

Приложение
к решению Федеральной службы по
интеллектуальной
собственности, патентам и товарным знакам

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции действующей на дату подачи возражения и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 г. № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Ле Лаборатуар Сервье, FR, Верналис (Р&Д) Лимитед, GB (далее – заявитель), поступившее 10.04.2025, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 20.09.2024 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2021119029, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «НОВЫЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКИЕ ФОРМЫ MCL-1 ИНГИБИТОРА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ И СОДЕРЖАЩИЕ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 22.07.2024, (с учетом исправления технических ошибок от 06.08.2024) в следующей редакции:

1. Кристаллическая Форма М 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-*d*]пиrimидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиrimидин-4-

ил]метокси}фенил)пропановой кислоты (Соединение А), отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

2. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 8,94 и 18,24.

3. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

4. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

5. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 4, отличающаяся тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$) и межплоскостного расстояния d (выраженное в \AA):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

6. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1 - 5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной ^{13}C CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm $\pm 0,2$ ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 5 71,4 и 35,1.

7. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1 - 5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной ^{13}C CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm $\pm 0,2$ ppm): 175,1, 168,5, 167,4, 164,6, 162,6, 157,5 , 156,3, 153,7, 135,5, 134,8, 130,4, 129,9, 128,4, 126,8, 120,9, 119,9, 118,5, 116,9, 112,5, 111,1, 108,9, 78,7, 71,4, 54,9, 42,1 , 35,1 и 18,2.

8. Фармацевтическая композиция, ингибирующая Mcl-1, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую Форму М Соединения А по любому из п.п. 1-7 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака

яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

11. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1-7 для применения в качестве лекарственного средства, ингибирующего Mcl-1.

12. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1-7 для применения в лечении заболеваний, поддающихся лечению путем ингибиции MCL-1, выбранных из рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

13. Кристаллическая Форма М Соединения А для применения по п. 12, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

14. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 1-7, в котором Соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из толуола, 2-метилтетрагидрофурана или смеси толуола и метил-трет-бутилового эфира.

15. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п. 14, в котором Соединение А представляет собой кристаллическую Форму А Соединения А, отличающуюся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

16. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п. 14 или п. 15, в котором концентрация Соединения А в растворителе составляет от 5 до 15 % масс./масс.

17. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 14 - 16, в котором взвесь, полученную в процессе, сушат при температуре от 20 °C до 80 °C.

18. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 14 - 16, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки, используя 1%, 2%, 4% или 7 % по массе исходного материала кристаллической Формы М Соединения А.

19. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п.18, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки при температуре от 20 °C до 60 °C.

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

В подтверждение данного мнения в решении Роспатента указаны следующие источники информации:

- патентный документ RU 2605403 C2, дата публикации 20.12.2016 (далее - [1]);

- статья (Mino R. Caira, «Cristalline Polimorfism of organic compounds», TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, vol.198, p.163-208 (далее - [3]));

- Salma B. et al. Solid formation of pharmaceuticals: Polymorphs, salt and cocrystals. Korean J.Chem.Eng., 2011, 28(2), p.315-322 (с.315-317 раздел “Introduction”, «Polymorphism» (далее - [4]));

- Narayan Variankaval; et al.: “From form to function: Crystallization of active pharmaceutical ingredients”, AIChE, 2008, vol.54(7), p.1682–1688 (p.1682 “Crystal Form”; doi:10.1002/aic.11555 (далее - [5]).

Сохранена нумерация источников информации, представленная в решении Роспатента.

В решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] известно соединение (2R)-2-{[(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-

d]пиrimидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксиfенил)-пиrimидин-4-ил]метокси}fенил)пропановая кислота (соединение A), а также фармацевтическая композиция (с.24 строки 13-38, пример E, пп.37-45 формулы изобретения) и способ лечения рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний на основе применения такого соединения.

При этом отмечено, что предложенное соединение A отличается от соединения, известного из патентного документа [1] тем, что представлено в кристаллической форме M, охарактеризованной конкретными параметрами своей кристаллической решетки.

Технический результат заявленного изобретения, как отмечено в решении Роспатента, рассмотрен как получение как получение стабильной и слегка гигроскопичной кристаллической формы M соединения A (с.3, 15,17 описания, примеры 8,10).

