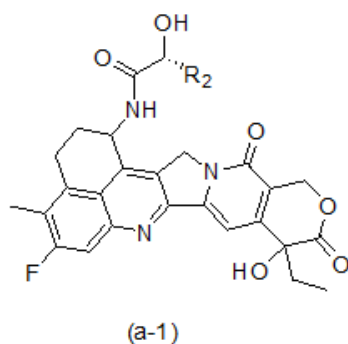
R_1 и R_2 являются C_1 - C_3 алкилом, как в формуле (b);

где

в формуле (a) R_2 независимо выбран из $-(CH_2)^{n^1}-CH_3$, где $n^1=0, 1$ или 2;

в формуле (b) R_1 и R_2 независимо выбраны из $-(CH_2)^{n^1}-CH_3$, где $n^1=0, 1$ или 2.

3. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, имеющее формулу, выбранную из следующих формул (a-1) или (a-2):



где

R_2 независимо выбран из $-(CH_2)_n-CH_3$, где $n=0, 1$ или 2 ;

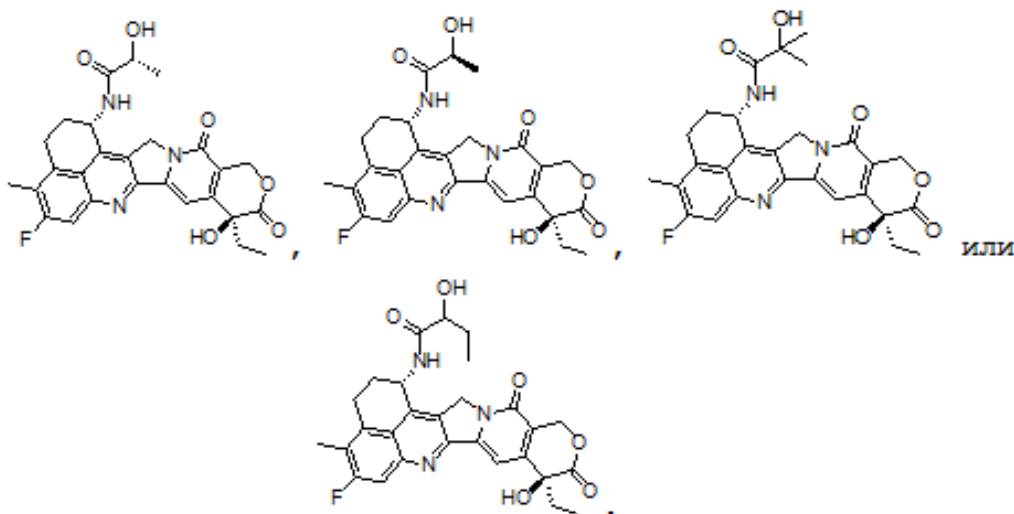
где

углерод, соединенный с R_2 , имеет две конфигурации: R или S;

в формуле (a-1) углерод, к которому присоединен R_2 , находится в R-конфигурации; и

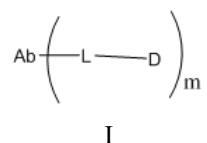
в формуле (a-2) углерод, к которому присоединен R_2 , находится в S-конфигурации.

4. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, имеющее формулу, выбранную из следующих формул:



5. Противоопухолевое лекарственное средство для лечения солидной опухоли или гемобластоза, содержащее камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-4, где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легких или рак пищевода.

6. Конъюгат антитело-лекарственное средство для лечения солидной опухоли или гемобластоза, имеющий формулу, представленную в формуле II,



где

Ab является антителом;

L является линкером, соединяющим Ab на одном конце с остатком лекарственного средства (D) на другом конце;

D является остатком лекарственного средства, выбранным из камптотециновых соединений или их фармацевтически приемлемых солей по любому из пп.1-4, где D соединен с L через гидроксильную группу на D; и

m является целым числом в диапазоне от 1-20;

где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка или рак пищевода.

7. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п.6, где линкер L выбран из группы, состоящей из -O-, -CH₂-, амида, сложноэфирной связи, -S- и -(PEG)_{n₁}-, где n₁ является целым числом в диапазоне от 1-3, n₂ является целым числом в диапазоне от 1-20.

8. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п.6 или п.7, где остаток антитела имеет специфичность связывания с клеткой-мишенью злокачественного новообразования или аутоиммунного заболевания.

9. Фармацевтическая композиция для лечения солидной опухоли или гемобластоза, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп.6-8, где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка или рак пищевода.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6 и 9 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В подтверждение довода о несоответствии изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень» в решении приведены следующие источники информации:

- патентный документ WO 2020063673 A1, дата публикации 02.04.2020 (Д3) (далее - [1]);
- патентный документ WO 2019034176 A1, дата публикации 21.02.2019 (Д5) (далее - [2]);
- патентный документ US 2015297748 A1, дата публикации 22.10.2015 (Д6) (далее - [3]);
- патентный документ WO 2014150937 A1, дата публикации 25.09.2014 (Д7) (далее - [4]).

