

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

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003, регистрационный № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Акционерного общества «Фармстандарт» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 17.01.2020, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2551359, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2551359 на группу изобретений «Наноразмерная слабо закристаллизованная модификация 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата, способ ее получения и фармацевтическая композиция на ее основе» (далее – оспариваемый патент) выдан по заявке № 2013152842/04 с приоритетом от 28.11.2013, на имя Михайлова Олега Ростиславовича.

В настоящее время, согласно договору № РД0329163 от 24.03.2020 (см. Бюл. № 9) об отчуждении исключительного права, патентообладателем является

Общество с ограниченной ответственностью «Мамонт Фарм» (далее – патентообладатель).

Оспариваемый патент действует со следующей формулой:

«1. Наноразмерная слабо закристаллизованная модификация 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата, характеризующаяся следующим набором межплоскостных расстояний ( $d$ , Å) и соответствующих им интенсивностей ( $I_{от}$ , %) 14,70-27,8%; 12,94-19,4%; 11,43-22,2%; 7,474-26,4; 6,480-25,0%; 6,217-26,4%; 6,040-52,8%; 5,134-19,4%; 4,824-16,7%; 4,489-25,0%; 4,367-25,0%; 4,156-30,6%; 4,092-30,6%; 3,738-30,6%; 3,656-34,7%; 3,528-41,7%; 3,468-44,4%; 3,165-52,8%; 3,053-36,1%; 2,999-100%; 2,869-22,2%; 2,823-69,4%; 2,653-33,3%; 2,524-22,2%; 2,383-22,2%; 2,348-22,2%; 2,203-20,8%; 2,151-22,2%; 2,020-19,4%; 1,932-22,2%; 1,849-26,4%; 1,841-25,0%; 1,763-22,2%, а также тремя эндотермическими эффектами, равными  $(97,3 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(92,6 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(54,5 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(173,7 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(215,6 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(273,4 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , размером частиц менее 150 нм, их удельной поверхностью более  $30 \text{ м}^2/\text{г}$  и плотностью порошка в свободной засыпке менее  $0,024 \text{ г}/\text{см}^3$ .

2. Способ получения наноразмерной слабо закристаллизованной модификации 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата при приготовлении раствора 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата и его сушкой, отличающийся тем, что готовят водный раствор при  $25-100^\circ\text{C}$  указанного соединения, который замораживают при скорости замораживания не ниже  $60 \text{ град}/\text{мин}$  с последующим удалением растворителя сублимационной сушкой в течение 22-27 часов.

3. Фармацевтическая композиция, обладающая свойствами протеинкиназы, пригодная для использования в качестве противолейкозного цитостатического препарата для терапии онкологических заболеваний, содержащая терапевтически эффективное количество 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата в виде наноразмерной слабо закристаллизованной модификации по п. 1».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Гражданского кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих материалов:

- патентный документ RU 2348627, дата публикации 27.10.2005 (далее - [1]);
- статья Carmen Fava et al., «Development and targeted use of nilotinib in chronic myeloid leukemia», Drug Desine. Development and Therapy, 2008, pp. 233-243) (далее - [2]);
- патентный документ EA 013464, дата публикации 30.04.2010 (далее - [3]);
- патентный документ EA 016856, дата публикации 30.08.2012 (далее - [4]);
- статья Binfeng Xia et al., «Nilotinib preclinical pharmacokinetics and practical application toward clinical projections of oral absorption and systemic availability», Biopharmaceuticals & Drug Disposposition, 2012, 33: 536-549 (далее - [5]);
- патентный документ WO2006034797, дата публикации 06.04.2006 (далее - [6]);
- статья Steven K. Hanks et al., «The protein kinase family: conserved features and deduced phylogeny of the catalytic domains», Science. 1988 Jul 1, vol. 241 (4861):42-52 (далее - [7]);
- патентный документ RU 2382039, дата публикации 20.03.2008 (далее - [8]);

- Краткая химическая энциклопедия под ред. Кнунянц И.Л., том 2,, Государственное научное издательство «Советская Энциклопедия», Москва. 1963, с. 834-835 (далее - [9]);
- патентный документ RU 2498979, дата публикации 20.08.2011 (далее - [10]);
- патентный документ RU 2396965, дата публикации 10.05.2008 (далее - [11]);
- учебник «Клиническая фармакология», под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса, 2006, М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», с. 43-47 (далее - [12]).

Суть представленных в возражении доводов о несоответствии группы изобретений по оспариваемому условию патентоспособности «промышленная применимость» сводится к следующему.

В отношении наличия в описании к оспариваемому патенту средств и методов получения полиморфной модификации 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида (далее – нилотиниб) гидрохлорида моногидрата в виде наноразмерной слабо закристаллизованной модификации в возражении отмечено, что в описании представлен «ложный умозрительный пример 1», по которому невозможно получить какую-либо модификацию нилотиниба, поскольку согласно сведениям из уровня техники максимальная растворимость исходного компонента при 25°C, составляет 35 мг на 100 мл воды, а в примере указано на растворение в тех же условиях 42 мг (большего количества), что по мнению лица, подавшего возражение, неосуществимо.

Кроме того, в подтверждение данного довода, лицом, подавшим возражение, отмечено, что согласно сведениям из патентных документов [3] и [4] форма А, являющаяся исходной субстанцией для получения модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемом патенту, является дигидратом, его растворимость при этом составляет 35 мг на 100 мл воды при 25°C.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, отсутствуют средства и методы, показывающие, как возможно получить водный раствор

нилотиниба в воде при комнатной температуре с концентрацией, превышающей растворимость исходной субстанции (формы А нилотиниба).

Также, по мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют сведения о реализации назначения, которым, как отмечено в возражении, является способность модификации нилотиниба по оспариваемому патенту выступать в качестве протеинкиназы или ингибитора протеинкиназы.

Так, в возражении отмечено, что отсутствуют достоверные примеры, свидетельствующие об упомянутой активности модификации нилотиниба по оспариваемому патенту.

