

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**коллегии палаты по патентным спорам**  
**по результатам рассмотрения  возражения  заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01.01.2008 Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (далее-Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение компании АТОПИКС ТЕРАПЬЮТИКС ЛИМИТЕД, Великобритания (далее – заявитель), поступившее 17.11.2020, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 17.04.2020 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2016141463, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «Полиморфная форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол) сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]-уксусной кислоты», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 17.07.2017, в следующей редакции:

«1. Полиморфная форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1), характеризующаяся КР-спектром с Фурье-преобразованием с характеристическими пиками при  $3063 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1578 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1423 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1209 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1187 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1166 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1150 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $930 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $883 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $770 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $356 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $304 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $167 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $119 \pm 2$  см<sup>-1</sup>.

2. Полиморфная форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1), характеризующаяся следующими параметрами кристаллической решетки:

a	$10,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$
b	$13,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$
c	$7,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$
$\alpha$	$101 \pm 1^\circ$
$\beta$	$110 \pm 1^\circ$
$\gamma$	$79 \pm 1^\circ$
объем ячейки	$1,068 \text{ \AA}^3$
RP	4,9%
взвешенный RP	7,1%

3. Способ получения полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2, включающий:

а. суспендирование [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1) в растворителе, содержащем ацетонитрил, смесь ацетонитрила и воды или кетоновый растворитель, выбранный из метилизобутилкетона, метилэтилкетона и их смесей, причем соединение 1 находится в аморфной форме, в кристаллической форме, отличной от полиморфной формы 2, или в виде смеси формы 2 с одной или более других полиморфных форм;

б. перемешивание указанной суспензии при температуре примерно от 15 до 25°C в течение от 15 до 30 дней; и

с. выделение и высушивание твердой [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что на стадии (а) указанный растворитель представляет собой ацетонитрил или смесь ацетонитрила и воды.

5. Способ получения полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2, включающий: получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе, выбранном из ацетонитрила, ацетонитрила и воды или кетонового растворителя, выбранного из метилизобутилкетона, метилэтилкетона или их смеси;

затравливание указанного насыщенного раствора кристаллами полиморфной формы 2 соединения 1;

выдерживание с осуществлением кристаллизации; и выделение кристаллов полиморфной формы 2 соединения 1.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой ацетонитрил.

7. Способ по п. 5 или п. 6, дополнительно включающий промывку указанных кристаллов полиморфной формы 2 дополнительным растворителем и высушивание.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанный дополнительный растворитель представляет собой метилэтилкетон, метилизобутилкетон или их смесь.

9. Применение полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 для лечения или предотвращения CRTH2-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из астмы, обострения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, аллергического ринита, конъюнктивита, полипов носовой полости, атопического дерматита, контактной гиперчувствительности (включая контактный дерматит), эозинофильного кашля, эозинофильного бронхита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного эзофагита, пищевой аллергии, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, мастоцитоза, крапивницы, гиперэозинофильного синдрома, синдрома гиперпродукции IgE, фиброзных заболеваний, синдрома Черджа-Стросса и рассеянного склероза.

10. Способ лечения или предотвращения CRTH2-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из астмы, обострения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, аллергического ринита, конъюнктивита, полипов носовой полости, атопического дерматита, контактной гиперчувствительности (включая контактный дерматит), эозинофильного кашля, эозинофильного бронхита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного эзофагита, пищевой аллергии, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, мастоцитоза, крапивницы, гиперэозинофильного синдрома, синдрома гиперпродукции IgE, фиброзных заболеваний, синдрома Черджа-Стросса и рассеянного склероза, при этом

указанный способ включает введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2.

11. Применение полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 для приготовления лекарственного средства для лечения или предотвращения CRTH2-опосредованного заболевания или состояния, выбранного из астмы, обострения бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких, аллергического ринита, конъюнктивита, полипов носовой полости, атопического дерматита, контактной гиперчувствительности (включая контактный дерматит), эозинофильного кашля, эозинофильного бронхита, эозинофильного гастроэнтерита, эозинофильного эзофагита, пищевой аллергии, воспалительного заболевания кишечника, язвенного колита, болезни Крона, мастоцитоза, крапивницы, гиперэозинофильного синдрома, синдрома гиперпродукции IgE, фиброзных заболеваний, синдрома Черджа-Стросса и рассеянного склероза.