При этом в решении Роспатента резюмировано, что сведений о таком техническом результате как улучшение активности лекарственных средств на основе кристаллической формы M соединения A, в первоначальных материалах заявки не было выявлено. Что касается ссылки заявителя на описание, а именно с.3 строки 3-15, то отмечено, что указанный раздел раскрывает общие сведения о полиморфных формах, в частности физико-химические свойства, которыми может обладать кристалл, и какие характеристики могут изменяться. Единственное упоминание в данном абзаце о соединении A заключается в сложности его получения и показателе растворимости, но указания на получение именно кристаллической формы M соединения A с высокой активностью в описании нет.

Таким образом, указанный заявителем результат, касающийся высокой активности заявленной формы M, в решении Роспатента не был принят во внимание, поскольку отсутствовал в первоначальных материалах заявки.

Вместе с тем в решении Роспатента сделан вывод о том, что несмотря на отсутствие в предшествующем уровне технике сведений о получении стабильной и негигроскопичной кристаллической формы соединения А, на основании уровня техники [3]-[5] для специалиста в данной области техники очевидно, получение кристаллической формы соединения А для создания более стабильной, не гигроскопичной формы, с целью применения по указанному назначению явным образом следует из уровня техники.

Кроме того, в решении Роспатента отмечено, что на основании сведений, представленных в материалах заявки, заявленная кристаллическая модификация по независимому пункту 1 формулы и композиция, включающая такое соединение, проявляют один и тот же вид биологической активности и применяются для лечения тех же заболеваний, что и известное из уровня техники соединение. Следовательно, замена в композиции/лекарственном средстве одной формы соединения на другую не приведет к изменению вида биологического действия.

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что приведенные в описании сведения о достижении стабильности предложенным кристаллическим полиморфом соединения I, явным образом следуют из уровня техники [1]-[3].

Соответственно, изобретения по независимым пунктам 1, 8, 11 и 12 не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

При этом способ получения по независимому пункту 14 формулы был признан патентоспособным.

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса от заявителя поступило возражение, в котором заявитель предоставляет подробности о дополнительных уже предоставленных ранее (в ответе от 30.11.2023)

экспериментальных данных, в которых аморфное соединение А и кристаллическая форма М соединения А были вовлечены в исследование стабильности в течение 5 дней при 100 °С.

При этом заявитель поясняет, что соединение А представляет собой атропоизомерное соединение, проявляющее атропоизомерную конфигурацию (Sa) и IC50 2,8 нМ на мишени Mc1-1, как описано в патентном документе [1] (пример 30 и таблица 1).

Для сравнения, соединение примера 826 из патентного документа [1] представляет собой (Ra) атропоизомер, соответствующий соединению А, и проявляет IC50 735 нМ на мишени Mc1-1.

Для того чтобы гарантировать высокий уровень активности в отношении цели на мишень при терапевтическом применении, необходимо обязательно минимизировать количество гораздо менее активного (Ra) атропоизомера в партиях производимых лекарственных средств.

В проведенном исследовании заявитель помещал в раствор в ацетонитриле различные партии соединения А. Ацетонитрил является элюентом, используемым вовремя заключительной стадии очистки соединения А в препаративной обращенно-фазовой хроматографии в патентном документе [1]. После выпаривания растворителя при пониженном давлении получали аморфный материал. Затем аморфное соединение А и кристаллическую форму М соединения А подвергали исследованию стабильности.

Кристаллическая форма М, участвовавшая в исследовании стабильности, была получена из партии 18136079, которая представляла собой чистую партию атропоизомера (Sa) (менее 0,05 % атропоизомера (Ra)).

Кристаллическая форма М по изобретению существенно ограничивает или даже предотвращает образование менее активного и, следовательно, нежелательного (Ra) атропомера с течением времени.

Следовательно, активность лекарственных средств, содержащих кристаллическую форму М Соединения А, улучшается.

В примерах 8 и 10 описания заявки продемонстрирована стабильность кристаллической формы М при хранении. Таким образом, содержание настоящей заявки, а также дополнительные испытания, представленные выше, демонстрируют, что более стабильная кристаллическая форма М также обладает превосходной атропоизомерной стабильностью при повышенной температуре и, следовательно, также более активна из-за минимального количества менее активного (Ra) атропомера.

Кроме того, заявитель отмечает, что кристаллическая форма М соединения А с улучшенными характеристиками стабильности также позволяет получать композиции с повышенной активностью.

