

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 ПФАЙЗЕР ИНК., US (далее – заявитель), поступившее 04.06.2025, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 11.11.2024 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2023105806, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «ТВЕРДЫЕ ФОРМЫ ИНГИБИТОРА CDK4», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции, поступившей 11.09.2024, в следующей редакции:

1. Кристаллическая форма моногидрата 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола (PF-07220060) (Форма 2), твердотельный ЯМР 19F спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) -126,1 и -125,6 м.д. ± 0,2 м.д.; и

порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой включает пики при значениях угла 2θ ($^\circ$) 9,6, 11,8 и $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма по п.1, ПРДГ которой дополнительно включает пик при значении угла 2θ ($^\circ$) $12,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, ПРДГ которой дополнительно включает пик при значении угла 2θ ($^\circ$) $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая форма по п.1, 2 или 3, рамановский спектр которой включает пики при значениях волнового числа (см^{-1}) 1484, 1555 и $1587 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

5. Кристаллическая форма по п.4, рамановский спектр которой дополнительно включает пик при значении волнового числа (см^{-1}) $1387 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

6. Кристаллическая форма по п.4 или 5, рамановский спектр которой дополнительно включает пик при значении волнового числа (см^{-1}) $1395 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 6, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

8. Кристаллическая форма по п.7, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой дополнительно включает один, два или три резонансных сигнала при значениях химического сдвига (м.д.), выбранных из группы, состоящей из 50,3, 109,8 и 129,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

9. Кристаллическая форма по любому из пп. со 1 по 8, твердотельный ЯМР ^{19}F спектр включает резонансный сигнал при значении химического сдвига (м.д.) $-126,1 \text{ м.д.} \pm 0,2 \text{ м.д.}$ 10. Кристаллическая форма по любому из пп. со 1 по 9, твердотельный ЯМР ^{19}F спектр которой дополнительно включает резонансный сигнал при значении химического сдвига (м.д.) $-125,6 \text{ м.д.} \pm 0,2 \text{ м.д.}$

11. Кристаллическая форма моногидрата PF-07220060 (Форма 2), твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

12. Кристаллическая форма по п.11, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой дополнительно включает один, два или три резонансных сигнала при значениях химического сдвига (м.д.), выбранных из группы, состоящей из 50,3, 109,8 и 129,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

13. Кристаллическая форма моногидрата PF-07220060 (Форма 2), обладающая следующими характеристиками: (а) порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ), включающая пики при значениях угла 2θ ($^\circ$) 9,6, 11,8 и $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$; (б) рамановский спектр, включающий пики при значениях волнового числа (см^{-1}) 1484, 1555 и $1587 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$; (с) твердотельный ЯМР ^{13}C спектр, включающий резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.; или (д) твердотельный ЯМР ^{19}F спектр, включающий резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) -126,1 и -125,6 м.д. $\pm 0,2$ м.д.; или любой комбинацией характеристик (а), (б), (с) и (д).

14. Фармацевтическая композиция для лечения рака, включающая терапевтически эффективное количество кристаллической формы по любому из пп. с 1 по 13 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. с 1 по 13.

16. Способ по п.15, где рак выбран из группы состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака печени, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичников, перитонеального рака, рака фаллопиевых труб, рака шейки матки, рака матки, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака головы и шеи, рака яичек, рака надпочечников, рака кожи, рака мозга, саркомы и лимфомы.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 13, предназначенная для лечения рака.

18. Кристаллическая форма по п.17, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака печени, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичников, перитонеального рака, рака фаллопиевых труб, рака шейки матки, рака матки, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака головы и шеи, рака яичек, рака надпочечников, рака кожи, рака мозга, саркомы и лимфомы.