12. Применение полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 для лечения риновируса, гриппа или инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), у пациентов, страдающих астмой, или инфекции золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* у пациентов, страдающих атопическим дерматитом.

13. Способ лечения риновируса, гриппа или RSV инфекции у пациентов, страдающих астмой, или инфекции золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* у пациентов, страдающих атопическим дерматитом, включающий введение пациенту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2.

14. Применение полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 для получения лекарственного средства для лечения риновируса, гриппа или RSV инфекции у пациентов, страдающих астмой, или инфекции золотистого стафилококка *Staphylococcus aureus* у пациентов, страдающих атопическим дерматитом.

15. Фармацевтическая или ветеринарная композиция для лечения или предотвращения CRTH2-опосредованного заболевания или состояния, содержащая

эффективное количество полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 совместно с фармацевтически или ветеринарно приемлемым вспомогательным веществом.

16. Способ получения фармацевтической или ветеринарной композиции по п. 15, включающий объединение полиморфной формы по п. 1 или п. 2 и фармацевтически или ветеринарно приемлемого вспомогательного вещества».

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

В подтверждение данного мнения в решении указаны следующие источники информации:

- патентный документ RU 2503672, дата публикации 10.01.2014 (далее - [1]);
- статья Mino R. Caira , "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 1998, pp.163-208 (см.стр.177-179)/ DOI: [https://doi.org/10.1007/3-540-69178-2\\_5](https://doi.org/10.1007/3-540-69178-2_5) (далее - [2]);
- статья Pikal M. and Rigsbee D. "The Stability of Insulin in Crystalline and Amorphous Solids: Observation of Greater Stability for the Amorphous Form", Pharm. Res., Vol. 14, No. 10, 1997, p. 1379, левый столбец, раздел «Results», второе предложение (далее - [3]).

Данное решение мотивировано тем, что группа изобретений, охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 17.07.2020, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку для специалиста явным образом следует из уровня техники [1]-[2].

Кроме того в решении Роспатента отмечено, что 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.

В отношении изобретений по независимым пунктам 1 и 2 формулы, в решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] известна аморфная

форма [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты (в виде твёрдого вещества с температурой плавления 125-126°C – пример 2), так же известны способы получения указанного соединения, фармацевтические композиции, которые содержат указанное соединение, и их использование при лечении и профилактике аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит, атопический дерматит и других воспалительных заболеваний, опосредованных простагландином D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>) или другими агонистами, действующими на CRTH<sub>2</sub> рецептор, расположенный на клетках, включающих эозинофилы, базофилы и Th<sub>2</sub> лимфоциты.

Также в решении Роспатента отмечено, что согласно сведениям, представленным в описании (см. с.4), технический результат заявленной группы изобретений заключается в получении новой кристаллической формы известного соединения (Форма 2) «которая является термодинамически стабильной при температурах до примерно 60-65°C». Однако, как отмечено в решении Роспатента, в описании отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что полученная полиморфная форма известного из уровня техники соединения более стабильна, чем аморфная форма того же соединения, известная из патентного документа [1]. При этом из статьи [2] известно, что получение кристаллической формы ведется именно по причине модификации физико-химических характеристик.

В соответствии с изложенным, в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретения по независимым пунктам 1, 2 формулы не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку для специалиста явным образом следуют из уровня техники.