При этом заявитель утверждает, что технический результат, заключающийся в том числе и в улучшении активности лекарственных средств на основе новой кристаллической формы М соединения А был раскрыт в первоначальных материалах заявки на с. 3 строки 3-31.

Вместе с тем, заявитель подчеркивает, что в противопоставленных источниках информации [1], [3]-[5] не раскрыто сведений о получении кристаллической формы М соединения А, а также сведений о получении более активной, стабильной и негигроскопичной кристаллической формы М соединения А.

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

С учетом даты подачи заявки (05.12.2019) правовая база для оценки патентоспособности включает Гражданский Кодекс Российской Федерации, достававший на дату подачи заявки (далее – Кодекс), Правила составления, подачи и рассмотрения документов, являющихся основанием для совершения юридически значимых действий по государственной регистрации изобретений, и их формы (далее – Правила

ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800, Требования к документам заявки на выдачу патента на изобретение (далее – Требования ИЗ), утвержденные приказом Министерства экономического развития РФ от 25.05.2016 № 316, зарегистрированным в Минюсте РФ 11.07.2016 № 42800.

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

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

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

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

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

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

- определение наиболее близкого аналога изобретения;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками заявленного изобретения;

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

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

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

Согласно подпункту 3 пункта 96 Правил ИЗ дополнительные материалы признаются изменяющими заявку по существу, если они содержат, в том числе, указание на технический результат, который обеспечивается изобретением и не связан с техническим результатом, содержащимся в первоначальных документах заявки.

Уточненный технический результат признается связанным с техническим результатом, содержащимся в первоначальных документах заявки, в частности, в следующих случаях:

- уточненный технический результат является причиной или следствием технического результата, раскрытоого в документах заявки на дату подачи заявки;

- уточненный технический результат объективно проявляется при использовании заявленного изобретения и неизбежно принимается во внимание специалистом при создании (разработке) технического решения (например, обязательное требование, предъявляемое к продукту). Заявитель должен обосновать, что он не мог не исследовать и не выявить достижение указанного результата, и представить соответствующие доказательства;

- уточненный технический результат не был указан как технический результат в документах заявки на дату подачи заявки, но он однозначно следует из примеров (то есть технический результат раскрыт в примерах, но не сформулирован как технический результат; не дана его оценка по сравнению с аналогами изобретения).

Согласно пункту 52 Требований ИЗ формула изобретения предназначается для определения объема правовой охраны изобретения, предоставляемой на основании патента.

Согласно подпункту 2 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании изобретения, то есть определяемый формулой изобретения объем правовой охраны изобретения должен быть подтвержден описанием изобретения.

Существо заявленной группы изобретений выражено в приведенной выше формуле.

Прежде всего, необходимо обратить внимание на то, что в Суде по интеллектуальным правам (далее – СИП) определена методология оценки соответствия изобретения, относящегося к полиморфным модификациям химического вещества, условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Таким образом, анализ доводов возражения и доводов, изложенных в решении Роспатента, будет сделан с учетом выводов, изложенных в судебных актах по делам №СИП-96/2022, №СИП-877/2022 и по делу № СИП-1013/2024.

А также с учетом сведений раскрытых в статье ОФС.1.1.0017.15 «Полиморфизм» Государственной фармакопеи Российской Федерации XIII издания, введенной в действие с 01.01.2016 приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29.10.2015 № 771 (далее – Фармакопея [2]), которая упоминается в судебных актах СИП, согласно которой, полиморфизм это способность вещества существовать в различных кристаллических формах при одинаковом химическом

составе.

В упомянутых судебных актах СИП отметил специфику полиморфизма веществ, которая исключает возможность применения стандартной методологии оценки изобретательского уровня новых кристаллических форм известного вещества, по сравнению с самим известным веществом. Поскольку перебор различных полиморфных кристаллических форм вещества может быть рутинной задачей для специалиста, при том, что поиск конкретной полиморфной кристаллической формы может быть направлен и на решение конкретной технической задачи.

Руководствуясь технической информацией о свойствах полиморфов, раскрытой в Фармакопее [2], СИП (Президиум СИП) сделал вывод о том, что поиск конкретной новой кристаллической формы вещества может быть направлен на решение конкретной технической задачи, и такая решающая конкретную задачу новая форма должна признаваться обладающей изобретательским уровнем, если для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Как изложено судебных актах СИП, отличия полиморфных кристаллических форм одного вещества (их совокупность) могут быть неожиданными.