При этом в возражении отмечено, что согласно сведениям, раскрытым в статьях [5] и [2], нилотиниб является высокоспецифичным ингибитором Vsg-Abl-тирозинкиназы, что обеспечивает его эффективность в лечении хронического миелогенного лейкоза, при этом нилотиниб был создан на основе химической модификации иматиниба ввиду необходимости создания новых более эффективных ингибиторов Vsg-Abl. Его дизайн был осуществлен на основе анализа кристаллической структуры комплекса иматиниб-Abl.

В независимом пункте 3 формулы оспариваемого патента указано, что модификация нилотиниба по оспариваемому патенту обладает свойствами протеинкиназы. При этом в возражении отмечено, что протеинкиназы относятся к ферментам, которые могут способствовать развитию опухолевого процесса, а не лечат его. Следовательно, по мнению лица, подавшего возражение, назначение, а именно «для терапии онкологических заболеваний», не может быть реализовано.

В отношении подтверждения возможности ингибирования протеинкиназы, в возражении отмечено, что единственный пример (пример 5), представленный в описании к оспариваемому патенту, не является минимально достоверным, поскольку сравнение известной композиции, содержащей иматиниб мезилат, и композиции, содержащей нилотиниб по оспариваемому патенту, с учетом упомянутых выше сведений из статей [4] и [5], не имеет

какого-либо практического смысла. Кроме того, какие-либо сведения о биологической активности нилотиниба по оспариваемому патенту в описании отсутствуют.

Более того, в возражении отмечено, что согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [7] и в статье [2], пероральное употребление лекарственного средства подразумевает утрачивание им какой-либо структуры в растворе и проявление терапевтической эффективности за счет наличия и взаимного расположения конкретных атомов в составе молекулы.

В отношении времени появления препарата в крови различных животных, в возражении отмечено, что согласно сведениям, раскрытым в статье [5], при пероральном приеме различные животные модели демонстрируют сильно различающееся время появления препарата в крови, максимальную концентрацию и различную биодоступность.

При этом, как отмечено в возражении, согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [3], известно, что растворимость нилотиниба увеличивается при понижении pH раствора (всасывание препарата происходит в желудке) и было бы логичнее провести сравнение растворимости различных форм нилотиниба в условиях, наиболее приближенных к реальным, чего в описании к оспариваемому патенту не показано.

В отношении несоответствия изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» в возражении отмечено, что оно явным образом следует из уровня техники, т.к. создано путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники и/или общих знаний специалиста.

Так, отмечено, что нилотиниб и его целевое применение в фармацевтике известны из патентного документа [1] и статьи [2].

При этом отмечено, что корректность выбора в качестве прототипа, как указано в описании к оспариваемому патенту, кристаллической формы А нилотиниба, известной из патентного документа [3] (с.4), вызывает у лица, подавшего возражение, сомнение. Так, в возражении отмечено, что кристаллическая форма А представляет собой гидрохлорид дигидрат нилотиниба, в то время как в патентном документе [3] содержится информация о множестве различных кристаллических форм нилотиниба (в частности о формах В и С).

В соответствии с изложенным, лицом, подавшим возражение, сделан вывод о том, что наиболее близким аналогом к изобретениям по оспариваемому патенту может являться форма В или форма С, известные из патентного документа [3].

По мнению лица, подавшего возражение, изобретения по оспариваемому патенту отличаются от известных из патентного документа [3] форм такими характеристиками, как набор межплоскостных расстояний и соответствующих им интенсивностей, характеризующих раскрытую в оспариваемом патенте модификацию нилотиниба, эндотермическими эффектами, равными  $(97,3 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(92,6 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(54,5 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(173,7 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(215,6 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(273,4 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , размером частиц менее 150 нм, их удельной поверхностью более  $30 \text{ м}^2/\text{г}$  и плотность порошка в свободной засыпке менее  $0,024 \text{ г}/\text{см}^3$ .

При этом в возражении отмечено, что признаки, касающиеся размера частиц, удельной поверхности и плотности порошка в свободной засыпке, не относятся к объекту «слабо закристаллизованная модификация 4-метил-М-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида гидрохлорида моногидрата» как таковому, а характеризуют частицу конкретного размера, которой присущи на основании этого размера конкретные параметры (удельная поверхность и плотность порошка в свободной засыпке), поскольку признак, раскрывающий средний размер частиц, определяет и связывает между собой через константу среднюю удельную

поверхность одной и той же формы твердого вещества и плотность порошка в свободной засыпке.

Кроме того, в возражении отмечено, что в приведенных примерах получения формы нилотиниба по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента, а также в независимом пункте 2 формулы оспариваемого патента, относящемся к способу получения наноразмерной модификации, отсутствуют какие-либо операции по измельчению получаемого продукта, необходимые для получения частиц с такими характеристиками. В возражении отмечено, что такими сведениями могут быть такие, как раскрыто в патентном документе [9] (с.16, строки 10-39, с. 20, пример 1, с.23 пример 6).

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что отсутствие этапа измельчения и последующего контроля степени измельчения, который приведет к получению порошка с указанными средними размерами частиц, дополнительно указывает на отсутствие у новой модификации по независимому пункту 1 формулы таких характеристик и на несущественность данных признаков.

При этом в возражении отмечено, что частицы активного вещества в составе лекарственного средства, охарактеризованные данными признаками: размеры частиц менее 150 нм, удельная площадь поверхности - более 30 м<sup>2</sup>/г, плотность порошка в свободной засыпке менее 0,024 г/см<sup>3</sup>, известны из уровня техники для адсорбента, раскрытого в патентном документе [10]. При этом в возражении отмечено, что из патентного документа [9] (с.4, строка 46 – с.5, строка 14) известно о том, что измельчение вещества до наноразмеров может положительно повлиять на его растворимость.