В качестве ближайшего аналога изобретений по независимым пунктам 1 (пп.2-4 зависимые), 5, 6 (пп.7 и 8 зависимые) и 9 формулы в решении рассмотрен патентный документ [1], в котором раскрыты соединения 1, 2-А и 2-В, 3-А и 3-В (соответствуют соединению по пункту 1 при R1 и R2, образующих циклопропил, представляющих собой циклопропил и -Н или -CF₃ и -Н) и способы их получения (с.29-31, примеры 1-3), а также конъюгат лиганд-лекарственное средство, в частности, формулы (Pc-L-Y-Dr), который представляет собой конъюгат лиганд-лекарственное средство формулы (Pc-La-Y-Dr), где R1 выбран из группы, состоящей из галогеналкила, циклоалкила, дейтерированного алкила, R2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогеналкила, дейтерированного алкила, циклоалкила, Pc представляет собой антитело против В7Н3 или его антигенсвязывающий фрагмент; n равно от 1 до 10 (пункты 1, 17-19 формулы).

При этом отмечено, что с учетом сведений примеров 3 и 6 (с.31, 38) и пункта 1 формулы соединение 3-А, связанное с линкером, является фрагментом конъюгата -Y-Dr (лекарственное средство), где Y представляет собой -O-(CRaRb)m-CR1R2-C(O)- при R1 и R2, представляющих собой -CF3 и -H, m=0, то есть раскрыты сведения для -Y-Dr рассмотрены, в том числе, как сведения о соединении, не связанном с линкером.

Кроме того, в решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] известны фармацевтическая композиция, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство или его фармацевтически приемлемую соль или сольват и один или несколько фармацевтически приемлемых наполнителей, разбавителей или носителей и применение конъюгата антитело-лекарственное средство или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или фармацевтической композиции в приготовлении лекарственных средств для лечения или профилактики опухоли или рака, где рак предпочтительно выбирают из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака легких, рака предстательной железы, рака почки, рака уретры, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудка, рака пищевода, меланомы, глиомы, рака толстого кишечника, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы (с.1, абзац 4, пункты 24, 27, 28 формулы).

В решении Роспатента указано, что изобретения по независимым пунктам 1, 5, 6, 9 формулы отличаются от известного из патентного документа [1] решения тем, что «каждый из R1 и R2 независимо выбран из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, и R1 и R2 не являются водородом одновременно».

Вместе с тем, в решении Роспатента, также положено в основу вывода предположение о том, что согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [1] дейтерированный алкил относится к алкильной группе, замещенной одним атомом или несколькими атомами дейтерия, при этом алкил является насыщенной алифатической углеводородной группой, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода, причем алкил может быть замещенным или незамещенным (с.21, абзац 5; с.25, абзац 3). Каждый

из доступных атомов водорода, присоединенных к атому углерода, может быть независимо заменен на атом дейтерия; соединения формулы (I) в дейтерированной форме могут быть синтезированы традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов (с.25, абзац 12). Соответственно, при отсутствии замещения дейтерием R1 и R2 могут представлять собой, в частности, C1-C3 алкил.

При этом отмечено, что в материалах заявки не раскрыт технический результат, обеспечиваемый тем, что R1 и R2 не дейтерированы.

Однако согласно патентному документу [1] (с.1, абзац 4; пункты 24, 27, 28 формулы) лекарственные средства с R1 и R2, представляющими собой дейтерированный алкил, в том числе в составе конъюгата, предназначены для лечения или профилактики опухоли или рака, где рак предпочтительно выбирают из группы, состоящей из рака молочной железы, рака яичников, рака легких, рака предстательной железы, рака почки, рака уретры, рака мочевого пузыря, рака печени, рака желудка, рака пищевода, меланомы, глиомы, рака толстого кишечника, рака прямой кишки, рака поджелудочной железы.

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что из патентного документа [1] известны признаки изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6, 9 формулы и изобретения по указанным пунктам не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Также указано, что признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-4, 7 и 8 формулы известны из патентных документов [1]-[4]. В отношении тех признаков, охарактеризованных в зависимом пункте 7 формулы, которые не раскрыты в патентном документе [1], в решении Роспатента отмечено, что и в примерах, представленных в заявке, не раскрыты все указанные в зависимом пункте 7 линкеры и не показано влияние таких линкеров на достижение технического результата.

На решение об отказе в выдаче патента на изобретение в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса поступило возражение, в котором заявитель выразил несогласие с решением Роспатента.

В частности, заявитель отмечает, что технической задачей, на решение которой направлена предложенная группа изобретений, является исследование и поиск улучшенных противоопухолевых камптотециновых соединений, улучшение безопасности и эффективности противоопухолевых низкомолекулярных соединений в лекарственных средствах ADC (конъюгат антитело-лекарственное средство) и получение противоопухолевого лекарственного средства с исключительным излечивающим эффектом (см. параграф [0006] описания настоящей заявки).

Соответственно, по мнению заявителя, технический результат предложенного изобретения может быть сформулирован, как обеспечение производных камптотецина, которые после сочетания с антителом в составе ADC демонстрируют очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью.

