

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 01.03.2024, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее Роспатент) от 07.08.2023 об отказе в выдаче патента Российской Федерации на изобретение по заявке № 2021109514, при этом установлено следующее.

Заявлена группа изобретений «ТОЗИЛАТ ПИРРОЛО[2,3-D]ПИРИМИДИНА, ЕГО КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ ПРОДУКТЫ ДЛЯ ЭТОЙ ЦЕЛИ», охарактеризованная в формуле, представленной в корреспонденции от 02.11.2023, в следующей редакции:

1. П-толуолсульфонат 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.
2. Кристаллическая форма п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она.

3. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 14,1, 16,7, 17,9 и $21,6^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$.

4. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из 17,3, 21,3, 28,7, 131,6 и 147,9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

5. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617, 1601, 1040, 1032, 799 и $766\text{ см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$.

6. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 16,7, $17,9^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$, и химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из 131,6, 147,9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

7. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 16,7, $17,9^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$, и набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617, 1601 $\text{см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$.

8. Кристаллическая форма по п. 2, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 16,7, $17,9^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$, набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617, 1601 $\text{см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$ и химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из 131,6, 147,9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая способностью ингибировать киназу Janus (JAK), содержащая терапевтически эффективное количество кристаллической формы по п. 2 и один или более фармацевтически приемлемых носителей.

10. Способ лечения опосредованного JAK нарушения или патологического состояния, выбранного из ревматоидного артрита, миозита, васкулита, пузырчатки, буллезного пемфигоида, воспалительной болезни кишечника, болезни Крона, язвенного колита, целиакии, проктита, эозинофильного гастроэнтерита, мастоцитоза, болезни Альцгеймера, волчанки, нефрита, системной красной волчанки, псориаза, экземы, дерматита, зуда или других сопровождающихся зудом патологических состояний, витилиго,

алопеции, аутоиммунных нарушений щитовидной железы, рассеянного склероза, большого депрессивного расстройства, аллергии, астмы, болезни Шегрена, синдрома Рейтера, полимиозита-дерматомиозита, системного склероза, нодозного полиартериит, тиреоидита Хашимото, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного атрофического гастрита при пернициозной анемии, аутоиммунного энцефаломиелита, аутоиммунного орхита, болезни Гудпасчера, аутоиммунной тромбоцитопении, симпатической офтальмии, миастении гравис, болезни Грейвса, первичного билиарного цирроза, хронического агрессивного гепатита, мембранозной гломерулопатии, отторжения трансплантата органа, реакции "трансплантат против хозяина", отторжения трансплантата органа и клетки, ксенотрансплантации, синдрома Когана, анкилозирующего спондилита, гранулематоза Вегенера, аутоиммунной алопеции, диабета типа I или юношеского диабета, осложнений при диабете, тиреоидита, хронического обструктивного заболевания легких, острого респираторного заболевания, кахексии, рака, алиментарного рака/рака желудочно-кишечного тракта, рака толстой кишки, рака печени, рака кожи, тучноклеточной опухоли, плоскоклеточной карциномы, рака груди, молочной железы, рака яичников, рака предстательной железы, лейкоза, Т-клеточного лейкоза взрослых из активированных клеток В-типа, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы, рака почки, рака легких, рака мышц, рака кости, рака мочевого пузыря, рака головного мозга, меланомы, меланомы полости рта или метастатической меланомы, саркомы Капоши, септического шока, кардиопульмональной дисфункции, острого миелолейкоза, Т-клеточного острого лимфобластного лейкоза, множественной миеломы, миелопролиферативных нарушений, пролиферативной диабетической ретинопатии, ассоциированных с ангиогенезом нарушений, солидных опухолей, рака поджелудочной железы, опухолей головного мозга, глиом, астроцитомы, олигодендроглиомы, глиобластомы, острой травмы ЦНС, травматического повреждения головного мозга, энцефалита, инсульта, повреждения спинного мозга, эпилепсии, припадков, хронического