В возражении приведены доводы о том, что из описания условий проведения опыта по растворению, приведенных в оспариваемом патенте, недвусмысленно следует, что за растворением следили визуально, контролируя наличие/отсутствие осадка. Очевидно, что в данном случае подобный подход является абсолютно неприемлемым. Так, по мнению лица, подавшего возражение, специалисту хорошо известно, что в данной области техники для



сравнения профилей растворения твердых лекарственных средств принято использовать сравнительный тест кинетики растворения (СТКР). Условия проведения исследования, помимо прочего, предполагают отбор проб в нескольких (не менее трех) временных точках, причем содержание высвободившегося активного ингредиента в отобранной пробе определяют аналитическим методом, который указан в соответствующей нормативной документации на исследуемый лекарственный препарат. При этом используемый аналитический метод должен быть в установленном порядке валидирован.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, показатели скорости растворения заявленной наноразмерной слабо закристаллизованной модификации, которые «в 15-20 раз выше, чем для известной модификации А», нельзя считать обоснованными и достоверными. Особенно с учетом сведений о том, что форма А, известная из патентного документа [3], является наименее растворимой из известных из того же источника информации, а поддержание необходимой концентрации нилотиниба в организме требует его кратного введения в течение дня (см. статью [2] (с.237)).

В отношении повышенной биологической активности формы нилотиниба по оспариваемому патенту в возражении отмечено, что такой технический результат не подтвержден в описании к оспариваемому патенту. Из общих сведений из уровня техники (см. [2], с.236) в отношении биологической активности химических соединений следует, что сама по себе кристаллическая форма вещества в общем виде обычно не влияет на биологическую активность, более того, она утрачивается при пероральном введении препарата (см. [7], с.22).

Кроме того, в возражении отмечено, что как хорошо известно специалисту в данной области техники и раскрыто в учебнике [11] (с. 43-47), под биодоступностью подразумевают часть дозы лекарственного вещества (в %), достигшую системного кровотока после внесосудистого (например, перорального) введения. Различают абсолютную биодоступность и

относительную биодоступность, которые определяют на основании значений площади под кривой «концентрация в крови - время» (AUC).

При этом в возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту не приведены какие-либо сведения относительно исследования каких-либо фармакокинетических параметров в частности, AUC, ни для наноразмерной слабо закристаллизованной модификации нилотиниба, ни для известной модификации (форма А).

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что заявленный технический результат не подтвержден, новые неизвестные для хорошо известного вещества нилотиниб свойства в описании к оспариваемому патенту не раскрыты, следовательно, объект по независимому пункту 1 формулы не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» с учетом сведений, раскрытых в источниках информации [1]-[7].

Аналогичный вывод сделан в отношении объекта по независимому пункту 3 формулы оспариваемого патента.

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» изобретения по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента в возражении отмечено следующее.

Наиболее близким аналогом по отношению к способу по оспариваемому патенту, по мнению лица, подавшего возражение, является способ получения формы С гидрохлорида нилотиниба, известный из патентного документа [3] (с.15).

Лицом, подавшим возражение, выявлены отличительные признаки способа по оспариваемому патенту, характеризующиеся использованием воды, в качестве растворителя, скоростью замораживания не ниже 60 град/мин и временем сушки в течении 22-27 часов.

При этом, по мнению лица, подавшего возражение, и из патентного документа [3] (таблица 18, с. 16-17) известна возможность растворения малых количеств нилотиниба по истечению суток после помещения в воду при температурах 25-50°C. В отношении скорости замораживания и времени сушки

в возражении отмечено, что данные признаки относятся к подбору оптимальных параметров, при этом возможность их варьирования известна из энциклопедии [8].

С учетом известности из патентного документа [1] вещества нилотиниб, с учетом известности из патентного документа [3] (с учетом [10]) его различных модификаций, в частности, С-формы гидрохлорида, включая способ ее получения, в возражении сделан вывод, что способ по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента, при отсутствии неожиданного технического результата при его осуществлении, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

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

Отзыв патентообладателем был представлен на заседании коллегии, состоявшемся 05.10.2020.

Патентообладатель обращает внимание на техническую ошибку в независимом пункте 1 формулы изобретения, а именно на то, что пропущен термин ингибитор.

При этом патентообладатель отмечает, что данная техническая неточность очевидным образом следует, как из предшествующего уровня техники, так и из материалов самого патента, где многократно упоминается, что заявляемая фармацевтическая композиция обладает активностью ингибитора протеинкиназы.

По мнению патентообладателя, сущность группы изобретений базируется на хорошо известных свойствах биологической активности самого соединения нилотиниб, которые очевидным образом присущи и проявляются у всех его полиморфных форм, на что указывается и в возражении. При этом отмечено, что для подтверждения возможности реализации назначения

изобретения допускаются теоретические обоснования, основанные на научных знаниях и сведениях из уровня техники.

В отзыве акцентировано внимание на том, что специфическая активность нилотиниба связана с механизмом его действия, заключающемся в способности ингибировать тирозинкиназы. Ингибирование происходит в результате связывания растворённой молекулы нилотиниба с активным центром фермента, то есть, специфическая активность лекарственного средства никак не связана с кристаллической формой активной фармацевтической субстанции и определяется его химической структурной формулой. Однако скорость (кинетика) абсорбции нилотиниба в желудочно-кишечном тракте напрямую зависит от того, в какой кристаллической форме находится субстанция. В свою очередь, скорость (кинетика) растворения полиморфной модификации определяет фармакокинетические параметры лекарства, такие как биодоступность.

При этом в отзыве отмечено, что повторно устанавливать спектр противотирозинкиназной активности для известного лекарственного соединения, которому уже был присвоен код АТХ (см., например, инструкцию в медицинскому применению препарата Тасигна), не требуется. Таким образом, включение в описание оспариваемого патента подтверждения реализации назначения, указанного в независимом пункте 3 формулы оспариваемого изобретения, не требуется ввиду того, применение фармацевтической композиции на основе нилотиниба по данному назначению известно из уровня техники.