Предложенное в пункте 1 формулы соединение отличается от перечисленных в патентном документе [1] (*выбор наиболее близкого аналога не оспаривается в возражении*) камптотециновых соединений 1, 2-А, 2-В, 3-А, 3-В и конъюгат лиганд-лекарственного средства формулы (Рс-Л-У-Dr) тем, что один из R1 и R2 представляет собой C1-C3 алкил, а другой – C1-C3 алкил или водород.

По мнению заявителя указанные отличительные признаки не нашли свое отражение в патентном документе [1], поскольку среди прочих значений один из R1 и R2 представляет собой дейтерированный алкил, а другой - дейтерированный алкил или водород.

При этом заявитель поясняет, что согласно параграфам [0017], [0018], [0078]-[0079] описания изобретений к патентному документу [1] (с. 2 и 6), а также пунктам 1, 21 и 22 формулы (с.61, 70-71) определение радикалов R1 и R2 включает среди прочих значений только дейтерированный алкил.

Далее, согласно параграфу [0166] (с. 23) термин «дейтерированный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами дейтерия, где алкил определен в параграфе [0149] (с. 19-20).

Заявитель утверждает, что в описании изобретений к патентному документу [1] нет информации о том, что радикалы R1 и R2 могут представлять собой алкил, который не замещен дейтерием. Такой информации нет и в патентных документах [2]-[4].

Вместе с тем, в возражении отмечено, что замена признаков, характеризующих значения радикалов R1 и R2 в известных соединениях, раскрытых в патентном документе [1], на заявленные значения является неочевидной.

Так, заявитель отмечает, что авторы изобретения были заинтересованы в разработке таких производных эксатекана, которые после сочетания с антителом в составе ADC будут демонстрировать очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью применения. С этой целью в патентном документе [1] из группы заявленных соединений авторами были выбраны и протестированы только такие соединения, в которых R1 и R2 имели следующие значения: -CF₃ и атом водорода, циклопропил и атом водорода, и R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил.

По мнению заявителя, совершенно очевидно, что такое значение R1 и R2, как «дейтерированный алкил», не представляло интереса для решения поставленной задачи, поэтому соответствующие соединения не были синтезированы и исследованы.

Заявитель приводит анализ ADC, полученных и исследованных в патентном документе [1] и делает вывод о том, что специалист изучив патентный документ [1], скорее всего выделит следующие значения R1 и R2: циклопропил и атом водорода, и R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. При этом у такого специалиста не будет никакой мотивации для выбора значения «дейтерированный алкил» и тем более такого значения, как «C1-C3 алкил», которое вообще не раскрыто в патентном документе [1]. В этой связи, по мнению заявителя, предложенные в пункте 1 формулы соединения, не могут быть признаны созданными путем объединения,

изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и (или) общих знаний специалиста.

При этом заявитель подчеркивает, что технический результат (обеспечение производных камптотецина, которые при сочетании с антителом в составе ADC демонстрируют очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью) убедительно подтвержден имеющимися в заявке экспериментальными данными.

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

С учетом даты подачи заявки (15.09.2020) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800.

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

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники.

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

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

Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в

мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 70 Правил ИЗ химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, или композиция на его основе признаются соответствующими условию новизны, если химическое соединение как таковое неизвестно из уровня техники и отсутствуют сведения относительно исходных соединений, способа его получения и его свойств, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

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

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

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

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

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе проверки не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

При проверке изобретательского уровня изобретения, относящегося к композиции, признаки, указанные в подпункте 3 пункта 39 Требований к документам заявки, не учитываются.

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

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

Согласно пункту 78 Правил ИЗ условию изобретательского уровня соответствуют, в частности, химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное и исследованное и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

Согласно пункту 81 Правил ИЗ в случае наличия в формуле изобретения признаков, в отношении которых заявителем не определен технический результат, или в случае, когда установлено, что указанный заявителем технический результат не достигается, подтверждения известности влияния таких отличительных признаков на технический результат не требуется.

Согласно пункту 36 Требований ИЗ сущность изобретения как технического решения выражается в совокупности существенных признаков, достаточной для решения указанной заявителем технической проблемы и получения обеспечиваемого изобретением технического результата.

Согласно подпункту 3 пункта 39 Требований ИЗ не допускается для характеристики композиции в качестве ее признаков использовать сведения, непосредственно к композиции не относящиеся (например, условия и режимы использования этой композиции в каком-либо процессе, способе), количественный (измеряемый или рассчитываемый) параметр, характеризующий одно или более свойств композиции, в случаях, когда этот параметр является

отличительным признаком в характеристике композиции в независимом пункте формулы (например, параметры прочности ламинирования, сопротивления растрескиванию при напряжении, фармакокинетического профиля и тому подобное), технический результат, проявляющийся при изготовлении или использовании композиции. При характеристике фармацевтической композиции не допускается использование признаков, относящихся к способу лечения или профилактики заболевания (например, указание доз, условий или режимов применения композиции или лекарственных средств, полученных на ее основе).