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 WO 2019/207463 A1, дата публикации 30.10.2019 (далее - [1]);

- статья 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 - [2]);

- статья MINO R. CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", *TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY*, 1998, vol.198, pp.163-208 (с.164-166, section 2.1-2.2,3.1) (далее - [3]);

- статья Stephen Byrn et al.: *Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations*”, Review, *Pharmaceutical Research*, 1995, vol.12, no.7, p.945-954 (с.949-951 «Hydrate (A-D)»), (далее - [4]);

- статья Sherry L.Morissette et al.: “High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids”, *ADVANCED DRUG DELIVERYREVIEWS*, 2004, v.56, pp.275-300 (section 1) (далее - [5]);

- статья Fang Tian et al. Factors affecting crystallization of hydrates. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2010, vol.62, pp.1534-1546 (p.1534 Introduction,

p.1535-1536 (правая колонка второй абзац) (doi.10.1111/j.2042-7158.2010.01186.x (далее - [6]);

- статья Митькина Л.И., Ковалева Е.Л., Прокопов И.А. Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 2015, (2):9-12) (далее - [7]).

В решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] известно соединение 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола, которое может быть получено в том числе, в кристаллической форме и в виде гидрата (см.пример А94, с.266-268,270, с.88 строка 22-27,стр.89 строка 26-27, с.92 строка 20-29, с.96 строка 12-15, п.19 формулы изобретения). При этом известно, что данное соединение применяется для лечения рака (см.с.88 строка 31-36, с.97 строка 6-стр.98 строка 1-30, пп.20-22 формулы изобретения).

Предложенная в пунктах 1,11,13 форма моногидрата 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола, охарактеризована определенными показателями, а именно твердотельным ЯМР ¹⁹F и ¹³C, и порошковой рентгеновской дифрактограммой.

В решении Роспатента технический результат был рассмотрен как получение кристаллической формы моногидрата 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола («PF-07220060») формы 2, обладающей свойствами улучшенной стабильности и пониженной гигроскопичности.

При этом в решении, в отношении физико-химических свойств предложенной формы, отмечено, что в данной области техники известно, что формы соединений, таких как кристаллы, гидраты и сольваты получают именно с целью улучшения/модифицирования таких свойств как стабильность, чистота,

растворимость, гигроскопичность, биодоступность, кристалличность, прессуемость, сыпучесть и т.д. (см. статьи [2]-[7]).

Однако в материалах заявки не приведены сведения о новых, по сравнению с известным соединением, свойствах предложенной кристаллической формы соединения PF-07220060 в качественном или количественном отношении, не следующих для специалиста явным образом из уровня техники, а также сведения, достоверно подтверждающие проявление таких новых свойств.

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что с учетом известного уровня техники, для специалиста в данной области техники, предложенное изобретение, а именно кристаллическая форма соединения PF-07220060, обладающая такими свойствами как стабильность и гигроскопичность, с целью использования по указанному назначению, явным образом следует из уровня техники.

Кроме того, в решении Роспатента отмечено, что признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 2-10 и 12 формулы, являются уточняющими в части характеристических пиков и спектров полученной формы в кристаллической модификации, которые изучаются после получения формы вещества, с целью идентифицирования структуры полученного соединения. Признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 17-18 известны из патентного документа [1].

В отношении изобретений по пунктам 14 и 15 формулы, в решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] (с.88 строка 31-36, с.97 строка 6-с.98 строка 1-30, пп.19-22 формулы изобретения) известны фармацевтическая композиция и способ лечения рака на основе соединения PF-07220060. При этом предложенные фармацевтическая композиция и способ лечения отличаются от известных тем, что в качестве активного ингредиента используют соединение PF-07220060 в виде моногидрата, в определенной кристаллической форме.

В материалах заявки приведены данные, раскрывающие свойства стабильности, и гигроскопичности для заявленной кристаллической формы моногидрата 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола (PF-07220060) формы 2 (примеры 14,15,17 и 19). При этом в материалах заявки не приведены сведения о новых по сравнению с известным соединением свойствах заявленной кристаллической формы соединения PF-07220060 в качественном или количественном отношении, не следующих для специалиста явным образом из уровня техники, а также сведения, достоверно подтверждающие проявление таких новых свойств.