В отношении представленных экспериментальных данных времени появления нилотиниба в форме по оспариваемому патенту в отзыве отмечено, что общепринятым считается, что количество экспериментов, необходимое для корректного его выражения в числовом виде, должно быть не менее 3х. Погрешность определения времени появления нилотиниба в крови кроликов в примере 5 в описании к оспариваемому патенту составила  $\pm 3$  мин и в первой серии экспериментов на кроликах с использованием 7 животных (исследовали

композицию, содержащую новую модификацию нилотиниба), и во второй серии экспериментов на кроликах с использованием 5 животных (исследовали композицию, содержащую известную модификацию нилотиниба). По мнению патентообладателя, учитывая, что основной целью эксперимента на кроликах было проверить, обладает ли новая наноразмерная слабо закристаллизованная модификация нилотиниба гидрохлорида моногидрата способностью в принципе абсорбироваться в ЖКТ и поступать в кровь, использованного числа кроликов оказалось достаточно.

В отношении довода возражения о том, что признаки, касающиеся размера частиц, удельной поверхности и плотности порошка в свободной засыпке, не относятся к объекту «вещество» как таковому, является несостоятельным в случае наночастиц, поскольку общеизвестно, что наночастицы могут проявлять новые свойства, отсутствующие у макрочастиц того же химического соединения.

В частности в отзыве отмечено, что общеизвестно, что растворимость зависит не только от фазы (кристаллической формы), но также от размера, морфологии, эпитаксии, степени дефектности частиц и прочих факторов. При этом микрочастицы имеют несколько более высокую растворимость, чем макрочастицы. Исходя из этого, нельзя делать вывод о принципиальной технической недостижимости концентрации, указанной в описании к оспариваемому патенту.

Кроме того, патентообладатель считает, что условия эксперимента по растворению в описании к оспариваемому патенту можно считать приближенными к реальным, поскольку эксперимент по растворению формы нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту при рН 4 является вполне приемлемым. Так, согласно инструкции по медицинскому применению, препарат нилотиниба (в частности, Тасигма) следует принимать через 2 часа после еды. Как отмечает патентообладатель, известно, что после приема пищи рН желудочного сока повышается, причем прием белковой пищи понижает кислотность особенно сильно ввиду буферного эффекта.

В отношении довода возражения о том, что признак, раскрывающий средний размер частиц, определяет и связывает между собой через константу среднюю удельную поверхность одной и той же формы вещества и плотность порошка в свободной засыпке, в отзыве отмечено, что он является неубедительным, поскольку указанные взаимосвязи точно определены лишь для частиц определенных симметричных форм (сферических, кубических, октаэдрических).

Как отмечено в отзыве, приведенные на Рис. 7 и 8 описания к оспариваемому патенту микрофотографии частиц вещества наглядно показывают, что эти частицы отличаются вытянутой асимметричной формой и неупорядоченным взаимным расположением. Для порошков, состоящих из частиц разных размеров и неправильных форм, данную взаимосвязь можно рассчитать лишь очень приблизительно. Именно поэтому, несмотря на то, что указанные признаки взаимосвязаны, все они были приведены в качестве характеристики вещества по оспариваемому патенту.

По мнению патентообладателя, довод о возможности визуального контроля в эксперименте по определению растворимости агломерированного порошка новой кристаллической формы нилотиниба гидрохлорида моногидрата с размером частиц 150 нм, нельзя считать убедительным, поскольку в описании к оспариваемому патенту отсутствует указание на то, что образовавшийся раствор являлся истинным (молекулярным), а не коллоидным.

В отношении достижения технического результата в отзыве акцентируется внимание на том, что в случае, если изобретением решается проблема только расширения арсенала технических средств определенного назначения, то какого-либо дополнительного технического результата, по отношению к результату, получаемому в аналоге, может и не быть. В этом случае в качестве технического результата рассматривается реализация назначения изобретения.

По мнению патентообладателя, из описания к оспариваемому патенту совершенно очевидно, что изобретение направлено на расширение арсенала

технических средств определенного назначения. Поэтому демонстрация какого-либо неожиданного технического результата для подтверждения изобретательского уровня не является обязательным условием.

При этом в отзыве отмечено, что эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы лекарственного средства попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует биологическую доступность средства, а поскольку время появления в крови сократилось в два раза, то и биологическая доступность будет выше у новой модификации, чем у ранее известной.

Таким образом, по мнению патентообладателя, хотя в описании к оспариваемому патенту биодоступность как таковая специально не исследовалась, для квалифицированного специалиста в данной области техники связь между уменьшенным временем попадания в кровоток при пероральном приеме и биологической доступностью, то есть количеством лекарственного вещества, достигающего до места его действия в организме человека и животных (иными словами, способности усваиваться), будет очевидна.

В отношении соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» способа по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента в отзыве отмечено, что отличительные признаки оцениваются в сравнении с известными средствами того же назначения, при этом, что приведенные в возражении признаки из уровня техники не могут быть противопоставлены оспариваемому способу, поскольку они относятся к средствам разного назначения.

В корреспонденции от 09.11.2020 лицом, подавшим возражение, были представлены дополнительные пояснения на отзыв патентообладателя, суть доводов которых сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, даже в том случае, если будет признано обоснованным указание патентообладателя на то, что признак независимого пункта 3 формулы оспариваемого патента «обладающая свойствами протеинкиназы» является очевидной ошибкой и что в

действительности речь идет о свойствах «ингибитора протеинкиназы», вывод о несоответствии фармацевтической композиции по пункту 3 условию патентоспособности «промышленная применимость» останется неизменным по причине того, что какие-либо экспериментальные данные, а именно достаточное количество примеров, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют, что не может позволить распространить вывод о возможности реализации назначения на разные частные формы реализации признака, охватываемые понятием «обладающая свойствами ингибитора протеинкиназы», который, как было показано в возражении, охватывает огромное количество частных форм реализации.

Относительно возможности использования пересыщенного раствора в описании к оспариваемому патенту, ввиду указания его недостоверных данных, противоречащих общим сведениям (см. источники информации [3], [4]) о растворимости форм нилотиниба, отмечено, что в стандартном фармацевтическом производстве технологически не используют пересыщенные растворы, так как пересыщенный раствор - чрезвычайно термодинамически нестабильная система, его приготовление и поддержание - «особое» искусство. Обычно для получения пересыщенного раствора исходный раствор, который является насыщенным при более высокой температуре, потом аккуратно охлаждают. Таких стадий в примере оспариваемого патента нет.

