

**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 «Р-Фарм» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 29.12.2018, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2567537, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2567537 на группу изобретений «Кристаллическая безводная дельта-модификации N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид, способ ее получения и фармацевтическая композиция на ее основе» (далее – оспариваемый патент) выдан по заявке № 2014116196/04 с приоритетом от 23.04.2014, на имя Михайлова Олега Ростиславовича.

В настоящее время, согласно договору № РД0249583 от 18.04.2018 (см. Бюл. № 11) об отчуждении исключительного права, патентообладателем является Общество с ограниченной ответственностью «Натива» (далее – патентообладатель).

Оспариваемый патент действует со следующей формулой:

«1. Кристаллическая безводная  $\delta$ -модификация N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамида, характеризующаяся следующим набором межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %): 9,637 - 69,1%; 7,928 - 29,2%; 6,415 - 100%; 5,819 - 39,4%; 5,529 - 3,0%; 4,941 - 27,2%; 4,887 - 5,6%; 4,549 - 72,6%; 4,092 - 3,8%; 4,037 - 3,2%; 3,847 - 35,0%; 3,782 - 5,8%; 3,751 - 5,2%; 3,642 - 3,9%; 3,607 - 2,7%; 3,442 - 16,6%; 3,383 - 3,0%; 3,183 - 27,4%; 3,122 - 21,7%; 3,099 - 5,6%; 2,958 - 6,9%; 2,905 - 3,4%; 2,763 - 7,5%; 2,757 - 7,8%; 2,694 - 9,2%; 2,551 - 12,6%; 2,516 - 2,6%; 2,463 - 3,9%; 2,292 - 3,9%; 2,270 - 5,0%; 2,137 - 4,0%; 2,112 - 3,5%; 2,024 - 3,7%; 1,906 - 3,4%; 1,867 - 3,0%; 1,780 - 6,0%.

2. Способ получения кристаллической безводной  $\delta$ -модификации N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамида по п. 1, характеризующийся тем, что растворяют N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид в органическом растворителе, выделяют кристаллиты из раствора методом замены растворителя или охлаждением с последующим фильтрованием, промыванием, замораживают кристаллиты и подвергают сублимационной сушке в течение 22-27 часов при конечной температуре на продукте не менее 25°C.

3. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что для промывания используют дистиллированную воду.

4. Способ по п. 2 или 3, характеризующийся тем, что конечная температура при сублимационной сушке на продукте составляет 25°C - 60°C.

5. Применение кристаллической безводной  $\delta$ -модификации N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамида по п. 1, обладающей ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназ, для приготовления фармацевтической композиции для лечения иммунологических и онкологических заболеваний».

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:

- патент РФ № 2260592, дата публикации 10.01.2003 (далее – [1]);
- патент РФ № 2328039, дата публикации 20.02.2010 (далее – [2]);
- статья Louis J. Lombardo et al., «Discovery of 2V-(2-Chloro-6-methyl-phenyl)-2-(6-(4-(2-hydroxyethyl)-piperazin-1-yl)-2-methylpyrimidin-4-ylamino)thiazole-5-carboxamide (BMS-354825), a Dual Src/Abl Kinase Inhibitor with Potent Antitumor Activity in Preclinical Assays», J. Med. Chem. 2004, 47, p.p.6658-6661 (далее – [3]);
- Краткая химическая энциклопедия под ред. Кнунянц И.Л., Государственное научное издательство «Советская энциклопедия», том 2, с.834-835, 838-839 (далее – [4]);
- отчет ведущего научного сотрудника лаборатории рентгеноструктурных исследований ИНЭОС РАН, доктора химических наук, профессора РАН Корлюкова А.А. «Исследование образцов таблеток «Дазатиниб-натив» и «Спрайсел» методом рентгеновской порошковой дифрактометрии» (далее - [5]).

Суть представленных в возражении доводов сводится к следующему.

В возражении отмечено, что соединение N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид, являющееся исходным соединением для получения любых его кристаллических модификаций, имеет Международное непатентованное наименование дазатиниб (далее - дазатиниб).

В отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» в возражении отмечено следующее.

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что в описании к оспариваемому патенту приведено как назначение группы изобретений – «для использования в фармацевтической промышленности и медицине в качестве ингибитора тирозинкиназ для лечения иммунологических и онкологических заболеваний», так и средства и методы для осуществления группы изобретений. Однако фактически отсутствуют достоверные примеры, подтверждающие реализацию назначения. В возражении отмечено, что единственный пример, который имеет какое либо отношение к биологическим испытаниям, относится не к исследованию биологической активности, что необходимо для подтверждения указанного назначения, а к исследованию биологической доступности.