Таким образом, СИП исходит из того, что проверка новой кристаллической формы на соответствие условию патентоспособности «изобретательский уровень» включает в себя анализ в числе прочего:

- известности (или очевидности для специалиста) полиморфизма конкретного вещества (а не полиморфизма в целом как явления);
- известности (или очевидности для специалиста), в том числе стандартности, методов получения конкретной кристаллической формы конкретного вещества;
- неожиданности для специалиста конкретного изменения физико-химических свойств, эффекта (неожиданности технического результата)

по сравнению с известными формами конкретного вещества.

С учетом выводов, сделанных в правовых актах Суда по интеллектуальным правам, необходимо отметить следующее.

Из уровня техники патентный документ [1] (примеры 30, с.24 строка 13-38, примеры А-Е, пп.37-40 и 41-45 формулы изобретения) [см. также патентный документ аналог WO 2015/097123 A1, 02.07.2015 (реферат, примеры 30, примеры А-Е, пп.19,22-30 формулы изобретения), указанный в описании заявки)] известно соединение (2R)-2-{{(5Sa)-5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпиперазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиrimидин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)-пиrimидин-4-ил]метокси}фенил)пропановая кислота (соединение А), а также фармацевтическая композиция и способ лечения рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний на основе применения такого соединения.

Изобретения по независимым пунктам 1, 8, 11 и 12 формулы изобретения отличаются тем, что относятся к кристаллической модификации М соединения А, охарактеризованной соответствующими характеристическими пиками порошковой рентгеновской дифракции.

Что касается технического результата, но необходимо констатировать, что в описании изобретения к заявке отмечено: «Хотя Соединение А является очень многообещающим лекарственным средством, его сложно приготовить. В воде его растворимость ниже 0,001 мг/мл (при pH 7,5). Поскольку химическое вещество может проявлять различные физические свойства, находясь в той или иной кристаллической форме, этот полиморфизм молекулы лекарственного средства может влиять на срок хранения, растворимость, рецептурные свойства, технологические свойства и действие лекарственного средства. Кроме того, разные полиморфы могут иметь разные скорости поглощения в организме, что приводит к более низкой или более высокой биологической активности, чем желательно. В крайних случаях

нежелательный полиморф может даже проявлять токсичность. Таким образом, понимание и контроль полиморфизма дает явное преимущество в выводе на рынок новых лекарственных средств, которые могут быть более активными, более стабильными или более дешевыми в производстве. Однако несмотря на то, что полиморфизм был предметом интенсивных исследований, понимание и контроль этого явления представляет собой серьезную научную проблему. Трудно предсказать, будет ли данная молекула кристаллизоваться в одной или нескольких кристаллических формах, и найти условия, приводящие к такой кристаллизации. Настоящее изобретение относится к новым кристаллическим формам соединения А с вышеупомянутыми преимуществами, а также описывает способы получения Соединения А в четко определенной, идеально воспроизводимой кристаллической форме (в частности, в Форме А или Форме М), имеющей очень хорошую стабильность».

Таким образом, технический результат, касающийся высокой активности кристаллической формы М, подтвержденный дополнительными сравнительными данными, основанными на стабильности формы М за счет минимизации количества менее активного (Ra) атропоизомера, следует считать основанным на первоначальных материальных заявки, в которых указан технический результат, относящийся к получению стабильной кристаллической формы М (подпункт 3 пункта 96 Правил ИЗ)

Так, согласно описанию изобретения к заявке и согласно описанию изобретения к патентному документу [1] соединение А представляет собой атропоизомерное соединение, проявляющее атропоизомерную конфигурацию (Sa) и имеющее показатель IC50 2,8 нМ на мишени Mc1-1 (пример 30 и таблица 1 в [1]), также соединение А представляет собой атропоизомерное соединение, проявляющее атропоизомерную конфигурацию (Ra) и IC50 735 нМ на мишени Mc1-1 (пример 826 в [1]).

В данном случае, для того чтобы гарантировать высокий уровень активности в отношении цели на мишень при терапевтическом применении, необходимо обязательно минимизировать количество гораздо менее активного (Ra) атропоизомера в партиях производимых лекарственных средств.

В кристаллической форме М соединения А минимизировано содержание менее активного (Ra) атропоизомера (см.дополнительные примеры в ответе от 30.11.2023).