По мнению лица, подавшего возражение, поскольку возможность реализации полиморфной модификацией известного соединения (нилотиниба) назначения, которое целиком и полностью определяется исключительно свойствами самой молекулы, для специалиста в данной области техники следует из уровня техники очевидным образом, заявленные изобретения не будут соответствовать условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении довода патентообладателя о проведении экспериментов по растворимости новой формы вещества нилотиниб в оспариваемом патенте при значениях pH 4.0, с точки зрения допустимого практического использования препарата, в пояснениях на отзыв отмечено, что среда пустого желудка имеет



высокую кислотность и рН находится в пределах от 1.2 до 2.0, в зависимости от типа пищи, после ее приема рН желудка повышается (кислотность снижается). При этом показатели рН желудка увеличиваются до 2.0- 3.0 и только при применении определенных высокобелковых диет у отдельных пациентов удается добиться показателей рН порядка 4-5.

К дополнениям лица, подавшего возражение, приложена инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения «Тасигна» и статья Frank P Dooks Effect of diet on gastric secretion» от 18.06.2018 (перевод представлен на заседании коллегии, состоявшемся 11.1.2020).

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

С учетом даты подачи заявки (28.11.2013), по которой выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по упомянутому патенту включает Кодекс, Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 29 октября 2008 № 327, зарегистрированного в Минюсте РФ 20 февраля 2009, рег. № 13413 (далее – Регламент ИЗ).

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

Согласно пункту 2 статьи 1375 Кодекса заявка на изобретение должна содержать: описание изобретения, раскрывающее его сущность с полнотой, достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники; формулу изобретения, ясно выражающую его сущность и полностью

основанную на его описании; чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения.

Согласно подпункту 1 пункта 10.8 Регламента формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны, предоставляемой патентом.

Согласно пункту 4 статьи 1350 Кодекса изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности или в социальной сфере.

В соответствии с подпунктом 2 пункта 24.5.1 Регламента при установлении возможности использования изобретения в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности, проверяется, указано ли назначение изобретения в описании, содержащемся в заявке на дату подачи (если на эту дату заявка содержала формулу изобретения - то в описании или формуле изобретения).

Кроме того, проверяется, приведены ли в указанных документах, содержащихся в заявке на дату подачи, средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в указанных документах допустимо, чтобы упомянутые средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления изобретения по любому из пунктов формулы, действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

Если о возможности осуществления изобретения и реализации им указанного назначения могут свидетельствовать лишь экспериментальные данные, проверяется наличие в описании изобретения примеров его осуществления с приведением соответствующих данных, а также устанавливается, являются ли приведенные примеры достаточными, чтобы

вывод о соблюдении указанного требования распространялся на разные частные формы реализации признака, охватываемые понятием, приведенным заявителем в формуле изобретения.

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

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

Согласно подпункту 1 пункта 24.5.3. Регламента 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 3 пункта 24.5.3. Регламента проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 10.7.4.2 Регламента;

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

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

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

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

Согласно подпункту 7 пункта 24.5.3. Регламента 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 10.7.4.2. Регламента в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения.

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

Группа изобретений относится к наноразмерной слабо закристаллизованной модификации 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамида (нилотиниб) гидрохлорида моногидрата, охарактеризованной в независимом пункте 1 формулы набором межплоскостных расстояний ( $d$ , Å) и соответствующих им интенсивностей (Iот., %), а также тремя эндотермическими эффектами, равными  $(97,3 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(92,6 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(54,5 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(173,7 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(215,6 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(273,4 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ , размером частиц менее 150 нм, их удельной поверхностью более  $30 \text{ м}^2/\text{г}$  и плотностью порошка в свободной засыпке менее  $0,024 \text{ г}/\text{см}^3$  (независимый пункт 1), способу ее получения (независимый пункт 2) и фармацевтической композиции, обладающей свойствами протеинкиназы, пригодной для использования в качестве противолейкозного цитостатического препарата для терапии онкологических заболеваний, содержащей терапевтически эффективное количество nilotiniba гидрохлорида моногидрата в виде наноразмерной слабо закристаллизованной модификации (независимый пункт 3).

Анализ доводов возражения, касающихся несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость», показал следующее.

Первоначальные материалы заявки (в том числе, формула группы изобретений) содержали сведения (признак в формуле) о том, что заявленная модификация нилотиниба и композиция на его основе по независимому пункту 3 формулы обладают активностью ингибитора протеинкиназы. При проведении экспертизы по существу в ответе на запрос от 25.08.2014 притязания заявителя (описание к изобретению и формула) в отношении данного признака не менялись. При этом в протоколе экспертного совещания от 10.12.2014 экспертизой было предложено изменение формулировки данного признака с «обладающая активностью ингибитора протеинкиназы» на «обладающая свойствами протеинкиназы». Заявитель согласился с данным изменением и представил соответственно уточненную формулу изобретения (изменений в описании не произошло).

Данное изменение признака в формуле меняет вид действия нилотиниба на противоположное и неприсущее ему свойство (реализация иного назначения) и не основано на описании к оспариваемому патенту.

Так, в описании к оспариваемому патенту указано исключительно только на то, что свойства слабо закристаллизованной наноразмерной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата проявляются только в качестве ингибитора протеинкиназы и приведены ссылки на уровень техники, из которого известно, что соединение нилотиниб и его соли, в том числе, в виде иных кристаллических модификаций, обладают свойствами ингибитора протеинкиназы, а не свойствами какой-либо конкретной протеинкиназы из ряда известных киназ.

Таким образом, в оспариваемом патенте имеет место несоответствие описания и признака в формуле изобретения. Данное обстоятельство может быть расценено как техническая ошибка. В соответствии с первоначальными притязаниями и описанием к оспариваемому патенту, на самом деле, речь идет о

свойствах слабо закристаллизованной наноразмерной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата в качестве ингибитора протеинкиназы.