В отношении способов получения полиморфной формы [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты, раскрытых в независимых пунктах 3-4 формулы, в решении Роспатента отмечено, что условия получения кристаллической формы 2 не описаны в патентном документе [1]. При этом, как отмечено в решении Роспатента, для новой формы 2 известного соединения не представлены новые неожиданные свойства и она не признана соответствующей условию изобретательского уровня, то и способы

получения по независимым пунктам 3, 5 и зависимым от них пунктам 4,6-8 так же не признаются соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении изобретений по независимым пунктам 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 формулы, относящимся к применению новой кристаллической формы для лечения, а также получения фармацевтической и ветеринарной композиции, предназначенных для лечения определенных заболеваний, приведенных в формуле группы изобретений, в решении Роспатента отмечено следующее.

Для специалиста в данной области техники очевидно, что биологическая активность соединения определяется исключительно его химической структурой, составом и взаимным расположением атомов и химических групп, т.е. не зависит от формы (состояния) в котором находится вещество. При этом биологическая активность самого соединения, а именно пригодность его в качестве терапевтического средства известна из уровня техники, в частности, из патентного документа [1], а также из источников информации, приведенных самим заявителем в описании. Соответственно, для специалиста явным образом следует возможность применения известного соединения для лечения указанных в формуле состояний и заболеваний, с достижением того же самого технического результата, вне зависимости от формы применяемого соединения. Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретения по независимым пунктам 9,10,11,12,13,14,15 и 16 не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

На решение об отказе в выдаче патента на изобретение в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса поступило возражение, к которому кроме источников информации [1]-[3] приложен источник информации [4]:

- статья Bernstein J, MacAlpine J. «Pharmaceutical Crystal Forms and Crystal-Form Patents: Novelty and Obviousness», 2019, pp.469-483.

В возражении заявитель выразил несогласие с решением Роспатента и отметил, что в уровне техники, в частности, из патентного документа [1] известна аморфная форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1), но не раскрыто и даже не предполагается, что соединение 1 можно также получить и в кристаллической форме, характеризующейся термодинамической стабильностью. При этом в статье [2] раскрыты лишь общие сведения о кристаллических полиморфных формах органических соединений, даже не упоминается соединение 1. Так же, по мнению заявителя, в статье [2] не раскрыто, что кристаллическая форма соединения 1 будет более стабильной, чем его аморфная форма.

Кроме того, статья [3], представленная заявителем в ходе экспертизы по существу, раскрывает сведения о том, что вопреки выводам экспертизы, в некоторых случаях аморфная форма соединения является более стабильной, чем его кристаллическая форма.

Вместе с тем в возражении отмечено, что действительно, имея целью получить кристаллическую форму соединения, исследователю часто приходится проводить множество экспериментов, варьируя различные параметры, такие как природа растворителя, температура и время смешивания, скорость перемешивания и охлаждения и т.п., и заранее невозможно сделать вывод, какие параметры будут критическими при получении кристаллической формы определенного соединения (статья [4]). При этом разные известные способы кристаллизации могут приводить, а могут и не приводить к получению кристаллических форм нового соединения, и заранее невозможно определить, какой из возможных способов сможет обеспечить получение кристаллической формы конкретного соединения, а тем более невозможно определить какой именно способ позволит получить наиболее стабильную кристаллическую форму. По мнению заявителя, в данной области нет универсального способа получения, который был бы подходящим для получения кристаллических форм любого аморфного соединения, и заранее невозможно предсказать, какой способ позволит получить определенную кристаллическую форму.

Между тем, в возражении отмечено, что в результате проведения экспериментальных исследований было обнаружено, что [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусная кислота (соединение 1) может существовать в виде трех полиморфных форм, для которых было экспериментально определено, что предложенная кристаллическая форма (форма 2) будет наиболее стабильной при температурах до примерно 60-65°C. Такая термодинамическая стабильность является предпочтительной для фармацевтических средств, поскольку температуры до 60-65°C обычно используют для хранения фармацевтических продуктов. Кроме того, было обнаружено, что форма 2 является несольватированной, что является предпочтительным для фармацевтических продуктов, поскольку сольваты часто являются термодинамически нестабильными при температурах, при которых обычно хранят и применяют фармацевтические продукты.