Кроме того, в возражении отмечено, что для оценки биологической активности необходимо проведение целого ряда тестов, которые включают растворение кристаллической формы, что в результате позволило бы оценить биологическую активность самого соединения, но никак не его кристаллической формы, лежащей в основе всей группы изобретений по оспариваемому патенту.

В отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» в возражении отмечено следующее.

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что дазатиниб известен из патента [1] (соединение 455). При этом из патента [1] известна структура дазатиниба,

метод его синтеза, фармакокинетические свойства, биологическая активность и биологическое применение. В возражении также раскрыто, что из патента [2] известна конкретная безводная кристаллическая модификация дазатиниба. Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что в патенте [2] описан способ получения кристаллической формы дазатиниба, описаны свойства ее кристаллической решетки, также приведены ее физико-химические свойства. При этом в патенте [2] раскрыто применение кристаллической формы дазатиниба для лечения различных видов онкологических заболеваний в фармацевтически эффективном количестве в составе композиции для внутривенного введения.

Также лицо, подавшее возражение, отмечает, что в статье [3] подробно расписаны свойства дазатиниба как фармацевтически активного вещества, включая его фармакокинетическое исследование.

В возражении сделан вывод о том, что оспариваемая группа изобретений не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень». При этом, по мнению лица, подавшего возражение, кристаллическая форма по оспариваемому патенту является селективным изобретением по отношению к известному уровню техники, поскольку не демонстрирует наличия каких-либо новых в качественном или количественном отношении свойств у новой кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба.

Кроме того, в возражении отмечается, что техническим результатом группы изобретений по оспариваемому патенту является - новая, не известная ранее, кристаллическая  $\delta$ -модификация дазатиниба, которая отличается повышенной биологической активностью в составе фармацевтической композиции по сравнению с действием исходной известной кристаллической безводной модификацией дазатиниба («без названия»).

При этом, в возражении подчеркнуто, что каких-либо примеров, подтверждающих повышенную биологическую активность предложенной новой, не известной ранее, кристаллической безводной  $\delta$ -модификация

дазатиниба не приведено, т.е. «технический результат является заявленным, но не подтвержденным».

Относительно способа получения кристаллической  $\delta$ -модификация дазатиниба, описанного в независимом пункте 2 формулы оспариваемого патента лицо, подавшее возражение обращает внимание, что сам по себе способ по пункту 1 формулы оспариваемого патента представляет собой стандартные действия по получению кристаллической формы твердого вещества из раствора. В виду известности вещества дазатиниб из патента [1] и путем подбора условий и приемов перекристаллизации, известных ранее из патента [2], осуществление изобретения по пункту 2 формулы оспариваемого патента, по мнению лица, подавшего возражение, совершенно очевидно. При этом технический результат для способа по пункту 2 формулы в описании оспариваемого патента не определен. Признаки зависимых от пункта 2 пунктов 3-4 формулы явным образом следуют из решений, известных из источников [1], [2] и [4].

Независимый пункт 5 формулы оспариваемого патента, относящийся к применению безводной кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба, в виду отсутствия примеров свидетельствующих о достижении какого либо технического результата, по мнению лица, подавшего возражение, очевиден в свете решений, известных из источников [1] и/или [2] и/или [3].

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

От патентообладателя на заседании коллегии 01.03.2019 был представлен отзыв по мотивам возражения.

К отзыву приложены копии следующих материалов:

- аналитический паспорт на дазатиниб безводный производства Afine Chemicals (Китай) с переводом на русский язык (далее – [6]);
- инструкция по медицинскому применению препарата «Дазатиниб-Натив» с регистрационным номером ЛП-004202 (далее – [7]).

В отзыве патентообладатель выразил согласие с лицом, подавшим возражение, с тем, что в материалах оспариваемого патента указано назначение группы изобретений, а также средства и методы для осуществления группы изобретений. Что касается реализации назначения, то в отзыве патентообладателем отмечено, что в формуле группы изобретений по оспариваемому патенту охраняется новая кристаллическая безводная модификация для уже известного вещества дазатиниба с известным назначением (ингибитор тирозинкиназ), имеющим широкое коммерческое использование. При этом заявленное назначение новой кристаллической формы по оспариваемому патенту совпадает с назначением для известного вещества. Идентичность молекулярной структуры заявленной кристаллической формы известному веществу доказана спектрально и соответствующие данные представлены в описании к оспариваемому патенту.