В отношении довода возражения о том, что в описании представлен «ложный умозрительный пример 1», по которому невозможно получить модификацию нилотиниба поскольку согласно сведениям из уровня техники максимальная растворимость исходного компонента при 25°C, составляет 35 мг на 100 мл воды, а в примере указано на растворение в тех же условиях 42 мг (большого количества), что по мнению лица, подавшего возражение, неосуществимо, следует отметить, что в примере 1 температура 25°C является условием не для растворения, а для осуществления иного действия, в котором полученный «водный раствор....при 25°C наливают в нержавеющей поддон...».

Таким образом, вышеизложенный довод возражения некорректен. В возражении не представлены доводы, позволяющие признать, что в оспариваемом патенте не раскрыт нилотиниб гидрохлорид моногидрат.

Так, в частности, в описании к оспариваемому патенту представлены спектры ЯМР<sup>13</sup> С(1) и ЯМР<sup>1</sup>Н(2) (см. рис.2), термограмма (рис. 6), микрофотография, полученная с помощью сканирующей электронной микроскопии (рис.7) и с помощью просвечивающей электронной микроскопии (рис.8).

Кроме того, для идентификации полученного вещества был проведен комплекс физико-химических методов анализа.

Так, представлены результаты ядерного магнитного резонанса (ЯМР - спектроскопия), результаты определения количества воды методом Карла Фишера и высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), с помощью которых была установлена химическая формула наноразмерной слабо закристаллизованной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата. Определение химических сдвигов полученного вещества было проведено в их насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMSO-D6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения VXR-400 фирмы "VARIAN" (США).

Результаты определения количества воды методом К. Фишера в полученном веществе на установке "Mettler Toledo C 20 coulometric KF titrator" показали, что в полученной наноразмерной слабо закристаллизованной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата содержится  $(4,2 \pm 0,2)$  масс. %  $H_2O$ . Это значение отвечает наличию одной молекулы воды в химической формуле исследуемого вещества.

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту представлены сведения о хроматографической подвижности, которую определяли методом ВЭЖХ на хроматографе Agilent Tech 1200 с колонкой длиной 150 мм, диаметром 4,5 мм, сорбентом Pronto SIL-120-5-C18 с одновременным детектированием при длинах волн 210,8 и 267,4 нм. В качестве элюента использовали смесь (40%-50%) ацетонитрил - буферный раствор с  $pH=3$  при  $42^\circ C$  и скорости 1 мл/мин. Объем испытуемой пробы составил 2 мкл с концентрацией 1,0 мг/мл.

Для подтверждения того, что полученное вещество является новой наноразмерной слабо закристаллизованной модификацией 4-метил-N-[3-(4-метилимидазол-1-ил)-5-(трифторметил)фенил]-3-[(4-пиридин-3-илпиримидин-2-ил)амино]бензамидом гидрохлоридом моногидратом в описании к оспариваемому патенту указано, что проведены рентгенофазовый анализ (РФА), термоаналитические исследования, определение размера частиц методами сканирующей и просвечивающей микроскопии, определение удельной поверхности и насыпной массы в свободной засыпке (плотность порошка).

Таким образом, в описании к оспариваемому патенту раскрыты средства и методы для осуществления группы изобретений по оспариваемому патенту.

В отношении реализации указанного назначения следует отметить, что не выявлено препятствий для осуществления группы изобретений, а именно, в качестве ингибитора протеинкиназ.

Так, можно согласиться с мнением, изложенным в возражении о том, что в из уровня техники известно, что нилотиниб представляет собой пероральный препарат, более мощный по действию, чем иматиниб, в качестве ингибитора Vcr-Abl (см. статью [2]) и является высокоэффективным и селективным

ингибитором тирозинкиназы, применяемым для лечения пациентов, находящихся в хронической и ускоренной фазах хронической миелоидной лейкемии (см. патентный документ [1], статью [5]).

Данная информация отражена в описании к оспариваемому патенту (см. с.1 описания, источники информации), где указано, что известно множество источников информации, в которых отражены упомянутые свойства нилотиниба.

Целесообразно отметить, что сведения, раскрытые в патентном документе [7], раскрывающие информацию о том, что при растворении кристаллические формы утрачивают свою структуру, не противоречат тому, что какая-либо форма нилотиниба, в частности, слабо закристаллизованная наноразмерная форма нилотиниба может быть использована, например, в фармацевтической композиции. Напротив, данные сведения только подтверждают общеизвестный факт, что лечение каких-либо заболеваний, в данном случае, онкологических заболеваний, осуществляется не за счет какой-либо кристаллической формы активного вещества, а за счет свойств самого активного соединения.

В отношении довода возражения, касающегося отсутствия в описании достоверных примеров, касающихся повышения растворимости нилотиниба гидрохлорида моногидрата в виде его слабо закристаллизованной наноразмерной формы по оспариваемому патенту, целесообразно отметить, что повышение растворимости является техническим результатом (см. реферат) на достижение которого направлена группа изобретений по оспариваемому патенту.

Согласно вышеуказанной правовой базе, анализ достижения технического результата при оценке соответствия изобретения условию патентоспособности «промышленная применимость» не предусмотрен (см. подпункт (2) пункта 24.5.1 Регламента).

Таким образом, можно констатировать, что группа изобретений по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».



Анализ доводов возражения, касающихся несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень», с учетом материалов заявки показал следующее.

В возражении сделан вывод о том, что оспариваемая группа изобретений не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», т.к. явным образом следует из уровня техники.

В этой связи необходимо отметить следующее.

В отношении несоответствия изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» в возражении отмечено, что оно явным образом следует из уровня техники, т.к. создано путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники и/или общих знаний специалиста.

Нилотиниб и его целевое применение в фармацевтике известны, например, из патентного документа [1] и статьи [2].

В патентном документе [1] раскрыто, что соединение нилотиниб (независимо от его кристаллического состояния) описывается формулой (I) и может находиться как в виде свободного основания, так и в виде его соли. Синтез нилотиниба раскрыт в примере 92.