Таким образом, по мнению заявителя, на основании анализа уровня техники и общих знаний в данной области техники, специалист в данной области не мог бы ожидать, что будут получены три полиморфные формы [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты (соединения 1), которые характеризуются термодинамической стабильностью при разных диапазонах температуры, и, кроме того, специалист в данной области техники не смог бы ожидать, что одна из форм (форма 2) будет стабильной при температурах до 60-65 °C, которые являются предпочтительными для фармацевтических продуктов с точки зрения их хранения, и что такая форма будет несольватированной.

С учетом изложенных доводов заявитель просит отменить решение Роспатента и выдать патент Российской Федерации на группу изобретений.

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

С учетом даты подачи заявки (01.05.2015) правовая база для оценки патентоспособности включает Кодекс, Административный регламент исполнения

Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденный приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 29.10.2008 №327, зарегистрированный в Министерстве юстиции Российской Федерации 20.02.2009 №13413 (далее – Регламент ИЗ).

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

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

Согласно подпункту 1 пункта 24.5.3 Регламента ИЗ 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 подпункту 2 пункта 24.5.3 Регламента ИЗ проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 10.7.4.2 настоящего Регламента;

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

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

анализ уровня техники с целью подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения,

на указанный заявителем технический результат.

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе указанной выше 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.

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

Согласно подпункту 3 пункта 24.5.3 Регламента ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

на выполнении известного средства или его части из известного материала для достижения технического результата, обусловленного известными свойствами этого материала;

на создании средства, состоящего из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основании известных правил, рекомендаций, и достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами частей этого средства и связей между ними;

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

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

способы получения известных химических соединений (класса, группы) с установленной структурой, если они основаны на новой для данного класса или

группы соединений реакции, или на известной для данного класса или группы соединений реакции, условия проведения которой не известны, и которые приводят к получению неожиданного технического результата при осуществлении способа.

Согласно подпункту 7 пункта 24.5.3 Регламента ИЗ, в случае наличия в формуле изобретения признаков, в отношении которых заявителем не определен технический результат, или в случае, когда установлено, что указанный им технический результат не достигается, подтверждения известности влияния таких отличительных признаков на технический результат не требуется.

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 заявленной группы изобретений по независимым пунктам 1, 2 (полиморфная форма соединения 1), независимым пунктам 9, 11, 12, 14 (применение полиморфной формы соединения 1), независимым пунктам 10, 13 (способ лечения, осуществляемый путем введения пациенту эффективного количества полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2.) и независимым пунктам 15, 16 (фармацевтическая или ветеринарная композиция для лечения, содержащая эффективное количество полиморфной формы соединения 1 по п. 1 или п. 2 и способ ее получения), условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Действительно, как отмечено в решении Роспатента, из уровня техники, в

частности, из патентного документа [1] известна аморфная форма [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (в виде твёрдого вещества с температурой плавления 125-126°C – пример 2) (далее - соединение 1).

Кроме того, из патентного документа [1] так же известны способы получения соединения 1 в твердой аморфной форме, фармацевтические композиции, которые содержат соединение 1, а также известно применение соединения 1 при лечении и профилактике аллергических заболеваний, таких как астма, аллергический ринит, атопический дерматит и других воспалительных заболеваний, опосредованных простагландином D<sub>2</sub>(PGD<sub>2</sub>) или другими агонистами, действующими на CRTH<sub>2</sub> рецептор, расположенный на клетках, включающих эозинофилы, базофилы и Th<sub>2</sub> лимфоциты.

При этом, как в описании настоящей заявки, так и в описании патентного документа [1] со ссылками на известный уровень техники, раскрыты одни и те же сведения о том, что представляет собой PGD<sub>2</sub> и о том, что использование антагонистов PGD<sub>2</sub> на рецепторе CRTH<sub>2</sub> представляет собой привлекательный подход к лечению воспалительного компонента аллергических заболеваний, зависимых от Th<sub>2</sub>, таких как астма, аллергический ринит и атопический дерматит, аутоиммунного, реперфузионного нарушения и ряда воспалительных состояний, все из которых опосредованы действием PGD<sub>2</sub> или других агонистов на рецептор CRTH<sub>2</sub>.