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

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Анализ доводов, содержащихся в возражении и решении Роспатента, с учетом материалов заявки, касающихся оценки соответствия изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6 и 9 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Как верно отмечено в решении Роспатента, из патентного документа [1] известны соединения 1, 2-А и 2-В, 3-А и 3-В (соответствуют соединениям по пункту 1 при R1 и R2, образующих циклопропил, представляющих собой циклопропил и -Н или -CF₃ и -Н), способы их получения (с.29-31, примеры 1-3), а также конъюгат лиганд-лекарственное средство (далее - ADC), в частности, формулы (Pc-L-Y-Dr), который представляет собой конъюгат лиганд-лекарственное средство формулы (Pc-La-Y-Dr), где R1 выбран из группы, состоящей из галогеналкила, циклоалкила, дейтерированного алкила, R2 выбран из группы, состоящей из атома водорода, галогеналкила, дейтерированного

алкила, циклоалкила, R_c представляет собой антитело против B7H3 или его антигенсвязывающий фрагмент, n равно от 1 до 10 (пункты 1, 17-19 формулы).

Следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что изобретения по независимым пунктам 1, 5, 6, 9 формулы отличаются от известного из патентного документа [1] решения тем, что каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила и водорода, и R₁ и R₂ не являются водородом одновременно.

Однако не представляется возможным согласиться с доводом возражения о том, что в числе значений R₁ и R₂ для соединений, раскрытых в патентном документе [1] при отсутствии замещения дейтерием может быть предусмотрено значение C₁-C₃ алкил.

Так, согласно параграфам [0017]-[0018], [0078]-[0079] описания изобретений к патентному документу [1] (с. 2, 6) и пунктам 1, 21 и 22 формулы (с.61, 70-71) определение R₁ и R₂ включает среди прочих значений только дейтерированный алкил.

Согласно параграфу [0166] (с. 23) термин «дейтерированный алкил» относится к алкильной группе, замещенной одним или более атомами дейтерия.

Таким образом, в описании изобретений к патентному документу [1] нет информации о том, что радикалы R₁ и R₂ могут представлять собой алкил, который не замещен дейтерием. Следует согласиться с доводом заявителя о том, что такой информации не содержится и в патентных документах [2]-[4].

Кроме того, следует отметить, что требование, изложенное в решении Роспатента, о необходимости демонстрации в описании заявки достижения технического результата, обеспечиваемого тем, что R₁ и R₂ не дейтерированы в сравнении с дейтерированными алкилами не обосновано, поскольку не основано на материалах заявки и выведено самой экспертизой, основываясь на предположении об отсутствии замещения дейтерием в уровне техники (см. требования, изложенные в пункте 81 Правил ИЗ).

Соответственно, необходимо констатировать, что решение Роспатента вынесено преждевременно.

В соответствии с изложенным, поскольку в уровне техники не выявлены признаки, отличающие предложенные изобретения от изобретений, известных из уровня техники (см. патентный документ [1]) формула изобретения 23.01.2025 была направлена на проведение дополнительного информационного поиска.

Отчет о проведении дополнительного информационного поиска и заключение экспертизы представлены 21.03.2025.

В отчете, кроме патентных документов [1] - [4], указаны следующие источники информации:

- обзор СЫРОЕШКИН А. В. и др. Влияние дейтерия на свойства фармацевтических субстанций (обзор) // Разработка и регистрация лекарственных средств. - 2020. - Т. 9. - N. 2. - С. 24-32. (Статья принята к печати: 07.04.2020), найдено 18.03.2025, URL:

https://www.pharmjournal.ru/jour/article/view/757?locale=ru_RU Д8 (далее – [5]);

- патентный документ US 2017035906 A1, дата публикации, 09.02.2017 Д9 (далее – [6]).

В качестве ближайшего аналога изобретений по независимому пункту 1 (пп.2-4 зависимые), 5, 6 (пп.7 и 8 зависимые) и 9 формулы по-прежнему рассмотрен патентный документ [1].

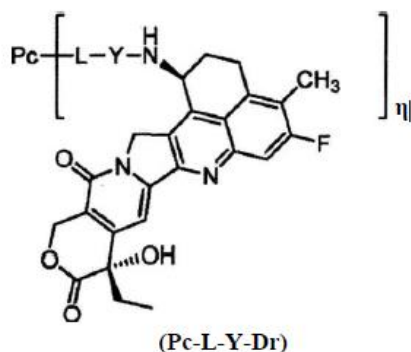
Также отмечено, что изобретения по независимым пунктам 1, 5, 6, 9 формулы отличаются от решений, раскрытых в патентном документе [1] тем, что каждый из R1 и R2 независимо выбран из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, и R1 и R2 не являются водородом одновременно.

Вместе с тем, в заключении по-прежнему отмечено, что в патентном документе [1] раскрыто, что дейтерированный алкил относится к алкильной группе, замещенной одним атомом или несколькими атомами дейтерия, при этом алкил является насыщенной алифатической углеводородной группой, которая представляет собой группу с прямой или разветвленной цепью, содержащую 1-6 атомов углерода, причем алкил может быть замещенным или незамещенным (с.21, абзац 5, с.25, абзац 3). Каждый из доступных атомов водорода, присоединенных к атому углерода, может быть независимо заменен на атом

дейтерия; соединения формулы (I) в дейтерированной форме могут быть синтезированы традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов (с.25, абзац 12).