Также в патентном документе [1] раскрыто, что соединение формулы I, в частности, нилотиниб, как в виде основания, так и в виде его соли обладает свойствами ингибитора протеинкиназы и может найти свое применение для лечения опухолевых заболеваний, в частности лейкемии.

Статья [2] описывает разработку и целевое применение нилотиниба при хроническом миелолейкозе в качестве ингибитора Vcr-Abl.

Источники информации [1] и [2] относятся к общему уровню техники, описывают вещество нилотиниб, его соли, его биологические и фармакологические свойства и не раскрывают полиморфизм молекулы нилотиниба и какие-либо его кристаллические модификации.

Можно согласиться с мнением, изложенным в возражении, что наиболее близким аналогом к слабо закристаллизованной наноразмерной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту является форма С или форма В нилотиниба гидрохлорида моногидрата, раскрытая в патентном документе [3].

При этом следует отметить, что в патентном документе [3] раскрыто, что нилотиниб и его соли могут существовать в виде кристаллических форм, в частности, в виде нилотиниба гидрохлорида в форме А', форме В, форме S<sub>в</sub>, форме С и др. При этом также как формы С и В, форма А' является моногидратом.

Все формы, известные из патентного документа [3] (см. примеры), получают путем кристаллизации из различных растворителей, предпочтительно из их смесей (метанол, этанол, пропанол, этилацетат, ацетон, тетрагидрофуран и ацетонитрил), исходных кристаллических форм, а также аморфной формы нилотиниба.

Полученные формы нилотиниба, согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [3], различаются по термодинамической стабильности, физическим параметрам, структуре (определенной с помощью рентгенографии) и по методикам получения.

Для полученных форм также определяли химические, физико-химические и морфологические характеристики, в частности, приближенную растворимость, характеристическую скорость растворения, стабильность при хранении и др.

Целесообразно отметить, что исследования на выявление биологической активности на адекватных моделях, а также исследования на живом организме в патентном документе [3] не описаны. При том, в патентном документе [3] раскрыто, что кристаллические формы нилотиниба применимы в способе лечения заболевания, которое реагирует на ингибирование активности протеинкиназы.

Наноразмерная слабо закристаллизованная модификация по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента отличается от

известных из патентного документа [3] моногидратных форм гидрохлорида нилотиниба признаками, которые условно можно разделить на три вида, а именно:

1) набор межплоскостных расстояний и соответствующих им интенсивностей;

2) эндотермические эффекты, равные  $(97,3 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(92,6 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(54,5 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(173,7 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ,  $(215,6 \pm 0,4)$  Дж/г при температуре  $(273,4 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ ;

3) размер частиц менее 150 нм, их удельная поверхность более  $30 \text{ м}^2/\text{г}$  и плотностью порошка в свободной засыпке менее  $0,024 \text{ г}/\text{см}^3$ .

Следует отметить, что в возражении не приведена оценка группы признаков 1). Выбор форм С или В в качестве наиболее близких аналогов к форме нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту обусловлен тем, что они также являются гидрохлоридом моногидратом.

При этом целесообразно отметить, что действительно из уровня техники, в частности, из патентного документа [3] известно несколько упомянутых выше кристаллических модификаций, которые отличаются друг от друга картиной порошковой рентгенограммы (см. фигуры). При известности в уровне техники возможности получения кристаллических модификаций конкретного химического соединения, специалист может получить и другие модификации. Оценка такой возможности будет дана далее в настоящем заключении при анализе соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» способа получения по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента.

Доводов в отношении группы признаков 2) в материалах возражения не представлено. Кроме того, в возражении не приведены источники информации, из которых известны признаки 2) или в которых могла бы быть раскрыта причинно-следственная связь или ее отсутствие между упомянутыми признаками и свойствами полиморфных форм нилотиниба гидрохлорида моногидрата.

Анализ источников информации [1]-[11] показал, что в них не содержатся сведения о взаимосвязи структура/свойства нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту в отношении выявленных эндотермических эффектов.

Что касается группы признаков 3), то следует отметить, что, как изложено в возражении, из патентного документа [10] известно, что адсорбент для перорального введения для адсорбции токсинов, содержащий сферический активированный уголь с модифицированной поверхностью, характеризуется тем, что в нем средний размер частиц составляет от 50 до 200 мкм, удельная площадь поверхности составляет 700 м<sup>2</sup>/г или более и объемная плотность составляет менее чем 0,54 г/мл.

Очевидно, что признаки, характеризующие размер частиц адсорбента, технически не пересекаются с признаками, характеризующими частицы формы нилотиниба по оспариваемому патенту, у которых, как отмечено выше, размер частиц менее 150 нм, их удельная поверхность более 30 м<sup>2</sup>/г и плотность порошка в свободной засыпке менее 0,024 г/см<sup>3</sup>.

Так, достаточно отметить, что общеизвестно, что 150 нм=0,15 мкм, и соответственно, размер менее 150 нм никак не пересекается с размером от 50 до 200 мкм.

Кроме того, целесообразно отметить, что патентный документ [9], указанный в возражении в качестве источника информации, содержащего сведения о том, что измельчение вещества до наноразмеров может положительно повлиять на его растворимость, биологическую активность и биологическую доступность, на самом деле такой информации не содержит.

Так, патентный документ [9] раскрывающий полиморф рилпивирин, применимый для лечения инфекции ВИЧ содержит сведения о том, что фармакокинетический профиль лекарственного средства влияет на биодоступность вещества и, соответственно, влияет на дозировку вещества. В случае рилпивирин, о котором известно, что он имеет относительно низкую растворимость в воде, именно полиморфная форма позволила получить

увеличенную собственную скорость растворения с увеличением биологической доступности (см.с.4-6). При этом микро- и нано- частицы, в виде которых может быть получен полиморф рилпивирин, функционируют как препараты депо при лечении и предотвращении передачи инфекции ВИЧ (с.9).

В отношении представленных в возражении источников информации [4]-[7], [11] необходимо отметить следующее.