нейровоспаления, ассоциированного с нейродегенерацией, болезни Паркинсона, бокового амиотрофического склероза, болезни Гентингтона, ишемии головного мозга, деменции коры лобно-височной доли головного мозга, нервно-психиатрических нарушений, шизофрении, биполярного расстройства, терапевтически резистентной депрессии, посттравматического стрессового расстройства, состояния тревоги, опосредуемых аутоантителами энцефалопатий, глазных болезней, аутоиммунных заболеваний глаз, кератоконъюнктивита, весеннего конъюнктивита, увеита, увеита, ассоциированного с болезнью Бехчета, и факогенного увеита, кератита, герпетического кератита, кератоконуса, эпителиальной дистрофии роговицы, помутнения роговицы белого цвета, пузырьчатки глаз, разъедающей язвы роговицы, склерита, офтальмопатии Грейвса, синдрома Фогта-Койанаги-Харада, сухого кератоконъюнктивита (сухого кератита), фликтены, иридоциклита, саркоидоза, эндокринной офтальмопатии, симпатического офтальмита, аллергического конъюнктивита и неоваскуляризации глаза, включающий введение субъекту, страдающему от указанного заболевания или патологического состояния, эффективного количества композиции, содержащей соль по п. 1.

11. Способ по п. 10, где заболеванием является язвенный колит.

12. Способ по п. 10, где заболеванием является ревматоидный артрит.

13. Способ по п. 10, где заболеванием является гнездная алопеция.

14. Способ по п. 10, где заболеванием является псориаз.

15. Способ получения п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, включающий перемешивание раствора моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, растворенного в подходящем растворителе.

16. Способ по п. 15, в котором подходящим растворителем является смесь метилэтилкетона и воды или смесь ацетонитрил/этанол.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение об отказе в выдаче патента ввиду несоответствия заявленной группы изобретений по пунктам 1-14 вышеприведенной формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень».

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

- патентный документ WO 2015/083028 A1, дата публикации 11.06.2015 (далее - [1]);

- статья Abu T.M.Serajuddin: "Salt formation to improve drug solubility", Advanced Drug Reviews, 2007, vol.59, p.603-616 (далее - [2]);

- статья RICHARD J.BASTIN et al.: "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOP, 2000, vol.4, no.5, pages 427-435 (далее - [3]);

- статья MINOR. CAIRA: "Crystalline Polymorphism of Organic Compounds", TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, vol.198, pp.163-208 (с.164, section 3.1) (далее - [4]);

- статья Sherry L.Morissette et al.: "High-throughput crystallization: polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids", ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300 (section 1, 3.1) (DOI:10.1016/J.ADDR.2003.10.020) (далее - [5]).

В решении Роспатента отмечено, что из патентного документа [1] известно соединение 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 5, табл.1 (соединение 5), формула п. 11), а также известно, что указанное соединение может быть в виде соли п-толуолсульфокислоты, и его применяют для лечения ряда заболеваний и в составе фармацевтических композиций (с.36 строка 31-с.38 строки 11, с.44 строка 9-18, пп.13-14 формулы). Кроме того, из патентного документа [1] известна фармацевтическая композиция и способ лечения определенных заболеваний, на основе соединения 1 (с.36 строка 31-с.38 строка 11, с.45 строка 6-с.46 строка 14, пп.13-14 формулы).

При этом в решении Роспатента указано, что предложенные изобретения отличаются тем, что относятся к п-толуолсульфонату 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (соединение 1) и его кристаллической форме.

В отношении технического результата в решении Роспатента отмечено, что он, исходя из описания, заключается в получении конкретной соли п-толуолсульфоната соединения 1 и его кристаллической форме, предназначенных для лечения определенных заболеваний, при этом п-толуолсульфонат соединения 1 обладает улучшенной стабильностью (описание, пример 3).

Вместе с тем в решении отмечено, что в материалах заявки представлены данные, свидетельствующие об улучшенной стабильности предложенного п-толуолсульфоната соединения 1 по сравнению с его аморфным основанием и малонатом соединения 1.

При этом в решении Роспатента отмечено, что из уровня техники (статьи [2]-[5]) известно, что получение солевых форм соединений, включая их кристаллические формы, осуществляется именно по причине модифицирования физико-химических характеристик, таких как стабильность, чистота, растворимость, гигроскопичность и т.д. Соответственно, такой технический результат как улучшенная стабильность явным образом следует из уровня техники.