При этом в заключении также отмечено, что хотя конкретные соединения, содержащие R1 и R2, независимо выбранные из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, и не являющиеся водородом одновременно, не описаны в патентном документе [1], однако в патентном документе [1] отмечено, что соединения формулы (I) в дейтерированной форме могут быть синтезированы традиционными методами с использованием дейтерированных реагентов, и специалисту очевидно, что соединения, содержащие R1 и R2, независимо выбранные из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, и не являющиеся водородом одновременно, могут быть предварительно получены для получения дейтерированных соединений.

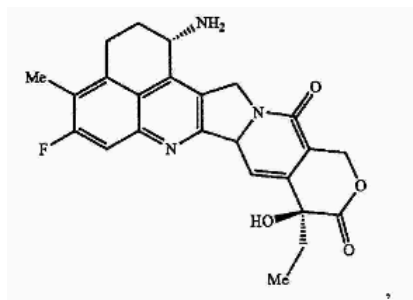
Дополнительно отмечено, что в патентном документе [1] также раскрыт конъюгат лиганд-лекарственное средство формулы (Pc-L-Y-Dr)



в котором Y выбран, в частности, из -O-(CRaRb)m-CR'R2-C(O)-, где Ra и Rb являются идентичными или различными и каждый независимо выбран из группы, состоящей из, в частности, атома водорода, галогена, алкила, m представляет собой целое число от 0 до 4, то есть, в частности, 1 (пункт 1 формулы), то есть согласно патентному документу [1] углерод, связанный с кислородом -O-, с учетом сведений а патентном документе [1] об алкиле, может быть связан с радикалами, независимо выбранными из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, не являющимися водородом одновременно.

Кроме того, в заключении отмечено, что в патентном документе [6] раскрыт

конъюгат антитела с лекарственным средством, в котором противоопухолевое соединение, представленное формулой



конъюгировано с антителом против HER2 через линкер, имеющий структуру, в частности, представленную формулой:



где антитело против HER2 присоединено к концу L1, противоопухолевое соединение присоединено к концу Lc атомом азота аминогруппы, Lb представляет собой, в частности, $\text{-CR}_2\text{(-R}_3\text{)-}$, где R2 и R3 каждый независимо представляет собой атом водорода, алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, Lc представляет собой, в частности, -C(=O)- (пункт 1 формулы).

В заключении отмечено, что технический результат заключается в обеспечении производных камптотецина, которые после сочетания с антителом в составе ADC демонстрируют очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью.

При этом в заключении отмечено, что приведенные в описании заявки экспериментальные данные не подтверждают, что соединение, в котором каждый из R1 и R2 независимо выбран из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода, и R1 и R2 не являются водородом одновременно, проявляет после сочетания с антителом в составе ADC очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью, являющиеся оптимальным соотношением противоопухолевой активности и безопасности и улучшенными, в сравнении с какими-либо другими радикалами, в частности, отмечено, что приведенные заявителем сведения не подтверждают оптимальность соотношения противоопухолевой активности и безопасности по сравнению с соединениями, содержащими в качестве R1 и/или R2 дейтерированную алкильную группу.

Вместе с тем, в заключении также отмечено, что согласно патентному документу [1] конъюгаты антитело-лекарственное средство (ADC) позволяют объединить моноклональное антитело или фрагмент антитела с биологически активным цитотоксином через химически стабильный линкер, в полной мере используя специфичность связывания антитела с поверхностными антигенами нормальных или опухолевых клеток и высокую эффективность цитотоксина, избегая при этом низкой эффективности антитела и токсического побочного эффекта цитотоксина (с.2, абзац 3). Соответственно, в патентном документе [1] также рассматривается обеспечение производных камптотецина, которые после сочетания с антителом в составе ADC демонстрируют противоопухолевую активность и безопасность.

Также в заключении отмечено, что в патентном документе [6] ([0109]) раскрыто, что с помощью конъюгата антитела и лекарственного препарата, содержащего противоопухолевое соединение экзатекан, конъюгированное через линкер со специфической структурой, достигается превосходный противоопухолевый эффект и безопасность.

Что касается раскрытого в патентном документе [1] дейтерированного алкила и его активности в сочетании с безопасностью в сравнении с недейтерированным алкилом, то из уровня техники, например, из обзора [5] (резюме), известно, что при идентичном терапевтическом эффекте дейтерированные аналоги активных фармацевтических ингредиентов обеспечивают улучшение фармакокинетических характеристик, снижение токсичности, блокировку эимеризации оптически активных субстанций, изменение механизмов биотрансформации.

Таким образом, в заключении сделан вывод о том, что на основе сведений, раскрытых в патентных документах [1] и [6], с учетом сведений из обзора [5], изобретения по независимым пунктам 1, 5, 6 и 9 формулы явным образом следуют из уровня техники и не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» согласно пункту 75 Правил, с учетом положений пункта 81 Правил.

На заседании коллегии, состоявшемся 14.05.2025, заявителем представлены письменные пояснения по результатам проведения дополнительного информационного поиска и заключении экспертизы.