Сведения, содержащиеся в патентном документе [4], повторяют сведения, раскрытые в патентном документе [3], и относятся к тем же самым кристаллическим формам, в том числе, формам гидрохлорида моногидрата нилотиниба. Патентный документ [4] отличается от патентного документа [3] только объектами в формуле изобретения.

Ни один из патентных документов [3] и [4] не содержит каких-либо сведений об исследованиях кристаллических форм нилотиниба на вид проявляемой активности, однако раскрывают, что кристаллические формы нилотиниба эффективны в отношении ингибирования протеинкиназ и могут применяться для лечения онкологических заболеваний.

Статья [5] описывает доклиническую фармакокинетику и практическое применение нилотиниба вне зависимости от его кристаллического или аморфного состояния для клинических прогнозов оральной абсорбции и системной доступности. В статье [5], также как и в статье [2], раскрыто, что нилотиниб является высокоспецифичным ингибитором Vsg-Alb-тирозинкиназы, что обеспечивает его эффективность в лечении хронического миелогенного лейкоза.

Сведения о свойствах протеинкиназ, содержащиеся в статье [6], подтверждают, что ряд протеинкиназ, например, некоторые тирозинкиназы способствуют развитию злокачественных образований, и их необходимо ингибировать в целях лечения (например, раскрыто, что Alb-киназа - онкогенный продукт вируса мышиноного лейкоза Абельсона, с.43-44).

Вместе с тем, следует отметить, что сведения, содержащиеся в патентном документе [7], раскрывающие информацию о том, что при растворении

кристаллические формы утрачивают свою структуру, подтверждают, что какая-либо полиморфная форма нилотиниба, может быть использована, например, в фармацевтической композиции по известному, присущему самому активному соединению назначению.

В соответствии с изложенным, можно сделать вывод, аналогичный тому, что сделан выше, в отношении соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость», о том, что сведения из уровня техники, в частности сведения из источников информации [3]-[7], только подтверждают возможность использования кристаллических форм нилотиниба, в частности наноразмерной, слабо закристаллизованной модификации гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту, для лечения онкологических заболеваний. В отсутствии сведений о связи структура/свойства полиморфа и ее влиянии на технический результат, сведения из источников информации [1]-[7] не могут оказать негативного влияния на оценку соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Таким образом, следует констатировать, что в возражении не приведены доводы и источники информации, из которых либо известны отличительные признаки изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента, либо известны сведения о взаимосвязи структура/свойства нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту в отношении выявленных отличительных признаков.

В отношении соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» фармацевтической композиции по независимому пункту 3 формулы оспариваемого патента целесообразно отметить, что она основана на наноразмерной слабо закристаллизованной модификации гидрохлорида моногидрата по независимому пункту 1 формулы, анализ, в отношении которого, приведен выше в настоящем заключении.

В соответствии с изложенным следует констатировать, что возражение не содержит доводов, позволяющих признать объекты по независимым пунктам 1 и 3 формулы оспариваемого патента несоответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении доводов о несоответствии условию патентоспособности «изобретательский уровень» способа по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента, необходимо отметить следующее.

Способ получения наноразмерной слабо закристаллизованной модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента характеризуется приготовлением раствора и его сушкой, при этом готовят водный раствор при 25-100°C, который замораживают при скорости замораживания не ниже 60 град/мин с последующим удалением растворителя сублимационной сушкой в течении 22-27 часов.

Технический результат для способа получения новой модификации нилотиниба гидрохлорида моногидрата по оспариваемому патенту не определен.

Сложно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что наиболее близким аналогом по отношению к способу по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента является способ получения формы С нилотиниба гидрохлорида моногидрата, раскрытый в примере 21 описания к патентному документу [3]. Способ по оспариваемому патенту и способ, раскрытый в патентном документе [3], характеризуются различными технологическими этапами и принципиально отличаются друг от друга.

Способ по оспариваемому патенту представляет собой процесс перекристаллизации одной формы в другую с использованием в качестве растворителя воды, последующим замораживанием с определенным шагом понижения скорости и последующей длительной сублимационной сушкой.

В способе, раскрытом в примере 21 патентного документа [3], в качестве исходного вещества используют аморфный гидрохлорид нилотиниба,

предварительно суспендируют его в растворе метанол-вода, затем нагревают по определенной методике, после чего быстро охлаждают и только после этого этапа вносят затравку в виде кристаллов. Затем процесс продолжают, проводя поэтапное охлаждение при разных температурах, фильтруют в вакууме, промывают смесью растворителя метанол/вода и только после данного этапа проводят сушку в вакууме.

Поэтому нельзя согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что отличительными признаками способа по оспариваемому патенту являются только вид растворителя, скорость замораживания и время сушки.

При этом следует отметить, что в данном случае нецелесообразно выявлять отличительные признаки, поскольку в возражении указано на то, что по сути любые отличительные признаки, в случае получения новой модификации известного вещества (например из патентного документа [1]), при условии известности из уровня техники возможности получения таких модификаций (например, из патентного документа [3]), являются подбором параметров, который специалист может осуществить с учетом общих знаний (например, см. энциклопедию [8]). При этом энциклопедия [8] раскрывает сведения о том, что выбор растворителя и технологические параметры процесса кристаллизации как неорганических, так и органических соединений в первую очередь зависит от природы растворенного вещества. В связи с чем, можно сделать вывод, что универсальной методики подбора параметров процесса кристаллизации быть не может. Подбор параметров может быть произведен только после тщательного изучения соответствующих сведений, раскрытых в уровне техники. Такой анализ в возражении не приведен.

В соответствии с изложенным, необходимо констатировать, что в возражении не приведены доводы, которые бы позволили признать способ по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента не соответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным, следует констатировать, что в возражении не представлены доводы, позволяющие



сделать вывод о том, что оспариваемая группа изобретений, согласно п.2 статьи 1350 Кодекса, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», так как явным образом следует из уровня техники.

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

**отказать в удовлетворении возражения, поступившего 17.01.2020, патент Российской Федерации на изобретение № 2551359 оставить в силе**