В отзыве патентообладатель подчеркивает, что только в случае получения нового соединения, с отличной от исходной субстанции дазатиниба химической формулой, нужно было бы доказывать применимость этого соединения в качестве ингибитора тирозинкиназ для лечения иммунологических и онкологических заболеваний (из-за различий в молекулярных структурах соединений).

Таким образом, по мнению патентообладателя не требуются экспериментальные данные, связанные со специфической фармакологической активностью новых кристаллических модификаций в качестве ингибитора тирозинкиназ для лечения иммунологических и онкологических заболеваний вследствие того, что конкретной фармакологической активностью обладает сама молекула с определённой химической структурной формулой.

В подтверждение своих доводов о соответствии группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» патентообладатель приводит аналитический паспорт [6], иллюстрирующий физико-химические свойства исходной субстанции, представляющей собой безводную кристаллическую модификацию дазатиниба

и инструкцию по медицинскому применению препарата «Дазатиниб-Натив», регистрационный № ЛП-004202 [7].

Патентообладатель в своем отзыве выразил несогласие с доводом возражения о том, что изобретение является селективным, по отношению к известному уровню техники. Так патентообладатель отмечает, что селективное изобретение относится к химическому соединению, которое не описано как специально полученное и исследованное. При этом кристаллическая модификация по оспариваемому патенту относится к кристаллической безводной модификации соединения дазатиниб, которое давно было получено и исследовано.

Относительно довода возражения о том, что группа изобретений по оспариваемому патенту для специалиста явным образом следует из уровня техники патентообладатель сообщает, что характеристика новой безводной кристаллической модификации дазатиниба, выраженная в виде набора межплоскостных расстояний и соответствующих им интенсивностей, в известном уровне техники не выявлена.

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

С учетом даты подачи заявки (23.04.2014), по которой выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по упомянутому патенту включает Кодекс, Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 29 октября 2008 № 327, зарегистрированного в Минюсте РФ 20 февраля 2009, рег. № 13413 (далее – Регламент).

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

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

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 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 и чертежах, 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.

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 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.

Не могут быть признаны соответствующими изобретательскому уровню также изобретения, основанные на изменении количественного признака (признаков), представлении таких признаков во взаимосвязи, либо изменении ее вида, если известен факт влияния каждого из них на технический результат и новые значения этих признаков или их взаимосвязь могли быть получены исходя из известных зависимостей, закономерностей.

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

Согласно подпункту 4 пункта 24.5.3. Регламента условию изобретательского уровня соответствуют, в частности, химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное и исследованное, и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

Согласно пункту 4.9 Правил ППС при рассмотрении возражения коллегия палаты по патентным спорам вправе предложить лицу, подавшему заявку на выдачу патента на изобретение, внести изменения в формулу изобретения, если эти изменения устраняют причины, послужившие единственным основанием для вывода о несоответствии рассматриваемого объекта условиям патентоспособности.

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

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

Группа изобретений по оспариваемому патенту относится к следующим объектам:

- вещество (кристаллическая безводная  $\delta$ -модификация N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид), имеющее международное

непатентованное наименование дазатиниб, которое охарактеризовано набором межплоскостных расстояний ( $d$ , Å) и соответствующих им интенсивностей (Iотн., %) (независимый пункт 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту);

- способ получения вещества, охарактеризованного в независимом пункте 1 формулы изобретения (независимый пункт 2 и зависимые пункт 3 и 4 формулы изобретения по оспариваемому патенту);

- применение вещества, охарактеризованного в независимом пункте 1 формулы изобретения обладающего ингибирующей активностью в отношении тирозинкиназ, для приготовления фармацевтической композиции для лечения иммунологических и онкологических заболеваний - независимый пункт 5 формулы изобретения.

Согласно описанию к оспариваемому патенту кристаллическая  $\delta$ -модификация дазатиниба может быть использована в фармацевтической промышленности и медицине в качестве противоопухолевого средства.

Таким образом, в описании, содержащемся на дату подачи заявки, по которой был выдан оспариваемый патент указаны назначения группы изобретений (подпункт 2 пункта 24.5.1 Регламента).