В отношении довода, изложенного в решении Роспатента, что такое свойство (минимизировано содержание менее активного (Ra) атропоизомера и более высокая активность) уже было ранее достигнуто для аморфного соединения А (см. пример 30 и таблица 1 в [1]), следует отметить, что согласно дополнительным данным, аморфное соединение А и кристаллическую форму М соединения А подвергали исследованию стабильности в течение 5 дней при 100°C (по 170 мг каждого в герметичных сосудах, помещенных в печь). После 5 дней выдержки при 100°C для каждого образца был проведен XRPD, чтобы проверить, изменилось ли кристаллическое состояние. Затем проводили ВЭЖХ-анализ для количественного определения двух атропоизомеров:

Форма соединения А	% изомера (Ra)
Аморфный	58
Форма М	3

По результатам исследований можно резюмировать, что кристаллическая форма М по изобретению значительно ограничивает или даже предотвращает образование нежелательного (Ra) атропоизомера с течением времени.

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту представлены исследования стабильности кристаллической Формы М соединения А относительно температуры и влажности после 6-месячного периода хранения в различных условиях. Более конкретно, кристаллическая

форма М соединения А остается стабильной после 12-месячного периода хранения в условиях 25°C/ 60% ОВ или 30°C/ 65% ОВ (см. пример 10, таблица).

Таким образом, более стабильная кристаллическая форма М по независимому пункту 1 формулы (см. примеры 8 и 10 описания изобретения к заявке) также и более активная, за счет минимизированного содержания менее активного (Ra) атропоизомера, что в свою очередь и связано со стабильностью формы М по сравнению с аморфным соединением А при повышении температуры.

Кроме того, кристаллическая форма М соединения А с улучшенными характеристиками стабильности также позволяет получать композиции с повышенной активностью.

Следует согласиться с доводом заявителя о том, что на практике после некоторого времени хранения композиция, содержащая новую, более стабильную форму активного ингредиента, безусловно, будет содержать большее количество этого активного ингредиента, чем композиция, приготовленная с тем же начальным количеством известной, менее стабильной формы этого вещества, что подтверждено заявителем в представленных дополнительных примерах.

Следует констатировать, что патентный документ [1] не содержит информации о том, что способность к полиморфизму соединения А очевидна для специалиста.

Патентный документ [1], не содержит информации об известности (или очевидности для специалиста), в том числе стандартности, методов получения конкретной кристаллической формы конкретного вещества, а источники информации [3]-[5] не содержат сведений о том, каким образом может быть осуществлен выбор оптимальных или рабочих значений параметров, с целью достижения конкретного технического результата (пункт 77 Правил ИЗ).

Таким образом, следует констатировать, что предложенная группа

изобретений по независимым пунктам 1, 8, 11 и 12 формулы, основанная на новом полиморфе М соединения А, для специалиста явным образом не следующая из уровня техники, соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Изобретение по независимому пункту 14 формулы, раскрывающее способ получения кристаллической формы М соединения А в решении Роспатента было признано соответствующим всем условиям патентоспособности.

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

удовлетворить возражение, поступившее 10.04.2025, отменить решение Роспатента от 20.09.2024 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 27.07.2024 в редакции, уточненной в возражении.

(21) 2021119029

(51) МПК

C07D 495/04 (2006.01)

A61P 37/00 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(57)

1. Кристаллическая Форма М 2-{[5-{3-хлор-2-метил-4-[2-(4-метилпiperазин-1-ил)этокси]фенил}-6-(4-фторфенил)тиено[2,3-d]пиридин-4-ил]окси}-3-(2-{[2-(2-метоксифенил)пиридин-4-ил]метокси}фенил)пропановой кислоты (Соединение А), отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

2. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 8,94 и 18,24.

3. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 8,94; 13,67; 14,75; 17,22; 18,24.

4. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 1, отличающаяся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции,

имеющую следующие дифракционные линии (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 6,27; 8,94; 9,09; 12,16; 13,67; 14,75; 15,06; 16,97; 17,22; 17,44; 18,24; 19,16; 19,93; 20,91; 25,88.

