

**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 Байер ХелсКеа эЛЛСи (США) (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 03.02.2020, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2568638, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2568638 на группу изобретений «Кристаллическая  $\beta$ -модификации 4-[4-( $\{$  [4-хлоро-3-(трифторометил) фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамида п-толуолсульфоната, способ ее получения и фармацевтическая композиция на ее основе» (далее – оспариваемый патент) выдан по заявке № 2015106561/04 с приоритетом от 26.02.2015, на имя Михайлова Олега Ростиславовича.

В настоящее время, согласно договору № РД0257513 от 02.07.2018 (см. Бюл. № 19) об отчуждении исключительного права, патентообладателем является Общество с ограниченной ответственностью «Натива» (далее – патентообладатель).

Оспариваемый патент действует со следующей формулой:

«1. Кристаллическая  $\beta$ -модификация 4-[4-([4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамид п-толуолсульфоната, характеризующаяся следующим набором межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iот., %): 13,829-5,0%; 9,121-9,9%; 7,872-28,1%; 7,171-15,2%; 6,819-9,9%; 6,635-14,0%; 6,165-17,5%; 5,935-16,2%; 5,751-10,3%; 5,509-5,9%; 5,231-8,3%; 4,963-26,7%; 4,813-37,1%; 4,727-16,5%; 4,530-20,8%; 4,243-7,8%; 4,114-22,4%; 4,092-19,2%; 3,987-40,2%; 3,914-33,6%; 3,804-22,2%; 3,683-17,6%; 3,618-100,0%; 3,558-38,1%; 3,500-16,4%; 3,390-12,6%; 3,340-11,2%; 3,197-8,9%; 3,141-6,6%; 3,033-18,0%; 2,958-14,4%; 2,846-12,6%; 2,794-5,8%; 2,753-11,1%; 2,566-8,9%; 2,470-9,4%; 2,381-7,3%; 2,327-6,0%; 2,283-5,7%; 2,253-8,9%; 2,196-5,7%; 2,159-5,3%; 2,115-5,5%; 2,075-4,7%; 2,046-5,5%; 1,972-6,1%; 1,948-6,3%; 1,900-5,0%; 1,873-5,1% и температурой плавления с одновременным разложением, равной  $(215,0 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ .

2. Способ получения кристаллической  $\beta$ -модификации 4-[4-([4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамид п-толуолсульфоната по п. 1, характеризующийся тем, что приготовленный при  $25-80^\circ\text{C}$  раствор сорафениба тозилата в органическом растворителе смешивают с водой в соотношении 1:4...1:10, фильтруют, промывают, полученные кристаллиты суспензируют в воде, замораживают и подвергают сублимационной сушке.

3. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что раствор сорафениба тозилата в органическом растворителе готовят при температуре  $25-80^\circ\text{C}$ .

4. Способ по пп. 2 и 3, характеризующийся тем, что в качестве органического растворителя используют низшие спирты и/или кетоны.

5. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что сублимационную сушку замороженной водной суспензии сорафениба тозилата проводят при

температурах: на конденсаторе (-43...-56)°С; на продукте (-196...+30)°С и остаточном давлении в камере (9-3)×10<sup>-2</sup> Торр в течение 22-26 ч.

6. Применение кристаллической β-модификации 4-[4-({[4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамида п-толуолсульфоната по п. 1 для приготовления фармацевтической композиции в качестве селективного ингибитора протеинкиназ для лечения печеночно-клеточного рака и почечно-клеточного рака у человека».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Гражданского кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для его осуществления, а также несоответствием условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих материалов:

- инструкция по медицинскому применению препарата «Нексавар» ЛСР-000093-310507 на 6 л.; (далее - [1]);
- патентный документ WO 2006034796, дата публикации 06.04.2006 (далее - [2]);
- патентный документ US2003/0125359, дата публикации 03.07.2003 (далее - [3]);
- патентный документ WO2006034797, дата публикации 06.04.2006 (далее - [4]);
- патентный документ WO2011036647, дата публикации 31.03.2011 (далее - [5]);
- патентный документ CN 103539732, дата публикации 29.01.2014 (далее - [6]).

Суть представленных в возражении доводов о несоответствии группы изобретений по оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности

изобретения с полнотой, достаточной для его осуществления, сводится к следующему.

В возражении отмечено, что в патентном документе [2] подробно описан способ получения 4-{4-[[4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]амино}карбонил)амино] фенокси}-N-метилпиридин-2-карбоксамида (сорафениба) и его тозилатной соли (сорафениба тозилата).

При этом, по мнению лица, подавшего возражение, сравнительный анализ данных, полученных методом ядерно-магнитного резонанса (далее - <sup>1</sup>H ЯМР), представленных в описании к оспариваемому патенту и в описании к патентному документу [2] (с. 19, 20), позволяет с уверенностью утверждать о получении, вместо указанной в оспариваемом патенте соли (тозилат) сорафениба («β-модификации»), сорафениба в виде основания (таблица сравнения приведена в возражении).

В возражении подчеркнуто, что специалисту в данной области ясно, что метод <sup>1</sup>H ЯМР достаточно достоверен, чтобы отличить соль сорафениба (тозилат) от сорафениб-основания. При этом в возражении отмечено, что <sup>1</sup>H ЯМР-спектральные данные, указанные в патентном документе [2], получены с использованием растворителя ДМСО-d<sub>6</sub>, что соответствует данным, представленным в описании к оспариваемому патенту (с. 7 строка 17).

Таким образом, в возражении сделан вывод, что соединение, чья характеристика методом <sup>1</sup>H ЯМР представлена на рис. 2 оспариваемого патента, является основанием, а не солью сорафениба.

При этом отмечено, что спектр <sup>1</sup>H ЯМР исходного соединения (сорафениба тозилата, указанного в качестве Формы II, AFINE CHEMICALS Ltd, Китай), представленный на рис. 1 оспариваемого патента, соответствует тозилатной соли сорафениба.

По мнению лица, подавшего возражение, изучение рис. 1 оспариваемого патента позволяет идентифицировать на нем наличие самого важного для определения структуры сорафениба тозилата сигнала на м.д. 2.29, что

соответствует метильной группе тозилъного фрагмента. При этом отмечено, что данный сигнал отсутствует на рис. 2.