В описании к оспариваемому патенту, методами ядерного магнитного резонанса (ЯМР) подтверждена химическая структура полученного вещества. Так, в описании содержится рис. 2, на котором представлен ЯМР  $^1\text{H}$  спектр кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба. При этом в описании к оспариваемому патенту подчеркивается, что сравнение ЯМР  $^1\text{H}$  спектров известной кристаллической модификация дазатиниба («без названия»), которая служила в качестве исходной субстанции (производство «AFINE CHEMICALS LTD» Китай), с данными, приведенными на рис. 2 (кристаллической  $\delta$ -модификация дазатиниба), показывает, что ЯМР -  $^1\text{H}$  - спектры исходного и полученного вещества практически идентичны, т.е. полученное вещество является дазатинибом.

Кроме того, температуры плавления исходной известной кристаллической безводной модификации дазатиниба («без названия» производства «AFINE CHEMICALS LTD» Китай) (рис. 3) и полученной из него новой, не известной ранее, кристаллической безводной  $\delta$ -модификации дазатиниба (рис. 4) практически не различаются и равны  $288,4^{\circ}\text{C}$  и  $286,4^{\circ}\text{C}$ , соответственно.

На рис. 4 описания оспариваемого патента представлена термограмма новой кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба.

Действительно, кривые дифференциально-сканирующей калориметрии (ДСК) известной кристаллической модификации дазатиниба («без названия»), послужившей исходным веществом (производство «AFINE CHEMICALS LTD», Китай) и полученной из него кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба различаются. Данное обстоятельство, указывает на то что, получена новая кристаллическая форма, отличается от известной формы «без названия» и она может быть охарактеризована данными набора межплоскостных расстояний, рассчитанными на основе вышеупомянутой дифрактограммы полученного кристалла, которые представлены в формуле группы изобретений по оспариваемому патенту.

Кроме того, возможность получения кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба проиллюстрирована соответствующими примерами (см. примеры 1-2).

Таким образом, следует констатировать, что в описании оспариваемого патента приведены средства и методы для осуществления группы изобретений по оспариваемому патенту.

Возможность реализации указанного выше назначения подтверждается как признаками формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, так и сведениям, приведенными в описании к данному патенту.

Можно согласиться с мнением патентообладателя о том, что экспериментальные данные, связанные со специфической фармакологической активностью новых кристаллических модификаций в качестве ингибитора тирозинкиназ для лечения иммунологических и онкологических заболеваний не

требуются вследствие того, что конкретной фармакологической активностью обладает сама молекула с определённой химической структурной формулой.

Из сказанного выше следует, что в возражении не представлено доводов, позволяющих сделать вывод о несоответствии группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» (п. 4 статьи 1350 Кодекса).

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 (с.16 возражения). При этом, лицо, подавшее возражение, ошибочно относит изобретение по независимому пункту 1 формулы к «селективному». Действительно, в возражении обоснование несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» основано на сравнении объекта по независимому пункту 1 формулы с другими конкретными известными средствами (не с соединением, которое является частью группы известных химических соединений, описываемых общей структурной формулой, что требуется при установлении того, является ли заявленное решение селективным), т.е. доводы возражения по существу приведены исходя из того, что независимый пункт 1 формулы не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», так как явным образом следует из уровня техники ввиду известности других конкретных химических соединений (средств) того же назначения.

Соединение N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид (дазатиниб) известно из патента [1] (соединение № 455, табл.13). При этом в патенте [1] дазатиниб представлен без ограничения его какими-либо специфическими кристаллическими или аморфными формами. Синтез соединения №455 также полностью раскрыт в описании патента [1] (схема XII). Все соединения,

известные из патента [1], применимы для лечения иммунологических расстройств и онкологических заболеваний (см. реферат). Соединение № 455 согласно описанию патента [1] было идентифицировано как ингибитор Srs/Abl киназ с исключительной антипролиферативной активностью против клеточных линий солидных опухолей, демонстрируя полную регрессию опухолей и низкую токсичность (в исследовании *in vivo* на живом организме). Также определен профиль селективности дазатиниба (пример 581, табл.1). В фармакологическом исследовании на крысах соединение №455 было охарактеризовано как соединение с высоким объемом распределения и системным клиренсом около 40% печеночного кровотока. Пероральная биодоступность в этом исследовании составляла 27%. (пример 581).

Отличием изобретения по пункту 1 формулы группы изобретений по оспариваемому патенту по отношению к решению, известному из патента [1] является кристаллическая форма дазатиниба и параметры ее кристаллической решетки, что придает новизну кристаллической форме дазатиниба по оспариваемому патенту и не может быть присуща никакой иной кристаллической форме дазатиниба.