При этом в решении отмечено, что кристаллическая форма соединения PF-07220060, применяется по тому же назначению, что и известное из уровня техники соединение, следовательно, замена в композиции или способе лечения одной формы соединения на другую не приведет к изменению биологического вида действия.

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретения по пунктам 14 и 15 формулы, характеризующие композиции и способ лечения, не могут быть признаны соответствующими условию патентоспособности изобретательский уровень, поскольку явным образом следует из уровня техники.

Признаки, охарактеризованные в пункте 16 формулы известны из патентного документа [1].

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса от заявителя поступило возражение, в котором по существу отмечено следующее.

В материалах заявки (см. примеры 17-19 и таблицы 19, 21) показано, что известная твердая форма соединения PF-07220060 (Форма 1) равно, как и его аморфная форма (Форма 8), обладают низкой гигроскопичностью и

недостаточной термической стабильностью, что создает проблемы при изготовлении, хранении и применении готовых твердых лекарственных форм соединения PF-07220060. Соответственно, по мнению патентообладателя, исходя из имеющихся в описании настоящей заявки данных можно утверждать, что конкретная техническая задача, на решение которой направлена предложенная группа изобретений, состоит в получении новой кристаллической формы соединения PF-07220060, которая обладает улучшенными физико-химическими характеристиками, такими как термическая стабильность и гигроскопичность, которые необходимы для успешного изготовления, хранения и применения готовых твердых лекарственных форм соединения PF-07220060.

Вместе с тем, заявитель отмечает, что в патентном документе [1] раскрыто 226 соединений, одно из которых представляет собой PF-07220060 и нет информации о том, что полученный продукт является кристаллическим и представляет собой кристаллический моногидрат соединения PF-07220060.

При этом заявитель отмечает, что в материалах настоящей заявки, описывая получение используемой для сравнения кристаллической Формы 1 соединения PF-07220060 по примеру A94 в патентном документе US10233188 B2 от 19.03.2019 (далее – [8]). Однако в этом документе также отсутствуют сведения о том, что соединение PF-07220060 было получено в кристаллической форме.

В свою очередь, имеющаяся в патентном документе [1] информация о том, что известные соединения могут быть получены в виде гидратов, включая полиморфы (с. 89, строки 26-29), носит общий характер и не имеет прямого отношения к конкретному соединению PF-07220060.

В соответствии с указанным техническим результатом заявитель обращает внимание на то, что в описания заявки представлены сведения, которые показывают, что предложенная Форма 2 демонстрирует пониженную гигроскопичность по сравнению с Формой 8 (аморфная форма соединения PF-07220060) и Формой 1 (кристаллическая форма гидрата соединения PF-

07220060), в также демонстрирует улучшенную термическую стабильность по сравнению с Формой 8 и Формой 1.

При этом по мнению заявителя, публикации [2]-[7] касаются общих сведений о получении различных твердых форм лекарственных соединений, включая их кристаллические формы, и не содержат информацию о получении новой кристаллической формы моногидрата PF-07220060) (Форма 2) с улучшенной стабильностью и пониженной гигроскопичностью.

Заявитель также утверждает, что специалисту в области полиморфных форм хорошо известно, что невозможно заранее предсказать, сколько полиморфных форм существует для данной молекулы, если таковые вообще существуют, не говоря уже о том, каковы будут их физико-химические свойства. Это, по мнению заявителя, подтверждается, например, информацией, представленной в статье [5] (с. 276-277, 291).

Также в статье [3] (с. 199, раздел 4.1, строки 15-17) отмечается, что «нет никаких гарантий, что конкретная молекула будет образовывать устойчивый кристалл, который сохранится после воздействия, которому он будет подвергнут».

Таким образом, по мнению заявителя, из предшествующего уровня техники [1]-[7] не было известно, что соединение PF-7220060 обладает стабильной кристаллической структурой.

Аналогичные доводы приведены в поддержку изобретений по пунктам 14 и 15 формулы.

Кроме того, в возражении заявитель обращает внимание на рекомендации Суда по интеллектуальным правам (СИП) в отношении проверки изобретательского уровня новой кристаллической формы по делу № СИП-877/20223 и по делу № СИП- 96/2022.