В подтверждение своего мнения, лицом, подавшим возражение, представлен патентный документ [4], из которого также известен сорафениб тозилат.

Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает совпадение результатов рентгеноструктурного анализа полученных для  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата по оспариваемому патенту, с результатами, полученными непосредственно лицом, подавшим возражение (данные получены 03.07.2002), для основания сорафениба, которые раскрыты в возражении на рис.2А для соединения ВАУ43-9006. При этом отмечено, что соединение под названием ВАУ 43-9006 соответствует основанию сорафениба, что однозначно подтверждается химической формулой, представленной на рис. 2 патентного документа [3].

Дополнительно в возражении на рис.2В представлены более поздние данные рентгеноструктурного анализа основания сорафениба, полученные лицом, подавшим возражение, в соответствии с процедурой, описанной в патентном документе [2].

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что данные, представленные на рис.2А и 2В, совпадают.

Сравнение данных, приведенных на рис. 2В, с данными Таблицы 3 и рис. 6, раскрытыми в описании к оспариваемому патенту, по мнению лица, подавшего возражение, однозначно свидетельствует о совпадении положений дифракционных максимумов, характерных для раскрытой в оспариваемом патенте  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата, с положением дифракционных максимумов, характерным для основания сорафениба.

Так, в возражении отмечено, что три основных пика основания сорафениба (рис. 2В) полностью совпадают с тремя основными пиками, представленными на рис. 6 и в Таблице 3 по оспариваемому патенту. При этом отмечено, что различие в интенсивности между пиками на 22.38 (рис. 2Б) и

22.26 (таблица 3) объясняется различием в размерах, используемых для анализа кристаллитов, или различием в предпочтительной ориентации молекул исследуемого вещества в кристаллической решетке.

Кроме вывода о том, что на основании сравнительного анализа данных <sup>1</sup>H ЯМР и порошкового рентгеноструктурного анализа, соединение, раскрытое в оспариваемом патенте, не является модификацией соли сорафениба, а представляет собой основание сорафениба, в возражении выражено мнение о том, что результаты теста *in vivo*, описанные в оспариваемом патенте, не соответствуют действительности.

Так, в возражении отмечено, что основание сорафениба обладает очень низкой растворимостью и демонстрирует крайне низкую биодоступность.

При сравнении соединения согласно рис. 6 и табл. 3 по оспариваемому патенту с солью сорафениба тозилата (например, формой II или другой поликристаллической формой тозилата) в экспериментах на животных, основание будет демонстрировать более низкий, чем любая из форм тозилата, уровень в крови.

Кроме того, в возражении указано на противоречие данных ДСК и порошкового рентгеноструктурного анализа для исходной Формы II.

В частности, в возражении обращается внимание на то, что сравнение результатов, характеризующих, в описании к оспариваемому патенту, исходную субстанцию (Форму II) с данными, полученными для Формы II в патентном документе [4], позволяет отметить, что график кривых ДСК и данные рентгеноструктурного анализа противоречат друг другу.

В соответствии с приведенным анализом, в возражении отмечено, что из описания к оспариваемому патенту не ясно, какая именно форма сорафениба тозилата (Форма I или Форма II) была использована в качестве исходного реагента.

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 сорафениба тозилат известен из патентных документов [2] и [4].

При этом отмечено, что из патентного документа [4] (с.3) известно, что сорафениба тозилат может существовать в различных кристаллических полиморфных модификациях, в частности раскрыты формы I, II, III.

Со ссылкой на описание к оспариваемому патенту, в возражении отмечено, что модификации сорафениба тозилата получают из исходных компонентов или одну из другой в растворах, варьируя тип растворителей, условия приготовления растворов, а также условия выделения из органических растворителей или их смесей различными методами.

При этом на основании анализа данных (A-D), в возражении отмечено, что можно однозначно считать, что при наличии подходящего исходного материала и с использованием хорошо известных методов несложно получить кристаллическую структуру уже известного химического соединения, которая бы по своим характеристикам отличалась от других известных кристаллических структур этого же соединения, в частности, по своим рентгеновским дифрактограммам или кривым ДТА.

Лицом, подавшим возражение, отмечено, что в оспариваемом патенте была получена и в минимальном объеме исследована одна возможная кристаллическая модификация, созданная путем простого совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники.

По мнению лица, подавшего возражение, модификация согласно независимому пункту 1 не показала новые, ранее не известные свойства относительно модификаций, уже изученных в данной области, в качественном или в количественном отношении.

Как отмечено в возражении, в описании к оспариваемому патенту нет никаких указаний на то, что заявленная  $\beta$ -модификация сорафениба тозилата могла бы

обладать какими-либо новыми в качественном или количественном отношении свойствами.

Напротив, по мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту подчеркивается, что подобно хорошо известным полиморфным модификациям сорафениба тозилата,  $\beta$ -модификация может использоваться в качестве «селективного ингибитора протеинкиназ при лечении печеночно-клеточного и почечно-клеточного рака у человека» (описание, с.3 первый абзац).

В возражении отмечено, что в качественном отношении  $\beta$ -модификация показывает те же свойства, что и любая другая известная полиморфная модификация сорафениба тозилата, именно «пригодность для лечения определенных типов рака». Кроме того, как отмечено в возражении, в оспариваемом патенте не ставится задача создания средства, которое бы в качественном отношении отличалось от решений, известных из предыдущего опыта и применяемых для той же цели.

В отношении количественных показателей, полученных при использовании  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата по оспариваемому патенту, в возражении высказано мнение о том, что упомянутые показатели не имеют какой-либо практической ценности.

Так, в возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту содержатся результаты испытаний *in vivo*, характеризующие  $\beta$ -модификацию сорафениба тозилата, полученные в эксперименте на пяти кроликах, в котором производилось измерение времени, требуемого для проявления активного вещества в крови в обнаруживаемой концентрации.

При этом, в возражении отмечено, что быстрое проявление в крови было зафиксировано у животных, которым перорально вводили состав на основе запатентованной модификации сорафениба тозилата, по сравнению с известной ранее модификацией, в данном случае с Формой II (AFINE CHEMICALS Ltd, China).



Лицо, подавшее возражение, акцентирует внимание на том, что этот результат был получен в сравнении только с одной известной модификацией действующей субстанции. Сравнение с другой известной модификацией, по мнению лица, подавшего возражение, могло бы дать другие результаты.