Задачей, на которую направлена группа изобретений, является получение кристаллической формы соединения 1, известного из патентного документа [1], в частности, получения несольватированной кристаллической формы соединения 1. При этом в описании заявленной группы изобретений отмечено, что кристаллические формы часто более стабильны по сравнению с аморфными формами, и аморфная форма может со временем спонтанно превращаться в кристаллическую форму. Несольватированные формы являются более подходящими для получения фармацевтических композиций, поскольку многие сольваты являются термодинамически неустойчивыми при температуре

окружающей среды.

В описании заявки отмечено, что было получено три различных полиморфных формы соединения 1.

Форма 1 является термодинамически стабильной при высоких температурах.

Форма 2 является термодинамически стабильной при температурах до примерно 60-65°C.

Форма 3 является стабильной при температурах между диапазонами стабильности формы 2 и формы 1.

Однако, как справедливо отмечено в решении Роспатента, сведения о стабильности полученных кристаллических форм 1, 2 и 3 являются декларативными и не подтверждаются данными, представленными в материалах заявки.

Заявитель в возражении отмечает, что в примере 6 описания группы изобретений (с. 34-35) представлен эксперимент, в котором смесь кристаллических форм суспендировали в ацетонитриле и перемешивали встряхиванием в течение 13 дней при 22°C. Через 13 дней было обнаружено, что порошковая рентгенограмма полученного продукта соответствует порошковой рентгенограмме полиморфной Формы 2 (см. описание, с. 35, строки 1-4), т.е. в течение 13 дней все кристаллические формы, отличные от Формы 2, превратились в Форму 2.

Однако в соответствии со сведениями, раскрытыми в примере 6, можно лишь констатировать, что эксперимент, раскрытый в примере 6, демонстрирует, что форма 1 (полученная в примере 4 эксперимент 15), смесь форм 2 и 3 (полученные в примере 4 эксперимент 6) и смесь форм 2 и х (полученные в примере 4 эксперимент 9) являются не стабильными при хранении в условиях близких к комнатной температуре, поскольку переходят в форму 2. Следовательно, существует вероятность того, что сама форма 2 может оказаться стабильной при хранении при 22 °C. Однако, данных по испытаниям формы 2 при хранении в каких-либо условиях не представлено.

Следует отметить, и данное обстоятельство также отражено в решении Роспатента, что в описании группы изобретений (с. 4) указано, что при решении задачи по получению кристаллических форм было обнаружено, что Форма 2 «является термодинамически стабильной при температурах до примерно 60-65°C». Как отмечено выше, сведений подтверждающих данный результат в материалах заявки не приведено.

В решении Роспатента справедливо отмечено, что из сведений, раскрытых в статье [2] (с.177-179), известно, что получение кристаллической формы ведется именно по причине модификации физико-химических характеристик.

Заявитель не согласился с данным утверждением и ходе делопроизводства представил статью [3], в которой раскрыты сведения о том, что в некоторых случаях аморфная форма является более стабильной, чем кристаллическая.

Вместе с тем данные, свидетельствующие о том, что полученная в настоящей заявке полиморфная форма 2 известного из уровня техники соединения более стабильна (согласно заявленному техническому результату), чем аморфная форма того же соединения, известная из патентного документа [1], отсутствуют.

Таким образом, поскольку не выявлено неожиданных полезных свойств кристаллической формы 2, необходимо констатировать, что специалист в данной области техники может получить кристаллические модификации известного соединения с сохранением при этом свойств самого соединения, для которого известно его использование в композициях и применение для профилактики и лечения заболеваний, опосредованных простагландином D2(PGD2) или другими агонистами, действующими на CRTH2 рецептор. Общеизвестно, что биологическая активность соединения определяется исключительно его химической структурой, составом и взаимным расположением атомов и химических групп, т.е. не зависит от формы (состояния), в котором находится вещество.