5. Кристаллическая Форма М Соединения А по п. 4, отличающаяся тем, что она имеет следующую диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, измеренную в трансмиссионном режиме спиннера с помощью дифрактометра Empyrean фирмы PANalytical с детектором PIXCel 1D и выраженную с помощью положения линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$) и межплоскостного расстояния d (выраженное в Å):

Линия №	Угол 2-тета (градусы)	Межплоскостное расстояние (Å)
1	6,27	14,10
2	8,94	9,89
3	9,09	9,73
4	12,16	7,28
5	13,67	6,48
6	14,75	6,00
7	15,06	5,88
8	16,97	5,22
9	17,22	5,15
10	17,44	5,08
11	18,24	4,86
12	19,16	4,63
13	19,93	4,45
14	20,91	4,25
15	25,88	3,44

6. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1 - 5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной ^{13}C CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm $\pm 0,2$ ppm): 175,1, 153,7, 134,8, 108,9, 5 71,4 и 35,1.

7. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1 - 5, отличающаяся тем, что она имеет спектр твердотельной ^{13}C CP/MAS ЯМР спектроскопии, содержащий следующие пики (выраженные в ppm $\pm 0,2$ ppm): 175,1, 168,5, 167,4, 164,6, 162,6, 157,5 , 156,3, 153,7, 135,5, 134,8, 130,4, 129,9,

128,4, 126,8, 120,9, 119,9, 118,5, 116,9, 112,5, 111,1, 108,9, 78,7, 71,4, 54,9, 42,1 , 35,1 и 18,2.

8. Фармацевтическая композиция, ингибирующая Mcl-1, содержащая в качестве активного ингредиента кристаллическую Форму М Соединения А по любому из п.п. 1-7 в сочетании с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, глидантами, разбавителями, наполнителями или стабилизаторами.

9. Фармацевтическая композиция по п. 8 для лечения рака, аутоиммунных заболеваний и заболеваний иммунной системы.

10. Фармацевтическая композиция по п. 9, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови, миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

11. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1-7 для применения в качестве лекарственного средства, ингибирующего Mcl-1.

12. Кристаллическая Форма М Соединения А по любому из п.п. 1-7 для применения в лечении заболеваний, поддающихся лечению путем ингибирования MCL-1, выбранных из рака, заболеваний иммунной системы и аутоиммунных заболеваний.

13. Кристаллическая Форма М Соединения А для применения по п. 12, где рак выбран из рака мочевого пузыря, рака мозга, рака молочной железы, рака матки, хронических лимфоидных лейкозов, колоректального рака, рака пищевода, рака печени, лимфобластных лейкозов, острого миелоидного лейкоза, лимфом, меланом, злокачественных болезней крови,

миелом, рака яичников, немелкоклеточного рака легких, рака простаты и мелкоклеточного рака легких.

14. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 1-7, в котором Соединение А кристаллизуют в растворителе, выбранном из толуола, 2-метилтетрагидрофурана или смеси толуола и метил-трет-бутилового эфира.

15. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п. 14, в котором Соединение А представляет собой кристаллическую Форму А Соединения А, отличающуюся тем, что она имеет диаграмму порошковой рентгеновской дифракции, показывающую по крайней мере 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16 или все из следующих дифракционных линий (Брэгговский угол 2 тета, выраженный в градусах $\pm 0,2^\circ$): 7,52; 8,89; 9,58; 10,35; 11,25; 13,08; 14,44; 16,61; 17,07; 17,71; 19,10; 20,60; 20,80; 21,69; 22,14; 23,63; 27,36.

16. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п. 14 или п. 15, в котором концентрация Соединения А в растворителе составляет от 5 до 15 % масс./масс.

17. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 14 - 16, в котором взвесь, полученную в процессе, сушат при температуре от 20 °C до 80 °C.

18. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по любому из п.п. 14 - 16, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки, используя 1%, 2%, 4% или 7 % по массе исходного материала кристаллической Формы М Соединения А.

19. Способ получения кристаллической Формы М Соединения А по п.18, в котором кристаллизацию вызывают введением затравки при температуре от 20 °C до 60 °C.

(56) RU 2605403 C2, 20.12.2016

MINO R.CAIRA, Crystalline polymorphism of organic compounds,
TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, Springer Verlag Berlin
Heidelberg, 1998, V.198, p.163-208

Sarma B. et al. Solid formation of pharmaceuticals: Polymorphs, salt and
cocrystals. Korean J.Chem.Eng., 2011, 28(2), p.315-322

Narayan Variankaval et al.: "From form to function: Crystallization of
active pharmaceutical ingredients", AIChE, 2008, vol.54(7), p.1682-1688
doi:10.1002/aic.11555