Кроме того, отмечено, что полученная разница во времени (5-11 минут) крайне мала по сравнению со временем, требуемым для достижения терапевтически эффективного количества сорафениба тозилата в теле реальных пациентов с онкологическими заболеваниями. Это время в среднем составляет 3 часа (см. инструкцию [1]). Однако, как отмечает лицо, подавшее возражение, такая разница еще менее значима, если учитывать продолжительность лечения рака, когда лекарственные препараты принимаются курсами в течение многих недель.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, результаты, полученные в эксперименте, не показывают какого-либо влияния на биологическую активность и терапевтическую эффективность.

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» способа получения, раскрытого в независимом пункте 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 кристаллической модификации сорафениба тозилата, известный из патентного документа [4] (часть 1А).

Лицом, подавшим возражение, выявлены отличительные признаки способа по оспариваемому патенту, характеризующие наличие стадии промывочной операции, соотношение органического растворителя и воды от 1 : 4 до 1 : 10 , а также отсутствие явного раскрытия стадии лиофильной сушки. При этом в возражении отмечено, что каждый из указанных признаков уже известен в данной области.

Отмечено, что промывочная операция сама по себе тривиальна и известна из сведений, раскрытых в патентном документе [5].

Стадия добавления сорафениба тозилата в смесь спирта (как органического растворителя) и воды в соотношении 1 : 5 при температуре 30-100 °С, а также стадия замораживания итогового твердого материала при температуре -30 °С известны из сведений, раскрытых в патентном документе [6]. При этом известное соотношение органического растворителя и воды, равное 1 : 5, четко попадает в интервал от 1 : 4 до 1 : 10 по оспариваемому патенту.

Что касается лиофильной сушки, то в возражении отмечено, что на ее использование в производстве сорафениба тозилата указано в описании изобретения к самому оспариваемому патенту (с.4, строки 14- 16 и 23).

В отношении несоответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» применения, раскрытого в независимом пункте 6 формулы оспариваемого патента, в возражении отмечено, что применение сорафениба тозилата (как химического соединения) для указанной цели раскрыто в описании к оспариваемому патенту со ссылкой на Государственный регистр лекарственных средств Российской Федерации (с. 5, строки 10-19 описания). При этом, в возражении акцентировано внимание на том, что биологическая активность сорафениба тозилата определяется исключительно его химическим составом (химической формулой), а не кристаллической модификацией. Ввиду идентичности обоих соединений по их химическим формулам, возможность использования соединения, указанного в пункте 1 формулы изобретения, для известной цели (лечения рака) является очевидным.

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

Отзыв патентообладателем был представлен на заседании коллегии, состоявшемся 02.10.2020.

По мнению патентообладателя, в возражении применена некорректная методика сравнения спектральных данных, а также допущен ряд ошибок при их интерпретации. Для корректного сравнения двух спектров необходимо, чтобы

оба из них были зарегистрированы в одном и том же диапазоне и при одинаковых условиях, а полученные результаты были обработаны одинаковым образом. Только тогда можно сделать вывод об их совпадении или несовпадении.

Для этого, как отмечено в отзыве, спектры принято сравнить по следующим параметрам:

- число пиков и их положение (см. ОФС «Спектроскопия ядерного магнитного резонанса»);
- мультиплетность пиков;
- интегральная интенсивность пиков.

В отзыве акцентировано внимание на том обстоятельстве, что <sup>1</sup>H ЯМР спектр, описанный в патентном документе [2] (раздел Stage 5 Method 5a (с. 20)), был зарегистрирован на частоте 500 МГц, в то время как в оспариваемом патенте спектры <sup>1</sup>H ЯМР регистрировались на частоте 400 МГц. Также отмечено, что известно, что рабочая частота прибора влияет на разрешение пиков, то есть мультиплетность. Для того, чтобы определить интегральную интенсивность пиков, необходимо какой-то из них принять за условную единицу. При этом по мнению патентообладателя, известно, что пики NH имеют меньшую интенсивность, чем ароматические CH, а ароматические CH меньшую, чем алифатические CH. То есть, если делать привязку к сигналу протонов метильной группы, тогда интегральной интенсивности протонов в области 7-9 м.д. будет «не хватать». Поскольку неизвестно, относительно каких сигналов считалась интегральная интенсивность пиков в спектре, описанном в патентном документе [2], сравнивать данный спектр со спектром в оспариваемом патенте с точки зрения числа протонов не корректно. Также, по мнению патентообладателя, не известным является то, при каких температурах снимались оба спектра.

Кроме того, патентообладатель выразил несогласие с мнением, выраженным в возражении о том, что касается интерпретации данных ЯМР.

Так, сигнал при 2,29 м.д. присутствует на рис.1 оспариваемого патента и отсутствует на рис.2, поскольку данная область просто отсутствует.

Кроме того, по мнению патентообладателя, подтверждением того, что в оспариваемом патенте была получена именно новая форма сорафениба тозилата, является также то, что указанная форма охарактеризована в формуле изобретения температурой плавления  $215,0 \pm 0,5$  °С, значение которой не совпадает ни с температурой плавления для основания сорафениба 206-208 °С, ни с известной формой сорафениба тозилата (223-231 °С), описанных в патентном документе [2] (с. 19-20).

Еще одним существенным изъяном интерпретации спектра ЯМР, по мнению патентообладателя, является отнесение сигнала при 5,9 м.д. к протону сульфогруппы. Как отмечено в отзыве, общеизвестно, что такие протоны находятся в значительно более слабом поле, около 13 м.д., либо вовсе не проявляются вследствие дейтерообмена.

В отношении представленных в возражении данных рентгеновской дифракции сорафениба основания (Рис 2А и 2Б), в отзыве отмечено, что они не являлись частью уровня техники на дату приоритета оспариваемой группы изобретений.

В отношении несоответствия кристаллической модификации, раскрытой в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» в отзыве патентообладателя отмечено следующее.

По мнению патентообладателя, из описания к оспариваемому патенту совершенно очевидно, что изобретение по независимому пункту 1 формулы направлено на расширение арсенала технических средств определенного назначения. Поэтому демонстрация какого-либо неожиданного технического результата для подтверждения соответствия изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень» не является обязательным условием.