Исходя из вышеизложенного, следует согласиться с мнением, изложенным в решении Роспатента, о том, что объекты по независимым пунктам 1, 2, 9-16 не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень»,

поскольку для специалиста явным образом следуют из уровня техники [1]-[2] (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

В отношении способов получения кристаллической формы 2 необходимо отметить, что в решении Роспатента отмечено, что если новая форма известного соединения не признана соответствующей условию изобретательского уровня, поскольку не представлены новые неожиданные свойства, то и способы получения по независимым пунктам 3, 5 и зависимым от них пунктам 4,6-8 так же не признаются соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Здесь необходимо отметить, что согласно подпункту 4 пункта 24.5.3 Регламента ИЗ условию изобретательского уровня соответствуют способы получения новых химических соединений (класса, группы) с установленной структурой, если эти соединения соответствуют условию изобретательского уровня. При этом, вывод о несоответствии нового химического соединения условию патентоспособности «изобретательский уровень» не означает автоматического несоответствия и способа получения этого вещества тому же условию патентоспособности.

При этом необходимо отметить, что ссылок на известность из уровня техники признаков, характеризующих способ получения полиморфной форма [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты в решении Роспатента не приведено.

Таким образом, вывод о несоответствии способов получения формы 2 [5-фтор-3-(2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил)метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты сделан в решении Роспатента неправомерно.

На заседании коллегии, состоявшемся 25.02.2021 лицо, подавшее возражение, в соответствии с пунктом 39 Правил ППС ходатайствовало об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения путем предоставления уточненной формулы (см. протокол заседания коллегии). Уточненная формула была представлена в корреспонденции от 23.03.2021. Формула уточнена путем исключения из нее независимых пунктов 1, 2, 9-16 с

сохранением независимых пунктов 3, 5 и зависимых от них пунктов 4, 6-8. При этом вместо отсылки на пункты 1 и 2 в независимые пункты 3 и 5 включены соответствующие признаки, характеризующие получаемую полиморфную форму.

Как было изложено выше, в решении Роспатента не приведен анализ известности из уровня техники признаков, характеризующих способ получения формы 2 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты. Вместе с тем, на заседании коллегии, состоявшемся 08.04.2021, был представлен отчет о проведении дополнительного поиска и заключение экспертизы, проведенные в отношении указанной уточненной формулы.

К отчету приложены следующие источники информации (копии):

- патентный документ RU 2503672, дата публикации 10.01.2014 (далее - [1]);
- статья Mino R. Caira , "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 1998, pp.163-208 (см.стр.177-179)/ DOI: [https://doi.org/10.1007/3-540-69178-2\\_5](https://doi.org/10.1007/3-540-69178-2_5) (далее - [2]);
- международная публикация WO 2006095183, дата публикации 14.09.2006 (далее - [5]);
- патентный документ EA 54417, дата публикации 14.09.2006 (далее - [4]).

В заключении отмечено, что в независимом пункте 1 формулы признаки, характеризующие исходное соединение 1, выражены альтернативными понятиями. Так, исходное соединение 1 находится в: 1) в аморфной форме; 2) в кристаллической форме, отличной от формы 2; и 3) в виде смеси полиморфной формы 2 с одной или более других форм.

В заключении сделан вывод о том, что способ получения кристаллической формы 2 с использованием первой альтернативы упомянутых выше признаков соответствует всем условиям патентоспособности.

При этом независимый пункт 1 формулы не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость» согласно положениям пункта 24.5.1 (2) Регламента в части использования признаков альтернативы 2), т.к. в материалах заявки отсутствуют примеры и экспериментальные данные,

подтверждающие возможность получения полиморфной формы 2 из кристаллической формы, отличной от формы 2.

В отношении третьей альтернативы, когда исходное соединение 1 представляет собой смесь полиморфной формы 2 с одной или более других полиморфных форм, в заключении отмечено, что в материалах заявки представлен пример получения полиморфной формы 2 из смеси полиморфных форм 2 и 3, полученной в эксперименте Р6. Однако, не подтверждено применение смеси, содержащей какие-либо другие формы. Таким образом, п.1 формулы не соответствует условию патентоспособности промышленная применимость в части альтернативы 3) (п.24.5.1 (2) Регламента).