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

С учетом даты подачи заявки (13.09.2021) 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;

- основанное на создании химического соединения, являющегося формой известного химического соединения (в частности, изомером, стереоизомером, энантиомером, аморфной или кристаллической формой) или его производным (в частности, солью, сольватом, гидратом, комплексным соединением или эфиром), если такое соединение не проявляет новых по сравнению с известным соединением свойств в качественном или количественном соотношении, не следующих для специалиста явным образом из уровня техники (подпункт дополнительно включен с 8 июня 2021 года приказом Минэкономразвития России от 31 марта 2021 года №155).

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, 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, 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 в 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.

В отношении подпункта, внесенного в пункт 77 Правил ИЗ 8 июня 2021 (см. правовую базу выше), в котором указано, что изобретение, основанное на создании химического соединения, являющегося формой известного химического соединения (в частности, аморфной или кристаллической формой) или его производным (в частности гидратом), если такое соединение не проявляет новых по сравнению с известным соединением свойств в качественном или количественном соотношении, не следующих для специалиста явным образом из уровня техники, необходимо отметить, что указанные дополнения не накладывают каких-либо ограничений на то, какие именно свойства должны быть новыми.

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

Из уровня техники, а именно из патентного документа [1] известно соединение 1,5-ангидро-3-(5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1Н-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-

D-трео-пентитол (далее соединение PF-07220060).

Также из патентного документа [1] известно, что соединение PF-07220060 применяется для лечения рака и может входить в состав фармацевтической композиции в качестве активного компонента наряду с фармацевтически приемлемым носителем или вспомогательным веществом.

Однако согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что из примера А94 патентного документа [1] известно, что упомянутое соединение PF-07220060 получали в кристаллической форме нельзя.

Конечное соединение PF-07220060, согласно примеру А94 патентного документа [1], получали в твердой форме, однако аморфная это форма или кристаллическая не указано, кроме того, показатели, например, твердотельного ЯМР 19F и 13C или данные согласно порошковой рентгеновской дифрактограмме для соединения PF-07220060 в патентном документе [1] не приведены.

Патентный документ [1] посвящен поиску новых соединений (раскрыто 226 соединений), которые являются эффективными ингибиторами циклинзависимой киназы 4 (CDK4) и могут применяться для лечения аномального роста клеток, включая рак.

В патентном документе [1] не решалась задача получения полиморфов каких-либо соединений, в частности соединения указанного в заявке. Также не ставилась задача по улучшению известных свойств данного соединения или выявления новых свойств.

Следует согласиться с доводом заявителя о том, что в материалах заявки, описывая получение используемой для сравнения кристаллической Формы 1 моногидрата соединения PF-07220060, авторы ссылаются на пример А94, представленный в патентном документе [8]. Однако в этом документе также отсутствуют сведения о том, что соединение PF-07220060 было получено в кристаллической форме.

Основываясь на процедуре получения, раскрытой в упомянутом выше примере А94, кристаллическая форма гидрата соединения PF-07220060

(Форма 1), а также аморфная форма соединения PF-07220060 (Форма 8), были получены авторами настоящего изобретения как формы сравнения.

Кроме того, следует согласиться с доводом заявителя о том, что имеющаяся в патентном документе [1] информация о том, что известные соединения могут быть получены в виде гидратов, включая полиморфы (с. 89, строки 26-29), носит общий характер и не имеет прямого отношения к конкретному соединению PF-07220060.

Таким образом, из патентного документа [1] и его патентного аналога патентного документа [8] не известно получение моногидрата соединения PF-07220060 в кристаллической форме.

В соответствии с изложенным следует констатировать, что изобретения по независимым пунктам 1, 11 и 13 формулы изобретения отличаются тем, что относятся к кристаллической модификации моногидрата соединения PF-07220060 (Форма 2), охарактеризованной определенными показателями, а именно твердотельным ЯМР ¹⁹F и ¹³C, и порошковой рентгеновской дифрактограммой.