В отзыве отмечено, что в описании к оспариваемому патенту (с.13) раскрыто, что оценку эффективности действия полученной новой кристаллической модификации сорафениба тозилата проводили на кроликах по сравнению с исходной субстанцией сорафениба тозилата производства «AFINE CHEMICALS LTD» (Китай). А именно, как отмечает патентообладатель, определялось время появления сорафениба в их крови, то есть кинетика растворения кристаллической модификации в желудочно-кишечном тракте и ее попадания в кровоток. Так, отмечено, что при пероральном введении, прежде чем попасть в кровоток, лекарственное вещество должно пройти ряд биологических мембран клеток (слизистой желудка, клеток печени и т.д.) и только тогда какая-то часть его попадет в системный кровоток. Эффект препарата во многом зависит от того, какая часть от введенной дозы лекарственного средства попадает в системный кровоток. Этот показатель характеризует биологическую доступность средства. Как отмечает патентообладатель, поскольку время появления в крови сократилось в два раза, то и биологическая доступность будет выше у новой кристаллической модификации, чем у ранее известной.

По мнению патентообладателя, вопреки мнению, изложенному в возражении о том, что улучшение биологической активности не указано в качестве технического результата, следует отметить, что биологический пример, представленный в описании к оспариваемому патенту, направлен, в первую очередь, на подтверждение возможности достижения технического результата в виде реализации указанного назначения.

В отношении соответствия способа получения, раскрытого в независимом пункте 2 формулы оспариваемого патента, условию патентоспособности «изобретательский уровень», в отзыве отмечено следующее.

По мнению патентообладателя, способ по независимому пункту 2 относится к получению совершенно новой кристаллической формы, раскрытой в независимом пункте 1 формулы. При этом отмечено, что других способов

получения той же самой кристаллической формы, т.е. прямых аналогов на момент подачи заявки известно быть не могло.

Следовательно, по мнению патентообладателя, технический результат (эффект) способа по независимому пункту 2 совпадает с его назначением, т.е. заключается в получении ранее неизвестной кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата.

По мнению патентообладателя, поскольку отличительные признаки оцениваются в сравнении с известными средствами того же назначения, то становится ясно, что приведенные в возражении признаки из уровня техники не могут быть противопоставлены способу по оспариваемому патенту, т.к. они относятся к средствам разного назначения.

Дополнительно в отзыве отмечено, что признак «промывочная операция», раскрытая в патентом документе [5], относится не к кристаллической форме, а к соединению сорафениба тозилата.

В отношении соответствия применения, раскрытого в независимом пункте 6 формулы оспариваемого патента, условию патентоспособности «изобретательский уровень», в отзыве отмечено следующее.

По мнению патентообладателя, поскольку кристаллическая модификация сорафениба тозилата по независимому пункту 1 соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», то и применение данной кристаллической модификации по указанному в независимом пункте 6 назначению не может быть очевидным для специалиста из уровня техники.

На заседании коллегии, состоявшемся 07.08.2020, лицом, подавшим возражение, были представлены дополнения к возражению, в которых отмечено, что ссылка на независимый пункт 1 формулы оспариваемого патента не должна приниматься во внимание при оценке соответствия условию патентоспособности «изобретательской уровень» независимого пункта 2 формулы оспариваемого патента, т.к. пункт 1 и пункт 2 являются независимыми пунктами.

По мнению лица, подавшего возражение, само понятие «независимый» означает то, что один пункт формулы не подчинен другому, не зависит от него.

На заседании коллегии, состоявшемся 29.10.2020, лицом, подавшим возражение, были представлены пояснения на отзыв патентообладателя, в которых суть доводов сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, в отличие от формы I, форма II является метастабильной (см. патентный документ [4], с. 1), то есть не обладающей устойчивостью (стабильностью). В случае формы II сорафениба тозилата речь идет об отсутствии как термодинамической, так и механической стабильности (устойчивости к механическому воздействию).

Кроме того, отмечено, что форма II имеет тенденцию к трансформации при (ре)кристаллизации из раствора, вследствие чего полиморфная форма II недостаточно устойчива для хранения и последующего использования.

Напротив, по мнению лица, подавшего возражение, хорошо известно, что форма I является устойчивой и не преобразуется в другие формы.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, очевидно, что процесс получения соединения сорафениба, имеющий в основе исходную форму II сорафениба тозилата, не может быть воспроизведен с достаточной достоверностью из-за недостаточной воспроизводимости самого исходного соединения.

В отношении температуры плавления, в пояснениях акцентируется внимание на том, что основание сорафениба, известное из патентного документа [6] проявляется на кривых ДСК в виде эндотермического пика на 209,4-213,4 °C. При этом, в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента раскрыто соединение с температурой плавления 215 +/- 0.5 °C. При этом в описании к оспариваемому патенту (примеры 1-3) температура плавления указана как 214.8 +/- 0.5 °C (пример 1), 215.2 +/- 0.5 °C (пример 2) и 215 +/- 0.5 °C (пример 3). Другими словами, по мнению лица, подавшего возражение, температура плавления соединения, раскрытого в независимом пункте 1

формулы оспариваемого патента, различается в зависимости от условий его приготовления.

Кроме того, в пояснениях отмечено, что температура плавления сама по себе не считается значимым показателем при оценке тождественности соединений, поскольку она может различаться в зависимости от ряда факторов, таких как масса и теплопроводность образца, скорость нагрева образца, выбор тигля (герметичный или с отверстием в крышке), тип прибора для ДСК анализа, и т.д.

Также отмечено, что скорость нагрева в ДСК и масса образца оказывают сильное влияние на кинетику фазового перехода и разрешение тепловых пиков. Так, при ДСК анализе метастабильных полиморфов, формы с различной температурой плавления проявляются вместе или каждая по отдельности в зависимости от скорости нагрева. На последнюю может влиять используемое оборудование (из-за эффекта тепловой задержки (теплового инерционного эффекта), при котором, чем выше скорость нагрева, тем медленнее отклик измерительного прибора). На кинетику фазового перехода также влияют характеристики образца, такие как размер частиц (кристаллов), форма кристаллов и наличие примесей.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, в обычной практике изучения сложных полиморфных соединений методы термического анализа используются в качестве дополнительных методов исследования, в особенности для оценки термодинамического поведения исследуемого вещества.

Эти обстоятельства, по мнению лица, подавшего возражение, свидетельствуют о возможности флуктуации в температурах плавления одного и того же вещества.