Согласно заключению экспертизы независимый пункт 3 формулы также не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку в материалах заявки отсутствуют какие-либо примеры и экспериментальные данные, подтверждающие осуществление данного способа, в частности, указывающие на получение насыщенного раствора соединения 1, а так же на использование кристаллов полиморфной формы 2 в качестве затравки.

Анализируя вышеизложенное, нельзя согласиться с мнением экспертизы о том, что в материалах заявки отсутствуют примеры и экспериментальные данные, подтверждающие возможность получения полиморфной формы 2 из кристаллической формы, отличной от формы 2. Так, в примере 6 раскрыто, что кристаллическую форму 2 получали из формы 1, полученной в эксперименте Р15 по примеру 4. Кроме того, в описании (с.6) раскрыто, что форма 2 может быть получена из любой из полиморфных форм 1 или 3 при установлении равновесия между фазами в течении длительного периода времени от 15 до 30 дней при комнатной температуре в ацетонитриле и других, указанных в формуле растворителях.

Здесь необходимо пояснить, что при проведении дополнительного информационного поиска не были выявлены источники информации, из которых известны какие-либо кристаллические формы [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил}метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной

кислоты. Ни в одном из указанных в отчете о поиске источников информации [1]-[2], [4]-[5] не описана кристаллическая форма соединения 1.

Таким образом, все кристаллические формы впервые получены и охарактеризованы в данной заявке. Следовательно, кристаллических форм всего 3. Таким образом, получение формы 2 соединения 1 из исходной формы соединения 1, отличной от формы 2, продемонстрировано в материалах заявки в достаточном количестве (см. пример б).

Между тем, как отмечено заявителем на заседании коллегии, состоявшемся 08.04.2021, по существу не имеет значения исходная кристаллическая форма соединения 1.

Данный довод можно пояснить тем, что получение формы 2 осуществляется путем растворения исходной кристаллической формы или смеси исходных кристаллических форм в растворителе (например, ацетонитриле), тем самым кристаллическая структура утрачивается и в условиях комнатной температуры при установлении равновесия, соединение 1 переходит в более стабильную в данных условиях кристаллическую форму 2.

Следует отметить, что данный довод также подтверждается тем, что в указанных условиях из аморфной формы соединения 1, т.е. формы, не обладающей кристаллической структурой, получается форма 2 соединения 1.

Признаки альтернативы 3) по независимому пункту 1 формулы характеризуют получение формы 2, когда исходное соединение 1 представляет собой смесь полиморфной формы 2 с одной или более других полиморфных форм.

В соответствии с вышеизложенным необходимо отметить, что примера получения полиморфной формы 2 из смеси полиморфных форм 2 и 3, полученных в эксперименте Р6, достаточно для иллюстрации того, что в указанных условиях форма 2 соединения 1 может быть получена не только из аморфной формы и одной конкретной кристаллической формы, но и из смеси каких-либо из известных на момент создания изобретения форм.

В отношении способа по независимому пункту 3 уточненной формулы необходимо отметить следующее.

В описании заявки (с.7-8) указано, что для получения полиморфной формы 2 соединения 1 в большем масштабе разработан способ, включающий использование в качестве затравки кристаллической формы 2 соединения 1.

При этом в описании (с.8), подробным образом раскрыто приготовление насыщенного раствора с указанием всех возможным параметров (температура, растворители, время, скорость охлаждения и др.). Процесс затравливания также подробно раскрыт. Так, раскрыто как непосредственное добавление затравки в насыщенный раствор, так и внесение затравки в виде предварительно приготовленной суспензии с указанием всех параметров процесса затравливания.

Таким образом, следует констатировать, что способ по независимому пункту 1 уточненной формулы (все 3 альтернативы) и способ по независимому пункту 3 уточненной формулы соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Как отмечено выше, при проведении дополнительного информационного поиска не были выявлены источники информации, из которых известен способ получения какой либо кристаллической формы соединения 1.