Технический результат заключается в получении кристаллической формы 2 моногидрата соединения PF-07220060, обладающей свойствами улучшенной стабильности и пониженной гигроскопичности.

В решении Роспатента не отрицается тот факт, что в материалах заявки (примеры 14, 15, 17 и 19) приведены данные, раскрывающие свойства стабильности и гигроскопичности для предложенной кристаллической формы 2 моногидрата соединения PF-07220060.

Кроме того, сведения, представленные в таблице 19 (с. 98 описания заявки), показывают, что предложенная Форма 2 демонстрирует пониженную гигроскопичность по сравнению с Формой 8 (аморфная форма соединения PF-07220060) и Формой 1 (кристаллическая форма гидрата соединения PF-07220060). Сведения, представленные в таблице 21 (с. 99 описания заявки), показывают, что предложенная Форма 2 демонстрирует улучшенную термическую стабильность по сравнению с Формой 8 и Формой 1.

Между тем, следует согласиться с заявителем, что публикации [2]-[7] касаются общих сведений о получении различных твердых форм лекарственных соединений, включая их кристаллические формы, и не содержат информацию о получении новой кристаллической формы моногидрата соединения PF-07220060) (Форма 2) с улучшенной стабильностью и пониженной гигроскопичностью.

При этом также следует согласиться, что согласно статьям [3] и [5] специалист в данной области не может с разумной степенью ожидания прогнозировать существование кристаллической формы для конкретного моногидрата соединения PF-07220060, тем более обладающего улучшенной термической стабильностью и пониженной гигроскопичностью.

Вместе с тем, следует констатировать, что патентный документ [1] не содержит информации о том, что способность к полиморфизму соединения PF-07220060 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 [2]-[7] не содержат сведений о том, каким образом может быть осуществлен выбор оптимальных или рабочих значений параметров, с целью достижения конкретного технического результата.

Что касается дополнений, изложенных в подпункте пункте 77 Правил ИЗ от 08.06.2021 (см. правовую базу), то, как уже отмечено выше, указанные дополнения не накладывают каких-либо ограничений на то, какие именно свойства должны быть новыми.

Таким образом, следует констатировать, что предложенная группа изобретений по независимым пунктам 1, 11 и 13 формулы, раскрывающие кристаллическую форму 2 моногидрата соединения PF-07220060, а также изобретения по независимым пунктам 14 и 15 формулы основанные на новой кристаллической форме 2 соединения PF-07220060, соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350

Кодекса).

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

удовлетворить возражение, поступившее 04.06.2025, отменить решение Роспатента от 11.11.2024 и выдать патент Российской Федерации на изобретение.

(21) 2023105806

(51) МПК

C07D 405/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(57)

1. Кристаллическая форма моногидрата 1,5-ангидро-3-({5-хлор-4-[4-фтор-2-(2-гидроксипропан-2-ил)-1-(пропан-2-ил)-1H-бензимидазол-6-ил]пиримидин-2-ил}амино)-2,3-дидеокси-D-трео-пентитола (PF-07220060) (Форма 2), твердотельный ЯМР 19F спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) -126,1 и -125,6 м.д. \pm 0,2 м.д.; и порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ) которой включает пики при значениях угла 2θ ($^\circ$) 9,6, 11,8 и $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$.

2. Кристаллическая форма по п.1, ПРДГ которой дополнительно включает пик при значении угла 2θ ($^\circ$) $12,4^\circ \pm 0,2^\circ$.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, ПРДГ которой дополнительно включает пик при значении угла 2θ ($^\circ$) $21,0^\circ \pm 0,2^\circ$.

4. Кристаллическая форма по п.1, 2 или 3, рамановский спектр которой включает пики при значениях волнового числа (см^{-1}) 1484, 1555 и $1587 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

5. Кристаллическая форма по п.4, рамановский спектр которой дополнительно включает пик при значении волнового числа (см^{-1}) $1387 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

6. Кристаллическая форма по п.4 или 5, рамановский спектр которой дополнительно включает пик при значении волнового числа (см^{-1}) $1395 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$.

7. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 6, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

8. Кристаллическая форма по п.7, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой дополнительно включает один, два или три резонансных сигнала при значениях химического сдвига (м.д.), выбранных из группы, состоящей из 50,3, 109,8 и 129,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

9. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 8, твердотельный ЯМР ^{19}F спектр которой включает резонансный сигнал при значении химического сдвига (м.д.) -126,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

10. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 9, твердотельный ЯМР ^{19}F спектр которой дополнительно включает резонансный сигнал при значении химического сдвига (м.д.) -125,6 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

11. Кристаллическая форма моногидрата PF-07220060 (Форма 2), твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой включает резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

12. Кристаллическая форма по п.11, твердотельный ЯМР ^{13}C спектр которой дополнительно включает один, два или три резонансных сигнала при значениях химического сдвига (м.д.), выбранных из группы, состоящей из 50,3, 109,8 и 129,1 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

13. Кристаллическая форма моногидрата PF-07220060 (Форма 2), обладающая следующими характеристиками: (а) порошковая рентгеновская дифрактограмма (ПРДГ), включающая пики при значениях угла 2θ ($^\circ$) 9,6, 11,8 и $14,7^\circ \pm 0,2^\circ$; (b) рамановский спектр, включающий пики при значениях волнового числа (cm^{-1}) 1484, 1555 и $1587 \text{ cm}^{-1} \pm 2 \text{ cm}^{-1}$; (c) твердотельный ЯМР ^{13}C спектр, включающий резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) 22,8 и 163,0 м.д. $\pm 0,2$ м.д.; или (d) твердотельный ЯМР ^{19}F спектр, включающий резонансные сигналы при значениях химического сдвига (м.д.) -126,1 и -125,6 м.д. $\pm 0,2$ м.д.; или любой комбинацией характеристик (а), (b), (c) и (d).

14. Фармацевтическая композиция для лечения рака, включающая терапевтически эффективное количество кристаллической формы по любому из пп. с 1 по 13 и фармацевтически приемлемый носитель или эксципиент.

15. Способ лечения рака у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту терапевтически эффективного количества кристаллической формы по любому из пп. с 1 по 13.

16. Способ по п.15, где рак выбран из группы состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака печени, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичников, перитонеального рака, рака фаллопиевых труб, рака шейки матки, рака матки, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака головы и шеи, рака яичек, рака надпочечников, рака кожи, рака мозга, саркомы и лимфомы.

17. Кристаллическая форма по любому из пп. с 1 по 13, предназначенная для лечения рака.

18. Кристаллическая форма по п.17, где рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака предстательной железы, рака легких, рака печени, рака почки, рака мочевого пузыря, рака яичников, перитонеального рака, рака фаллопиевых труб, рака шейки матки, рака матки, рака поджелудочной железы, рака желудка, колоректального рака, рака пищевода, рака головы и шеи, рака яичек, рака надпочечников, рака кожи, рака мозга, саркомы и лимфомы.

(56) WO 2019207463 A1, 31.10.2019

NARAYAN VARIANKAVAL et al. «From form to function: Crystallization of active pharmaceutical ingredients», AIChE, 2008, vol.54(7), p.1682–1688

MINO R. CAIRA: «Crystalline Polymorphism of Organic Compounds», TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, vol.198, pp.163-208

Stephen Byrn et al.: "Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations", Review, Pharmaceutical Research, 1995, vol.12, no.7, p.945-954

Sherry L.Morissette et al.: «High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids», ADVANCED DRUG DELIVERYREVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300 (section 1)

Fang Tian et al. «Factors affecting crystallization of hydrates». Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2010, vol.62, pp.1534-1546 (doi.10.1111/j.2042-7158.2010.01186.x)

МИТЬКИНА Л.И., и др. «Стресс-исследования и фотостабильность как часть данных по фармацевтической разработке лекарственного средства». Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Москва, 2015, (2):9-12)

RU 2726115 C1, 09.07.2020