В корреспонденции, поступившей 15.04.2021 лицом, подавшим возражение, были представлены дополнения к возражению, в которых изложено следующее.



Относительно соответствия требованию раскрытия в документах заявки на выдачу патента сущности изобретения с полнотой, достаточной для его осуществления специалистом в данной области техники в дополнениях отмечено, что образования соли тозилата сорафениба в соответствии со способом, описанным в примерах 1-3 описания к оспариваемому патенту не произошло. Так, по мнению лица, подавшего возражение, в качестве исходного основания использовали соль сорафениба тозилата в смеси органического растворителя и воды, был получен раствор сорафениба (основания) и толуолсульфоновой кислоты, далее основание сорафениба и толуолсульфоновая кислота должны были снова образовать соль.

Однако, как отмечено в дополнениях, на этапе осаждения, из-за некорректного значения рН или избытка растворителя, например, соль не успела образоваться и, полагая что была изолирована соль, на самом деле было изолировано основание сорафениба (причем толуолсульфоновая кислота осталась в растворе). Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, речь идет не о химической модификации (реакции протекающей с изменением состава вещества), а о недочете, допущенном на стадии формирования соли, вследствие чего было получено и охарактеризовано основание сорафениба.

В частности, в дополнениях отмечено, что в патентном документе [6] основание сорафениба по формуле (II) было получено из сорафениба тозилата по формуле (I). Также отмечено, что в патентном документе [6] (табл. 1, рис. 2,3) получение основания сорафениба подтверждено данными рентгеноструктурного спектрального анализа и дифференциальной сканирующей калориметрии.

Относительно того, что для идентификации соединения, получаемого в оспариваемом патенте, дополнительно использовался метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) в дополнениях отмечается, что поскольку соли диссоциируют в растворе, спектр ВЭЖХ позволяет наблюдать присутствие в растворе сорафениба (основания) и толуолсульфоновой кислоты образовавшихся в ходе диссоциации. Однако,

спектр ВЭЖХ не предоставляет возможности определить, присутствовала ли в растворе изначально соль сорафениба (сорафениба тозилат), или же основание сорафениба и толуолсульфоновая кислота находились в растворе в виде смеси.

Что касается признака пункта 1 формулы оспариваемого патента, характеризующего соединение с температурой плавления  $215 \pm 0.5$  °С, то в дополнениях отмечено, что в примерах 1-3 описания оспариваемого патента температура плавления указана как  $214.8 \pm 0.5$  °С (пример 1),  $215.2 \pm 0.5$  °С (пример 2) и  $215 \pm 0.5$  °С (пример 3). По мнению лица, подавшего возражение, уже из различий температур плавления в 2 примерах следует, что температура плавления полученного соединения различается в зависимости от условий его приготовления.

Также в дополнениях отмечено, что сигнал на м.д. 2.29 (протон металлической группы тозильного фрагмента) присутствует только на рис. 1 описания оспариваемого патента (исходное соединение - сорафениба тозилат). При этом наиболее близкий интегрированный сигнал (N-CH<sub>3</sub>, сорафениб-фрагмент) проявляется на практически идентичных позициях (м.д. 2.81-2.80 на рис. 1 и м.д. 2.79-2.78 на рис. 2), а неинтегрированный сигнал ДМСО проявляется на идентичных позициях (м.д. 2.51 на рис. 1 и 2). По мнению лица, подавшего возражение, учитывая совпадение по сигналам относящихся к сорафениба основанию, отсутствие характерного сигнала на м.д. 2.29 на рис. 2 вызывает сомнения в наличии самого тозильного фрагмента в растворе. Очевидно, что если бы характерный пик на м.д. 2.29 действительно считывался на спектре (даже с учетом погрешности), то он бы присутствовал и на рисунке 2.

При интерпретации уширенного сигнала на м.д. 4.22, следует учитывать обменные процессы между протонами остаточной воды в ДМСО (серосодержащего растворителя с формулой (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO) с гидроксильным протоном (-ОН) сульфогруппы (SO<sub>2</sub>)-ОН. При этом отмечено, что смещение сигнала гидроксильной группы тозилата в область более сильного поля 4.22 м.д. по оспариваемому патенту (рис.1) происходит за счет обменных процессов с протонами остаточной воды в дейтеросульфоксиде, что многократно

увеличивает интенсивность описываемого сигнала. Другими словами, по мнению лица, подавшего возражение, смещение сигнала с м.д. 5.9 на м.д. 4.22 свидетельствует о более высокой степени разбавления исследуемого в оспариваемом патенте образца растворителем.

Доводы в отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» соответствуют доводам, изложенным в возражении.

Патентообладателем 19.04.2021 (по электронной почте, приобщено к протоколу (приложение 2) заседания коллегии, состоявшегося 19.04.2021) были представлены дополнительные пояснения.

В частности, в дополнительных пояснениях патентообладатель обращает внимание, что утверждение лица, подавшего возражение, о том, что для получения на выходе основания сорафениба из соответствующей тозилатной соли нет необходимости в химических превращениях, является противоречивым, т.к. под химической модификацией в возражении понимается реакция, протекающая с изменением состава вещества. По мнению патентообладателя, основание сорафениба и тозилат сорафениба относятся к разным по химическому составу веществам.

В патентном документе [6] отсутствуют сведения о сравнении рентгенограмм и термограмм ДСК полученного образца с соответствующими данными для стандартного образца (СО) сорафениба основания. В описании к патентному документу [6] приведены ссылки на источники WO0042012 и WO2010142678, описывающие сорафениба основание. Однако содержащиеся в них данные не позволяют сделать вывод о том, что в примерах по патентному документу [6] действительно было получено сорафениба основание. Напротив, рентгенограмма сорафениба основания в WO2010142678 (Фиг. 2В) полностью отличается от рентгенограммы в патентном документе [6] (Фиг. 1). Таким образом, патентообладатель акцентирует внимание на том, что подлинность сорафениба основания, описанного в патентном документе [6], не была объективно подтверждена.

Кроме того, патентообладатель утверждает, что температура плавления кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата по оспариваемому патенту не совпадает с температурой плавления для известного из патентного документа [6] вещества.