Довод, изложенный в решении Роспатента, о том, что такой способ может быть создан путем рутинных методов подбора параметров также не подкреплён какими-либо соответствующими источниками информации.

Следовательно, способы получения кристаллической формы 2 соединения по независимым пунктам 1 и 3 уточненной формы соответствуют условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень».

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

**удовлетворить возражение, поступившее 17.11.2020, отменить решение Роспатента от 17.04.2020 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 23.03.2021.**

(21) 2016141463

(51) МПК

**C07D 401/06** (2006.01)**A61K 31/4439** (2006.01)**A61P 31/00** (2006.01)

(57) 1. Способ получения полиморфной формы 2 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)-2-метилендол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1), которая характеризуется КР-спектром спектром с Фурье-преобразованием с характеристическими пиками при  $3063 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1578 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1423 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1209 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1187 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1166 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $1150 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $930 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $883 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $770 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $356 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $304 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $167 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$ ,  $119 \pm 2$   $\text{см}^{-1}$  или следующими параметрами кристаллической решетки:

a	$10,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$
b	$13,9 \pm 0,1 \text{ \AA}$
c	$7,8 \pm 0,1 \text{ \AA}$
$\alpha$	$101 \pm 1^\circ$
$\beta$	$110 \pm 1^\circ$
$\gamma$	$79 \pm 1^\circ$
объем ячейки	$1,068 \text{ \AA}^3$
RP	4,9%
взвешенный RP	7,1%

При этом способ включает:

а. суспендирование соединения 1 в растворителе, содержащем ацетонитрил, смесь ацетонитрила и воды или кетоновый растворитель, выбранный из метилизобутилкетона, метилэтилкетона и их смесей, причем соединение 1 находится в аморфной форме, в кристаллической форме,

отличной от полиморфной формы 2, или в виде смеси формы 2 с одной или более других полиморфных форм;

в. перемешивание указанной суспензии при температуре примерно от 15 до 25°C в течение от 15 до 30 дней; и

с. выделение и высушивание твердой [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что на стадии (а) растворитель представляет собой ацетонитрил или смесь ацетонитрила и воды.

3. Способ получения полиморфной формы 2 [5-фтор-3-({2-[(4-фторбензол)сульфонил]пиридин-3-ил} метил)-2-метилиндол-1-ил]уксусной кислоты (соединение 1), которая характеризуется КР-спектром спектром с Фурье-преобразованием с характеристическими пиками при  $3063 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1578 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1423 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1209 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1187 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1166 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $1150 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $930 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $883 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $770 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $356 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $304 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $167 \pm 2$  см<sup>-1</sup>,  $119 \pm 2$  см<sup>-1</sup> или следующими параметрами кристаллической решетки:

a	10,8 ± 0,1 Å
b	13,9 ± 0,1 Å
c	7,8 ± 0,1 Å
α	101 ± 1°
β	110 ± 1°
γ	79 ± 1°
объем ячейки	1,068 Å <sup>3</sup>
RP	4,9%
взвешенный RP	7,1%

при этом способ включает:

получение насыщенного раствора соединения 1 в растворителе, выбранном из ацетонитрила, ацетонитрила и воды или кетонового растворителя, выбранного из метилизобутилкетона, метилэтилкетона или их смеси;

затравливание указанного насыщенного раствора кристаллами полиморфной формы 2 соединения 1;

выдерживание с осуществлением кристаллизации; и выделение кристаллов полиморфной формы 2 соединения 1.

4. Способ по п. 3, отличающийся тем, что указанный растворитель представляет собой ацетонитрил.

5. Способ по п. 3 или п. 4, дополнительно включающий промывку указанных кристаллов полиморфной формы 2 дополнительным растворителем и высушивание.

6. Способ по п. 5, отличающийся тем, что указанный дополнительный растворитель представляет собой метилэтилкетон, метилизобутилкетон или их смесь».

(56) RU 2503672, 10.01.2014

Mino R. Caira , "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", Topics in Current Chemistry, Vol. 198, 1998, pp.163-208

WO 2006095183, 14.09.2006

EA 54417, 14.09.2006