Также, на основании сведений, представленных в материалах заявки, предложенные соль, его кристаллическая форма и композиция, способ лечения, содержащие такое соединение проявляют один и тот же вид биологической активности и применяют по тому же назначению, что и известное из уровня техники соединение. Соответственно, в решении Роспатента сделан вывод о том, что замена в композиции, способе лечения одной формы соединения на другую не приведет к изменению биологического вида действия и назначения.

Кроме того, в решении Роспатента отмечено, что признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 3-8 формулы являются

уточняющими в части характеристических пиков полученной соли в кристаллической форме, а признаки, охарактеризованные в зависимых пунктах 11-14 формулы известны из патентного документа [1] (п.14 формулы).

Таким образом, в решении Роспатента сделан вывод о том, что изобретения по пунктам 1-14 формулы не могут быть признаны соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении способа получения соединения, в решении Роспатента отмечено, что из уровня техники неизвестна совокупность признаков, характеризующая предложенный способ, то изобретение по независимому пункту 15 формулы (зависимый пункт 16) признано патентоспособным.

Кроме того, в решении Роспатента обращается внимание на недостатки пунктов 2 и 15 формулы.

На решение об отказе в выдаче патента на группу изобретений в соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса от заявителя поступило возражение, в котором выражено несогласие в доводами, послужившими основанием для вынесения решения об отказе в выдаче патента.

Так заявитель отмечает, что в патентном документе [1] раскрывается получение новых фармацевтически активных гетероциклических акриламидов, среди прочего, производных пирроло[2,3-d]пиримидинила, пирроло[2,3-b]пиразинила и пирроло[2,3-d]пиридинилакриламидов и их аналогов, которые применимы в качестве ингибитора киназы Janus (JAK). В патентном документе [1] описано получение 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она (пример 5, табл.1 (соединение 5)), а также имеются общие сведения о том, что предложенные производные гетероциклических акриламидов могут быть выделены в виде фармацевтически приемлемых солей, включая тозилаты (с. 44, строка 18) - соли п-толуолсульфоновой кислоты. При этом сведения о получении соли соединения 5 с п-толуолсульфоновой кислотой в патентном документе [1] отсутствуют.

По мнению заявителя отличительными признаками изобретений, предложенных в формуле, являются химическая структура толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-c1]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в целом и его специфическая кристаллическая форма.

Заявитель подтверждает что технический результат предложенных изобретений состоит в получении нового полиморфа п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-c1]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она с улучшенной стабильностью.

При этом заявитель обращает внимание на то, что стабильность тозилатной соли в твердом состоянии значительно улучшена по сравнению с аморфным свободным основанием, получение которого описано в патентном документе [1]. Из таблицы 5 (с. 37 описания настоящей заявки) следует, что для аморфного свободного основания чистота активного фармацевтического ингредиента (API) снижалась с 99,3% до 41,3% после выдерживания при условиях "ускоренного старения" в течение одной недели. Для сопоставления чистота тозилатной соли после выдерживания при условиях "ускоренного старения" уменьшалась всего лишь от 99,1% до 97,7%. При этом заявитель подчеркивает, что в патентном документе [1] раскрыто 343 соединения, но проблема получения полиморфных форм молекул лекарственных средств, которые обладают улучшенной стабильностью, не изучалась.

Вместе с тем заявитель отмечает, что источники информации [2]-[5] касаются общих сведений о получении солевых форм лекарственных соединений, включая их кристаллические формы, и не содержат информацию о получении нового полиморфа п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-c1]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она с улучшенной стабильностью.

Кроме того, заявитель обращает внимание на Постановление Президиума Суда по интеллектуальным правам от 19.01.2024 по делу № СИП-877/2022, которое по его мнению, раскрывает методологию оценки соответствия

изобретения, относящегося к кристаллической форме известного вещества, условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Вместе с тем, с возражением подано ходатайство о принятии к рассмотрению измененной формулы, в которой учтены недостатки формулы, выявленные в решении Роспатента.

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

С учетом даты подачи заявки (21.10.2019) 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, раскрытого 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.