Так, отмечено, что в патентном документе [6] описано основание сорафениба с т.пл. 209,4 °С (начальная температура плавления), а в оспариваемом патенте для новой кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата указана т.пл. 215,0±0,5 °С. При этом на рис. 4 описания к оспариваемому патенту графическим построением показана именно температура, соответствующая началу плавления, которая определяется как точка пересечения касательной к точке перегиба на левом плече пика и базовой линии, экстраполированной в область пика. Очевидно, что начало плавления нужно сравнивать именно с началом плавления, а не с максимумом.

По мнению патентообладателя специалисту в данной области техники известно, что начальная температура может быть указана как температура плавления. В отличие от пиковой температуры, начальная температура меньше зависит от скорости нагрева и массы образца. Кроме того, начальные температуры обычно используются для температурной калибровки ДСК.

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

С учетом даты подачи заявки (26.02.2015), 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 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 пункту 2 статьи 1386 Кодекса экспертиза заявки на изобретение по существу включает, в частности, проверку достаточности раскрытия сущности заявленного изобретения в документах заявки, предусмотренных подпунктами 1-4 пункта 2 статьи 1375 Кодекса (см. выше) и представленных на дату ее подачи, для осуществления изобретения специалистом в данной области техники.

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

Согласно пункту 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 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.

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

Согласно 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 подпункту 8 пункта 24.5.3. Регламента если заявленное изобретение, охарактеризованное в многозвенной формуле, содержащей зависимые пункты, признано соответствующим условию изобретательского

уровня в отношении независимого пункта, дальнейшая проверка в отношении зависимых пунктов формулы не проводится.

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 кристаллической безводной  $\beta$ -модификации 4-[4-({[4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамида п-толуолсульфоната (сорафениб (МНН-международное непатентованное название) тозилат), охарактеризованной в независимом пункте 1 формулы набором межплоскостных расстояний (d, Å) и соответствующих им интенсивностей (Iот., %) (независимый пункт 1) и температурой плавления с одновременным разложением, равной (215,0±0,5)°С, способу ее получения (независимый пункт 2) и ее применению для приготовления фармацевтической композиции в качестве селективного ингибитора протеинкиназ для лечения печеночно-клеточного рака и почечно-клеточного рака у человека (независимый пункт 6).

Анализ доводов возражения, касающихся несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для его осуществления, с учетом материалов заявки показал следующее.

Можно согласиться с мнением, изложенным в отзыве патентообладателя о том, что для корректного сравнения двух спектров необходимо, чтобы оба из них были зарегистрированы в одном и том же диапазоне и при одинаковых условиях, а полученные результаты были обработаны одинаковым образом. Только тогда можно сделать вывод об их совпадении или несовпадении.

Действительно,  $^1\text{H}$  ЯМР спектр, описанный в патентном документе [2] (раздел Stage 5 Method 5a (с. 20)), был зарегистрирован на частоте 500 МГц, в то время как в оспариваемом патенте спектры  $^1\text{H}$  ЯМР регистрировались на частоте 400 МГц. При этом необходимо отметить, что сигнал в области 2,29 м.д., обозначенный в возражении как важный для определения структуры сорафениба в виде тозилатной соли, на рис.2 оспариваемого патента отсутствует.

Кроме того, температура плавления тозилата сорафениба по оспариваемому патенту составляет  $215,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , значение которой не соответствует температуре плавления основания сорафениба, составляющей  $206\text{-}208^\circ\text{C}$ .

Кроме того, согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [6], температура начала плавления основания сорафениба, полученного из тозилатной соли сорафениба составляет  $209,4^\circ\text{C}$ . При этом в описании оспариваемого патента для новой кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата на рис. 4 действительно, как отмечает патентообладатель, графическим построением показана температура начала плавления  $215,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , которая определяется как точка пересечения касательной к точке перегиба на левом плече пика и базовой линии, экстраполированной в область пика.

При этом в возражении не оспаривается тот факт, что спектр  $^1\text{H}$  ЯМР исходного соединения (сорафениба тозилата, указанного в качестве Формы II, AFINE CHEMICALS Ltd, Китай), представленный на рис. 1 оспариваемого патента, соответствует тозилатной соли сорафениба. Здесь необходимо отметить, что кристаллическая  $\beta$ -модификация сорафениба тозилата по оспариваемому патенту, согласно способу по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента получена перекристаллизацией исходного соединения в виде тозилатной соли. Следовательно, получена была другая кристаллическая модификация той же тозилатной соли сорафениба. Также следует отметить, что в описании к оспариваемому патенту кроме данных  $^1\text{H}$  ЯМР, представлены данные анализа конечного вещества, полученные методом высокоэффективной



жидкостной хроматографии (ВЭЖХ с.7-8 описания), которые убеждают в том, что получена именно тозилатная соль сорафениба.

Поскольку тозилат-анион выходит на хроматограмме первым, то пропустить его невозможно. Тозилат-анион анализируется методом ВЭЖХ с УФ- детектированием. На с. 7 описания оспариваемого патента указано, что хроматограф был оснащен детектором SPD-M20A (диодно-матричный УФ-детектор), а детектирование производилось при длине волны 247 нм.

Кроме того, можно согласиться с доводом патентообладателя о том, что не вполне корректно сравнивать конечный продукт с сорафениба основанием, полученным в патентном документе [б], поскольку раскрытая в нем рентгенограмма сорафениба основания полностью отличается от рентгенограммы сорафениба основания, раскрытой например, патентном документе WO 2010142678 (Фиг. 2b).

Таким образом, в возражении не представлены доводы, позволяющие признать, что в оспариваемом патенте раскрыт не сорафениб тозилат, а его основание.

Кроме того, целесообразно отметить, что представленные в возражении данные рентгеновской дифракции сорафениба основания (рис. 2А и 2Б), полученные лицом, подавшим возражение, в самостоятельном эксперименте, не являются сведениями, которые бы могли быть признаны общедоступным, на дату приоритета заявки, по которой был выдан оспариваемый патент, уровнем техники.

Таким образом, группа изобретений по оспариваемому патенту соответствует требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для его осуществления.

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.

Соединение сорафениба тозилат (независимо от его кристаллического состояния) описывается формулой (I), которая раскрыта в патентных документах [2] и [4].

Как в патентном документе [2], так и в патентном документе [4] раскрывается, что сорафениба тозилат применим для лечения онкологических заболеваний, в частности, в патентном документе [4] в качестве ингибитора фермента Raf киназы.