Однако, сами по себе кристаллические формы дазатиниба известны из технического решения по патенту [2]. Так, из решения, раскрытого в патенте [2], также известно соединение N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамид (дазатиниб) (с.4 – структурная формула и химическое название, далее по всему тексту соединение «IV»). При этом в патенте [2] раскрыты различные кристаллические модификации дазатиниба как в свободной форме (пример 11 «чистая форма N-6», пример 12 «чистая форма T1N1-7»), так и в форме моногидрата и сольватов (пример 8 - моногидрат соединения IV, пример 10 - этанольный сольват соединения IV, пример 9 - бутанольный сольват соединения IV). Соединение IV (дазатиниб) и его кристаллические формы согласно описанию патента [2] являются ингибиторами

Src/Abl киназ и применимы при лечении онкологических заболеваний и иммунологических нарушений (с.4, 41 описания).

Дазатиниб также известен из статьи [3] (таблица 1, соединение 13). Согласно исследованиям, раскрытым в статье [3], соединение 13 показало наилучший баланс антипролиферативной активности широкого спектра действия, поэтому было отобрано для исследований фармакокинетики и эффективности противоопухолевой активности в условиях живого организма (*in vivo*). По результатам данных исследований установлено, что соединение 13 перорально эффективно при хроническом миелогенном лейкозе и демонстрировало регрессию опухоли, благодаря чему исследования соединения 13 перешли на фазу клинических испытаний. Из статьи [3] также известен химический синтез дазатиниба. Кроме того, в статье [3] была получена трехмерная структура кристаллического комплекса соединения 13 и Abl-киназы для исследования специфических взаимодействий соединения 13 и киназ, благодаря чему выявлено, что именно эти специфические связывания ответственны за благоприятную активность соединения, на которую форма соединения не оказывает влияния.

Технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, однако раскрыто, что целью изобретения является получение «новой, не известной ранее, кристаллической безводной  $\delta$ -модификации N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамида (дазатиниба), разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции, обладающей активностью ингибитора тирозинкиназ для лечения иммунологических и онкологических заболеваний».

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

Так, на странице 8 описания оспариваемого патента приведен пример, в котором представлен биологический эксперимент на кроликах по

определению времени появления в крови кроликов тестируемых веществ, а именно, известной из уровня техники безводной кристаллической модификацию дазатиниба «без названия» и новой кристаллической  $\beta$ -модификации дазатиниба по оспариваемому патенту:

« ... Биологические эксперименты проводили на кроликах-самцах массой 2,0-2,5 кг. Для получения надежных результатов в параллельных сериях опытов использовали не менее 5-ти кроликов. Определение времени появления дазатиниба в крови проводили методом *in vivo* при пероральном введении композиции с последующим забором плазмы из ушной раковины. Во всех случаях количество вводимого в животное действующего вещества составляло 10,0 мг смеси (2,6 мг дазатиниба). Оказалось, что для композиции, содержащей новую, не известную ранее, кристаллическую безводную  $\delta$ -модификацию N-(2-хлор-6-метилфенил)-2-[[6-[4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинил]-2-метил-4-пиримидинил]амино]-5-тиазолкарбоксамида, время появления дазатинаба в крови кроликов равно  $16 \pm 3$  мин, а для известной композиции, содержащей в качестве действующего вещества исходную известную кристаллическую безводную модификацию дазатиниба («без названия»), -  $27 \pm 3$  мин....».

В соответствии с приведенным примером корректно говорить, что новая кристаллическая  $\delta$ -модификация дазатиниба могла бы продемонстрировать повышенную биологическую доступность, в случае проведения фармакокинетических исследований. Следует отметить, что в качестве технического результата в описании к оспариваемому патенту биологическая доступность не упоминается.

При этом, повышенная биологическая активность новой кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба, указанная в описании к оспариваемому патенту, экспериментально не исследовалась.

Следует отметить, что биологическую активность обуславливает растворенная форма дазатиниба, в которой любая твердая форма вещества, включая и кристаллическую, и аморфную исчезает, образуя водородные связи (статья [3]). 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. Данный вывод подтверждает и сам патентообладатель в своем отзыве.

При этом, биологическая активность дазатиниба, а именно пригодность его для лечения иммунологических и онкологических заболеваний, известна из уровня техники [1]-[3].

Относительно указания в отзыве патентообладателя того, что кристаллическая  $\delta$ -модификация отличается повышенной биологической доступностью по сравнению с известной формой «без названия», необходимо отметить следующее.