Заявитель выразил несогласие с выводами экспертизы, в частности, с выводом об очевидности из патентного документа [1] значений значения R1 и R2 в соединении формулы I «C1-C3 алкил» и линкера в конъюгате и привел свои доводы в защиту патентоспособности предложенной группы изобретений.

Вместе с тем заявитель ходатайствовал об изменении формулы изобретения путем уточнения значения алкил как метил.

Анализ результатов дополнительного информационного поиска, в частности доводов, изложенных в заключении экспертизы и доводов пояснений заявителя, показал следующее.

Как уже было проанализировано выше в ближайшем аналоге к предложенной группе изобретений, а именно в патентном документе [1] не содержится указаний на наличие в известном соединении и, соответственно, конъюгате радикалов R1 и R2, независимо выбранных из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода.

Кроме того, в патентном документе [1] отсутствует информация о том, каким именно путем могут быть получены дейтерированные соединения, поскольку эти соединения не синтезировали и не изучали.

Таким образом, следует согласиться с доводом заявителя о том, что нет никаких оснований утверждать, что в уровне техники были получены соединения формулы I, содержащие R1 и R2, независимо выбранные из группы, состоящей из C1-C3 алкила и водорода.

Далее, в патентном документе [1] раскрыт конъюгат лиганд-лекарственное средство формулы (Pc-L-Y-Dr). В указанном в заключении конъюгате лиганд-лекарственное средство формулы (Pc-L-Y-Dr) (см. формулу выше) присутствуют две разных группы: группа $-(C(R)a(R)b)_m$, соединенная через атом кислорода с лигандом L, и группа $-CR1R2-C(O)-$, в которой R1 и R2 не являются алкильными группам, а представляют собой дейтерированные алкильные группы.

При этом предложенное камптотециновое соединение формулы I содержит только группу $\text{HO-CR}_1\text{R}_2\text{-C(O)-}$, где присоединение к лиганду L осуществляется через гидроксильную группу.

В случае, когда $m=1$ (случай рассмотрен в заключении), известное из патентного документа [1] соединение также будет отличаться от заявленного соединения формулы I, поскольку группа -(CRaRb)_m , которая согласно патентному документу [1] может содержать алкильные радикалы, не эквивалентна группе $\text{CR}_1\text{R}_2\text{-C(O)-}$ в составе предложенного соединения формулы I, а является промежуточным звеном между группой $\text{CR}_1\text{R}_2\text{-C(O)}$ и атомом кислорода, соединенным с лигандом L.

В случае, когда $m=0$ (то есть группа -(CRaRb) отсутствует), известное из патентного документа [1] соединение по-прежнему будет отличаться от заявленного соединения формулы I в части значений R1 и R2 (дейтерированный алкил в группе $\text{CR}_1\text{R}_2\text{-C(O)-}$ в патентном документе [1] и C1-C3алкил в аналогичной группе предложенного соединения формулы I).

В отношении сведений, раскрытых в патентном документе [6], следует отметить, что среди прочего раскрыты производные экзатекана, в которых один из атомов водорода аминогруппы может быть замещен следующими группами: $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-C(O)-}$ или $\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-CH(CH}_3\text{)-C(O)-}$, где $n=1, 2$.

При этом предложенные камптотециновые соединения представляют собой производные экзатекана, в которых один из атомов водорода аминогруппы может быть замещен группами другой структуры, в частности, где R1 и R2 среди прочих значений могут означать CH_3 : $\text{HO-C(CH}_3\text{)}_2\text{-C(O)-}$ или $\text{HO-CH(CH}_3\text{)-C(O)-}$.

В указанных выше группах в составе заявленного соединения формулы I отсутствует промежуточное звено $\text{(CH}_2\text{)}_n$ и обязательно присутствует гидроксил, через который остаток лекарственного средства соединен с линкером L (см. пункт 6 формулы изобретения, согласно которому «D соединен с L через гидроксильную группу на D»).

Целесообразно согласиться с доводом заявителя о том, что разрыв связи в конъюгате и высвобождение лекарственного средства происходит именно на

данном участке молекулы. Это значит, что противоопухолевая активность лекарственного средства с одной стороны и его токсичность с другой стороны определяются наряду со структурой экзатекана ещё и структурой группы HO-CR1R2- C(O)- в целом, но не ее алкильным фрагментом. Поэтому неправомерно рассматривать фрагмент -CR1R2- в отрыве от структуры группы, замещающей один из атомов водорода аминогруппы экзатекана, тем более неправомерно указывать на его связь с заявленным техническим результатом (обеспечение производных камптотецина, которые после сочетания с антителом в составе ADC демонстрируют очевидную противоопухолевую активность в сочетании с безопасностью).

Таким образом, также следует согласиться с доводом заявителя о том, что нет оснований утверждать, что признак, отличающий заявленные соединения формулы I от соединений, известных из патентного документа [1] выявлен в патентном документе [6] и связан с указанным заявителем техническим результатом, поскольку патентный документ [6] раскрывает конъюгат антитело-лекарственное средство, структура которого, как изложено выше, отличается от структуры заявленного конъюгата.