В патентном документе [2] раскрывается промышленный способ получения тозилата сорафениба.

Патентный документ [3] посвящен изучению ингибиторов Raf-Mek-Erk в лечении онкологических заболеваний, в частности с использованием иматиниба.

В патентном документе [4] (с.2) раскрыты три известные кристаллические модификации сорафениба тозилата (формы I, II, III), а также способы получения кристаллических модификаций сорафениба тозилата (с.14, 15, 17, 18 пример 2).

Также, в патентном документе [5] (с.1) раскрыта структурная формула сорафениба тозилата (формула I), а также указано, что данное соединение является ингибитором фермента Raf киназы и используется для лечения неоперабельной гепатоцеллюлярной карциномы и прогрессирующей почечно-клеточной карциномы (печеночно-клеточный рак и почечно-клеточный рак у человека).

При этом биологическая активность новой кристаллической  $\beta$  модификации сорафениба тозилата в описании к оспариваемому патенту экспериментально не исследовалась и задача выявления какого-либо нового вида биологической активности не ставилась. Следует отметить, что для специалиста в данной области 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.

В возражении наиболее близкий аналог к кристаллической модификации по оспариваемому патенту не определен. Исходя из того, что кристаллические модификации сорафениба тозилата раскрыты в патентном документе [4], то в качестве наиболее близкого аналога может быть выбрана любая из трех раскрытых в патентном документе [4] кристаллических форм. Например, форма I, для которой приведены рентгеновская дифрактограмма (фиг.1), определенный набор межплоскостных расстояний (d) (49 позиций) и соответствующих им интенсивностей (I отн.) (табл.1).

Таким образом, отличительным признаком изобретений по независимым пунктам 1 и 6 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту по отношению к решению, известному из патентного документа [4], является кристаллическая форма сорафениба тозилата, а именно параметры ее кристаллической решетки (далее - признак 1), а также характеризующая новую форму температура начала ее плавления (далее - признак 2).

Технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, однако раскрыто, что целью изобретения является получение новой, неизвестной ранее, кристаллической  $\beta$ -модификации 4-[4-({[4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамида п-толуолсульфоната, разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции в качестве селективного ингибитора протеинкиназ для лечения печеночно-клеточного рака и почечно-клеточного рака у человека. Таким образом, техническим результатом является расширение арсенала средств известного назначения.

Доводов относительно отличительного признака (2), характеризующего температуру начала плавления в материалах возражения не приведено. В дополнениях от 15.04.2021 лицом, подавшим возражение, отмечено, что в примерах 1-3 описания оспариваемого патента температура плавления

различается. Однако следует отметить, что она различается в пределах указанной погрешности  $\pm 0,5^{\circ}\text{C}$  ( $214,8^{\circ}\text{C}$ ,  $215^{\circ}\text{C}$  и  $215,2^{\circ}\text{C}$ ). При этом в дополнениях приводится сравнение с очень широким диапазоном  $209,4\text{-}213,4^{\circ}\text{C}$  для основания сорафениба, известного из патентного документа [6].

Сравнения с температурой плавления, для какой-либо из известных кристаллических форм сорафениба тозилата в дополнениях не приведено.

Следовательно, необходимо констатировать, что в материалах возражения не приведены доводы и источники информации, из которых либо известен отличительный признак (2) изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента, либо известны сведения о взаимосвязи структура/свойства сорафениба тозилата по оспариваемому патенту в отношении выявленного отличительного признака.

Целесообразно подчеркнуть, что температура плавления с одновременным разложением является тем свойством модификации, которое характеризует стабильность полиморфа (см, например Дж. Бернштейн «Полиморфизм молекулярных кристаллов», М.: Наука, 2007, с.333) и является важным параметром кристаллических форм.

Следует отметить, что в возражении также не приведена оценка признака (1).

Известная кристаллическая модификации I и  $\beta$ -модификация сорафениба тозилата отличаются друг от друга картиной порошковой рентгенограммы.

В описании к патентному документу [4] не приведено каких либо биологических характеристик полиморфа I сорафениба тозилата, в частности не определялась его биологическая активность, биологическая доступность, фармакокинетика (кинетика растворения и пр.), а также какие-либо другие биологические испытания. В описании к патентному документу [4] отмечено лишь, что полиморф I сорафениба тозилата является термодинамически стабильным при комнатной температуре и устойчивым к хранению даже после обработки в форме суспензий, за счет чего может быть использован в фармацевтических композициях, например в суспензиях или кремах, а также

других препаратах, которые получают при суспендировании активного ингредиента, например при мокрой грануляции или мокром измельчении.

Таким образом, патентный документ [4] не направлен на поиск кристаллической модификации, которая в твердом состоянии могла бы иметь хорошую растворимость и использоваться в фармацевтических композициях известного назначения.

При этом, в описании оспариваемого патента приведен пример биологических испытаний в условиях живого организма (*in vivo*), который направлен на определение времени появления сорафениба тозилата в крови кроликов.

Здесь целесообразно отметить, что растворимость и скорость растворения это важные параметры при выборе кристаллической формы для лекарственного препарата. Эти факторы играют доминирующую роль при определении биодоступности вещества. Физиологическое всасывание некоторого количества твердой формы обычно включает в себя его растворение в желудке, а скорость и степень этого растворения часто являются определяющей стадией всего процесса всасывания (см., например Дж. Бернштейн «Полиморфизм молекулярных кристаллов», М.: Наука, 2007, с.323-324).

Так, на странице 13 описания к оспариваемому патенту приведен пример, в котором представлен биологический эксперимент на кроликах по определению времени появления в крови кроликов тестируемых веществ, а именно, известной из уровня техники кристаллической модификации сорафениба тозилата «Форма II» и новой кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата 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 5ти кроликов. Определение времени появления сорафениба основания 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 5,0 мг смеси (4,02 мг сорафениба тозилата или 3,75 мг сорафениба основания). Оказалось, что для композиции, содержащей новую, неизвестную ранее, кристаллическую  $\beta$ -модификацию 4-[4-({[4-хлоро-3-(трифторометил)фенил]карбамоил}амино)фенокси]-N-метил-пиридин-2-карбоксамид п-толуолсульфоната, в крови кроликов равно  $14 \pm 3$  мин, а для известной композиции, содержащей в качестве действующего вещества известную кристаллическую модификацию сорафениба тозилата (Форма II)-исходную субстанцию производства «AFINE CHEMICALS LTD» (Китай) -  $25 \pm 3$  мин.....».