С учетом примера, установленная самим патентообладателем погрешность измерений « $\pm 3$  мин.» приводит к тому, что разница во времени попадания в плазму крови между показателями формы «без названия» и кристаллической  $\delta$ -формы в одном из вариантов может составлять  $(27-3)-(16+3)=5$  минут. При этом сведений о том, какая концентрация активного вещества достигается в крови, в описании к оспариваемому патенту не представлено, т.е. непосредственно исследования фармакокинетики не проводились. При этом, целесообразно отметить, что именно концентрация активного вещества в крови, а не сама по себе растворимость вещества обуславливает биологическую доступность.

Кроме того, важно отметить, что преимущество в 5 минут не является решающим для активного агента, предназначенного для лечения иммунологических и онкологических заболеваний, которые не являются острыми состояниями, а являются длительными хроническими заболеваниями.

В соответствии с изложенным, можно констатировать, что нет каких-либо неожиданных достижений этой новой кристаллической  $\delta$ -модификацией дазатиниба по оспариваемому патенту.

Для специалиста в данной области техники, очевидно, что новая кристаллическая  $\delta$ -модификация дазатиниба будет проявлять биологическую активность вещества, лежащего в ее основе и будет обладать свойствами, характерными для кристаллических тел.

Что касается независимого пункта 5 формулы оспариваемого патента, раскрывающего применение новой кристаллической  $\delta$  модификации дазатиниба для приготовления фармацевтической композиции для лечения иммунологических и онкологических заболеваний, целесообразно отметить, что применение дазатиниба и различных его модификаций для лечения иммунологических и онкологических заболеваний известно из уровня техники [1]-[3], а достижение упомянутого назначения для специалиста с очевидностью вытекает для любой новой кристаллической модификации дазатиниба, в том числе, и для новой кристаллической  $\delta$ -модификации по оспариваемому патенту как показано выше.

Способ получения новой кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента характеризуется следующими признаками «...растворяют дазатиниб в органическом растворителе, выделяют кристаллиты из раствора методом замены растворителя или охлаждением с последующим фильтрованием, промыванием, замораживают кристаллиты и подвергают сублимационной сушке в течение 22-27 часов при конечной температуре на продукте не менее 25°C».

В патенте [2] описано получение многочисленных кристаллических модификаций дазатиниба, в том числе безводных форм, путем растворения исходного дазатиниба в растворителе, представляющем собой этиловый или любой другой подходящий спирт (органический растворитель), последующего добавления воды в раствор этанола (выделение кристаллитов из раствора методом замены растворителя), последующего проведения процессов охлаждения, фильтрования, промывания и осуществление сушки в вакууме

(сублимационная сушка), при которой содержание воды контролируют по методу Фишера до нужного показателя.

Отличительными признаками способа по оспариваемому патенту по отношению к способу, раскрытому в патенте [2], являются «сублимационная сушка в течение 22-27 часов при конечной температуре на продукте не менее 25°C».

Между тем, следует отметить, что упомянутые отличительные признаки относятся к подбору оптимальных параметров, при этом возможность подбора и варьирования параметров способа кристаллизации (технологические методы) известна из статьи [4]. Кроме того, контролирование содержания воды, а именно с этой целью проводят сушку, можно осуществлять без дополнительного экспериментирования по методу Фишера, как раскрыто в патенте [2].

Зависимый от пункта 2 пункт 3 формулы характеризуется тем, что для промывания используют дистиллированную воду. Промывание дистиллированной водой в процессе кристаллизации известно из источников [2] и [4].

Зависимый от пункта 2 пункт 4 формулы характеризуется тем, что конечная температура при сублимационной сушке на продукте составляет 25°C - 60°C. Сублимационная сушка (сушка в вакууме) при данных температурах известна из патента [2].

Технический результат для способа получения новой кристаллической  $\delta$ -модификации дазатиниба по оспариваемому патенту не определен.

В связи с известностью из уровня техники признаков зависимых пунктов коллегия не сочла целесообразным предложить патентообладателю воспользоваться нормой, предусмотренной п.4.9 Правил ППС, и скорректировать формулу изобретения по оспариваемому патенту.

Что касается представленного в возражении отчета [5], то он не является общедоступным источником информации, не входит в уровень

техники и не может привлекаться для целей оценки патентоспособности оспариваемой группы изобретений.

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным, в возражении 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:

**удовлетворить возражение, поступившее 29.12.2018, патент Российской Федерации на изобретение № 2567537 признать недействительным полностью.**