Однако, несмотря на сделанный выше вывод о том, что из уровня техники не известны признаки, отличающие предложенную группу изобретений от известного из патентного документа [1] решения, целесообразно отметить, что в отношении достижения, указанного заявителем технического результата можно отметить следующее.

В патентном документе [1] из группы соединений авторами были выбраны и протестированы только такие соединения, в которых R1 и R2 имели значения -CF₃ и атом водорода, циклопропил и атом водорода, и R1 и R2 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют циклопропил. Однако по сравнению с C1-C3 алкилом, CF₃ является сильным акцептором электронов, что приводит к низкой стабильности такого конъюгата антитело-лекарственное средство. Такие конъюгаты склонны терять токсин в биологической системе до момента достижения заданной цели, что приводит к высокой системной

токсичности и низкому терапевтическому эффекту.

Здесь следует отметить, что заявитель к пояснениям приводит новые сравнительные данные (в том числе по сравнению с известными из патентного документа [1] соединениями, содержащими в качестве R1 и R2 циклоалкильную группу. Представленные данные показывают преимущества заявленных соединений по сравнению с известными полученными в патентном документе [1] соединениями.

Вместе с тем, провести сравнение с известными из патентного документа [1] дейтерированными производными не представляется возможным, поскольку, как уже отмечено выше, такие производные в уровне техники не синтезировали. В данных обстоятельствах сведения, раскрытые в обзоре [5] в отношении дейтерированных производных не позволяют сделать однозначный вывод о том, что они будут однозначно эффективнее.

Кроме того, формулировка технического результата, приведенная заявителем, не ведет к тому, что новые конъюгаты должны быть эффективнее, чем какие либо, известные ранее.

Таким образом, следует констатировать, что вывод экспертизы, сделанный по результатам дополнительного информационного поиска о несоответствии изобретений по пунктам 1, 5, 6, 9 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень», не является правомерным (см. пункт 1 статьи 1350 Кодекса, пункт 75 Правил ИЗ).

Источники информации [2]-[4] приведены в отношении признаков, охарактеризованных в зависимых пунктах, анализ которых, в соответствии со сделанным выше выводом, не требуется.

В соответствии с изложенным, группа изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6 и 9 формулы, представленной 05.10.2023, соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Соответственно, не выявлено необходимости в анализе изменённой формулы изобретения, представленной заявителем с пояснениями от 14.05.2025. Вместе с тем, на заседании коллегии, состоявшемся, 03.07.2025, заявитель

ходатайствовал об отзыве данной измененной формулы изобретения.

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

удовлетворить возражение, поступившего 09.12.2024, отменить решение Роспатента от 01.12.2023 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 05.10.2023.

(21) 2021134815

(51) МПК

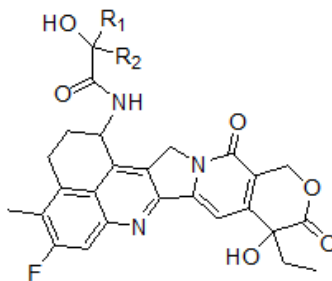
A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 47/68 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

(57) 1. Камптотециновое соединение, имеющее общую формулу I, или его фармацевтически приемлемая соль:

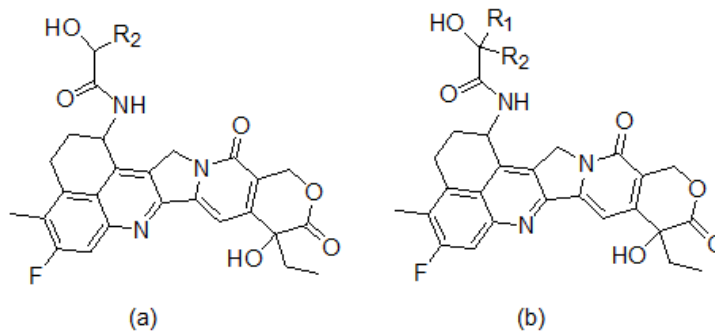


I

где

каждый из R₁ и R₂ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-C₃ алкила и водорода; и R₁ и R₂ не являются водородом одновременно.

2. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, имеющее формулу, выбранную из следующих формул (a) или (b):



где

R_1 является водородом, R_2 является C_1 - C_3 алкилом, как в формуле (a); или

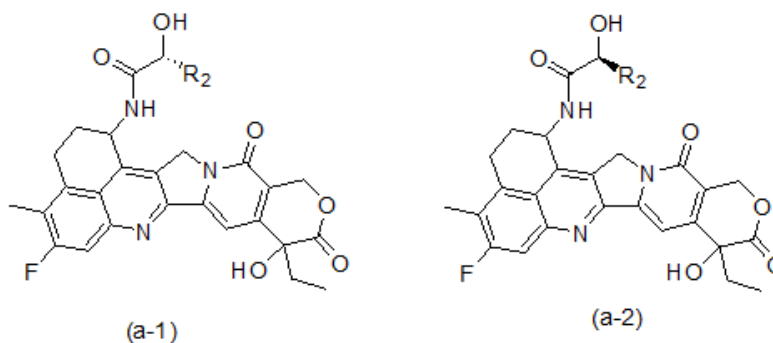
R_1 и R_2 являются C_1 - C_3 алкилом, как в формуле (b);

где

в формуле (a) R_2 независимо выбран из $-(CH_2)^{n^1}-CH_3$, где $n^1=0, 1$ или 2 ;

в формуле (b) R_1 и R_2 независимо выбраны из $-(CH_2)^{n^1}-CH_3$, где $n^1=0, 1$ или 2 .

3. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.2, имеющее формулу, выбранную из следующих формул (a-1) или (a-2):



где

R_2 независимо выбран из $-(CH_2)^{n^1}-CH_3$, где $n^1=0, 1$ или 2 ;

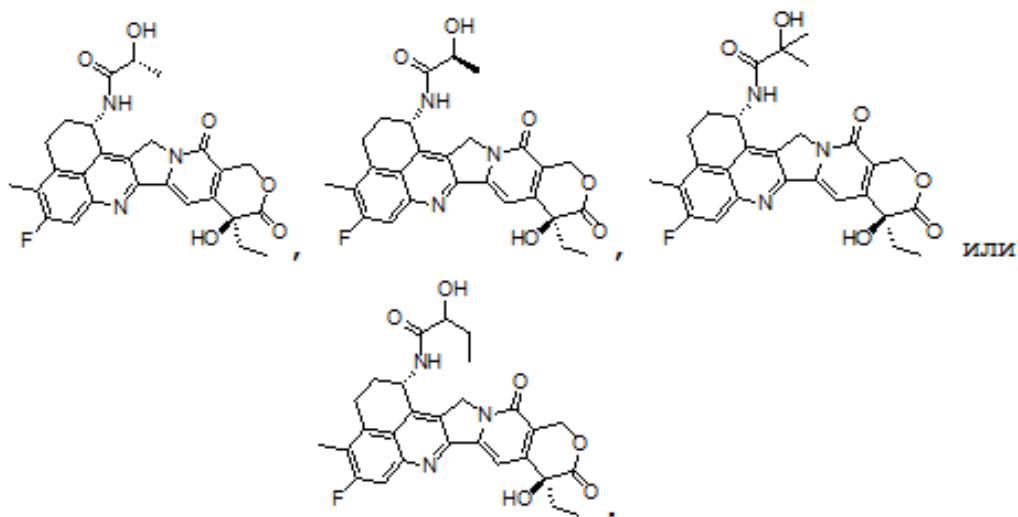
где

углерод, соединенный с R_2 , имеет две конфигурации: R или S;

в формуле (a-1) углерод, к которому присоединен R_2 , находится в R-конфигурации; и

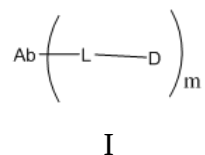
в формуле (a-2) углерод, к которому присоединен R_2 , находится в S-конфигурации.

4. Камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, имеющее формулу, выбранную из следующих формул:



5. Противоопухолевое лекарственное средство для лечения солидной опухоли или гемобластоза, содержащее камптотециновое соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-4, где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка, рак легких или рак пищевода.

6. Конъюгат антитело-лекарственное средство для лечения солидной опухоли или гемобластоза, имеющий формулу, представленную в формуле II,



где

Ab является антителом;

L является линкером, соединяющим Ab на одном конце с остатком лекарственного средства (D) на другом конце;

D является остатком лекарственного средства, выбранным из камптотециновых соединений или их фармацевтически приемлемых солей по любому из пп.1-4, где D соединен с L через гидроксильную группу на D; и

m является целым числом в диапазоне от 1-20;

где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка или рак пищевода.

7. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п.6, где линкер L выбран из группы, состоящей из -O-, -CH₂-, амида, сложноэфирной связи, -S- и -(PEG)_{n₂}-, где n₁ является целым числом в диапазоне от 1-3, n₂ является целым числом в диапазоне от 1-20.

8. Конъюгат антитело-лекарственное средство по п.6 или п.7, где остаток антитела имеет специфичность связывания с клеткой-мишенью злокачественного новообразования или аутоиммунного заболевания.

9. Фармацевтическая композиция для лечения солидной опухоли или гемобластоза, содержащая конъюгат антитело-лекарственное средство по любому из пп.6-8, где солидная опухоль или гемобластоз включает рак легких, рак почки, рак уретры, рак толстого кишечника, рак прямой кишки, рак предстательной железы, мультиформную глиому, рак яичников, рак поджелудочной железы, рак молочной железы, меланому, рак печени, рак мочевого пузыря, рак желудка или рак пищевода.

(56) WO 2020063673 A1, 02.04.2020

WO 2019034176 A1, 21.02.2019

US 2015297748 A1, 22.10.2015

WO 2014150937 A1, 25.09.2014

СЫРОЕШКИН А. В. и др., Влияние дейтерия на свойства
фармацевтических субстанций (обзор) // Разработка и регистрация
лекарственных средств. - 2020. - Т. 9. - N. 2. - С. 24-32

US 2017035906 A1, 09.02.2017