В соответствии с приведенным примером, корректно говорить, что новая кристаллическая  $\beta$ -модификация сорафениба тозилата может демонстрировать повышенную биологическую доступность.

Кроме того, следует согласиться с мнением патентообладателя, что оспариваемое изобретение направлено на расширение арсенала известных средств для лечения печеночно-клеточного рака и почечно-клеточного рака. Значимость такого параметра как «уменьшенное время появления активного вещества в крови при пероральном введении» и напрямую связанных с ним фармакокинетических параметров это возможность выбора конкретной кристаллической модификации одного и того же вещества среди нескольких известных форм, обладающих разными физико-химическими свойствами, что позволяет специалисту подобрать наиболее подходящий вариант для конкретных условий и схем лечения, например, в случае комбинированного лечения и т.п.

При этом в описании оспариваемого патента не указано, что повышенная биологическая активность  $\beta$ -модификации сорафениба в составе фармацевтической композиции является техническим результатом группы изобретений по оспариваемому патенту.

Таким образом, нет оснований усомниться в том, что кристаллическая модификация сорафениба по оспариваемому патенту расширяет арсенал

технических средств известного назначения, обладая при этом полезными биологическими свойствами.

Можно констатировать, что кристаллическая модификация сорафениба по независимому пункту 1 и ее применение для приготовления фармацевтической композиции в качестве ковалентного селективного ингибитора протеинкиназ для лечения печеночно-клеточного рака и почечно-клеточного рака по независимому пункту 6 формулы оспариваемого патента соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

В отношении несоответствия условию патентоспособности способа по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента, необходимо отметить следующее.

Способ получения новой кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента характеризуется следующими признаками «...приготовленный при 25-80°C раствор сорафениба тозилата в органическом растворителе смешивают с водой в соотношении 1:4...1:10, фильтруют, промывают, полученные кристаллиты суспензируют в воде, замораживают и подвергают сублимационной сушке».

Можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что наиболее близким аналогом по отношению к способу по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента является техническое решение, раскрытое в патентном документе [4].

Кроме того, следует отметить, что и в описании (с.3) к оспариваемому патенту, упомянутый патентный документ [4] также указан в качестве наиболее близкого аналога способа получения новой кристаллической  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата.

В патентном документе [4] (с.14-15) описан, в частности, способ получения полиморфа I сорафениба тозилата, который характеризуется совокупностью действий, которые включают растворение сорафениба

тозилата в кристаллической форме II в органическом растворителе при температуре от 50°C до 60-80°C, смешивание полученного раствора с водой (соотношение раствора к воде 1 : 1), охлаждение полученных кристаллов, их отделение и их высушивание.

Отличительными признаками способа по оспариваемому патенту по отношению к способу, раскрытому в патентном документе [4], являются:

- проведение промывочной операции;
- фильтрация;
- соотношение органического растворителя (раствора сорафениба тозилата в нем) и воды от 1 : 4 до 1 : 10,
- сублимационная сушка.

сложно предположить получение конкретной модификации химического соединения, которая при этом будет полезна, например, достаточно растворима для использования ее для приготовления фармацевтической композиции.

Вместе с тем, анализируя признаки, характеризующие способ по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента, в возражении в отношении отличительных признаков, приводится патентный документ [6] и патентный документ [5] для иллюстрации известности из уровня техники отличительных признаков. При этом необходимо отметить, что признаки одной технологической стадии найдены в разных источниках информации и используются для получения разных форм ибрутиниба. При этом патентный документ [6] описывает получение основания сорафениба.

В возражении не приведен анализ влияния таких признаков на процесс кристаллизации при получении конкретной формы сорафениба тозилата.

При этом в описании к оспариваемому патенту приведены обоснования для выбора параметра признаков с указанием того, какие неблагоприятные последствия могут быть при выходе за границы этих параметров.

Например, в описании к оспариваемому патенту указано, что уменьшение температуры приготовления органического раствора сорафениба



тозилата ниже комнатной температуры  $\sim 25^{\circ}\text{C}$  не целесообразно поскольку требует дополнительных затрат энергии на охлаждение системы и не позволяет получать достаточно концентрированных растворов, а увеличение температуры приготовления органического раствора сорафениба тозилата выше  $80^{\circ}\text{C}$  также не целесообразно из-за необходимости применения специального оборудования.

При этом, раскрыто, что уменьшение соотношения органического раствора сорафениба тозилата: вода меньше 1:4 не целесообразно поскольку выход получаемого продукта уменьшается. Часть препарата остается в смешанном растворе. Однако увеличение соотношения органического раствора сорафениба тозилата: вода больше 1:10 также не целесообразно, так как приводит к увеличению объема смешанного раствора. Это увеличивает общее время получения  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата.

В отношении проведения процесса сублимационной сушки замороженной суспензии сорафениба тозилата в описании отмечено, что она необходима для получения не агрегированного порошка, состоящего из отдельных кристаллитов. Предпочтительным режимом сублимационной сушки является сушка, которую проводят при температурах: на конденсаторе  $(-43\dots-56)^{\circ}\text{C}$ ; на продукте  $(-196\dots+30)^{\circ}\text{C}$  и остаточном давлении в камере  $(9-3)\times 10^{-2}$  Торр в течение 22-26 ч.

В соответствии с вышеизложенным, необходимо констатировать, что в возражении не приведены доводы, позволяющие признать способ получения кристаллической модификации по независимому пункту 2 формулы оспариваемого патента не соответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

От патентообладателя в корреспонденции от 30.04.2021 поступило особое мнение, при этом доводы технического характера, содержащиеся в особом мнении, по существу повторяют доводы, содержащиеся в возражении и дополнениях к нему. Однако следует отметить, что в особом мнении

приведены доводы технического характера, а именно сравнения пиков на картине рентгеновской дифракции основания сорафениба, раскрытого в патентом документе [6] с пиками на картине дифракции  $\beta$ -модификации сорафениба тозилата по оспариваемому патенту. В связи с чем, не могут быть подвергнуты анализу в при рассмотрении настоящего возражения.

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

**отказать в удовлетворении возражения, поступившего 03.02.2020, патент Российской Федерации на изобретение № 2568638 оставить в силе.**