Согласно подпункту 3 пункта 53 Требований ИЗ формула изобретения должна ясно выражать сущность изобретения как технического решения, то есть содержать совокупность существенных признаков, в том числе родовое понятие, отражающее назначение изобретения, достаточную для решения указанной заявителем технической проблемы и получения при осуществлении изобретения технического результата.

Согласно пункту 39 Правил ППС в рамках рассмотрения возражения лицо, подавшее возражение, вправе ходатайствовать об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретения, при условии, если

испрашиваемые изменения могут устранить причины, препятствующие предоставлению правовой охраны заявленному объекту, либо в случае, если без внесения соответствующих изменений в предоставлении правовой охраны должно быть отказано в полном объеме, а при их внесении – частично.

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 № 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 [6]), 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 [6], 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.

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

Из патентного документа [1] известно соединение 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он (пример 5, табл.1 (соединение 5), формула п. 11). Вместе с тем в описании к патентному документу [1] указано, что фармацевтически приемлемые соли соединений включают соли присоединения кислот и оснований. Подходящие соли присоединения кислот образуются из кислот, образующих нетоксичные соли. Примеры включают множество вариантов, в том числе, соли тозилата (тозилат=толуолсульфонат, далее может быть использовано любое из

равноценных наименований соли).

Согласно описанию к изобретениям по патентному документу [1], «фармацевтически приемлемые соли соединений могут быть получены, соответственно, одним или несколькими из трех способов: (i) путем взаимодействия соединения с желаемой кислотой или основанием; (ii) путем удаления кислотной или основно-лабильной защитной группы из подходящего предшественника соединения по изобретению или путем раскрытия кольца подходящего циклического предшественника, например, лактона или лактама, с использованием желаемой кислоты или основания; или (iii) путем преобразования одной соли соединения по изобретению в другую путем взаимодействия с подходящей кислотой или основанием или с помощью подходящей ионообменной колонки. Все три реакции обычно проводят в растворе. Полученная соль может выпадать в осадок и собираться фильтрацией или может быть восстановлена выпариванием растворителя. Степень ионизации в полученной соли может варьироваться от полностью ионизированной до почти неионизированной».

Таким образом, в патентном документе [1], приведены достаточные сведения для того, чтобы специалист мог выбрать подходящий вариант фармацевтически приемлемой соли и получить ее.

Вместе с тем в описании заявки не приведены сведения относительно стабильности соли п-толуолсульфокислоты 1-((2S,5R)-5-(7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она как таковой. Как следует из описания заявки, при получении соль как таковую не выделяли, а вели синтез с получением ее кристаллической формы, соответственно хорошей стабильностью, согласно таблице 5 обладает кристаллическая модификация упомянутой соли.

Следует констатировать, что вывод, сделанный в решении Роспатента о несоответствии изобретения по независимому пункту 1 формулы условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники, правомерен.

В отношении кристаллической модификации соли п-толуолсульфокислоты 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она по независимому пункту 2 формулы необходимо отметить следующее.

Признаками отличающими изобретение по независимому пункту 2 формулы от соединения 5 раскрытого в патентном документе [1] являются признаки характеризующие химическую структуру (соль тозилат) соединения 1, а также признаки, характеризующие, что тозилатная соль соединения 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она является кристаллической формой.

Технический результат состоит в получении нового полиморфа п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она с улучшенной стабильностью.

Как верно отмечено в решении Роспатента, в материалах заявки представлены данные, свидетельствующие об улучшенной стабильности предложенного п-толуолсульфоната соединения 1 в кристаллической форме по сравнению с его аморфным основанием и малонатом соединения 1.

Так, из таблицы 5 (с. 37 описания настоящей заявки) следует, что для аморфного свободного основания чистота активного фармацевтического ингредиента (API) снижалась с 99,3% до 41,3% после выдерживания при условиях "ускоренного старения" в течение одной недели, а чистота тозилатной соли после выдерживания при условиях "ускоренного старения" уменьшалась всего лишь от 99,1% до 97,7%.

Следует констатировать, что патентный документ [1] не содержит информации о том, что способность к полиморфизму соединения 5 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]-[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).

Кроме того, как верно отмечено в решении Роспатента из уровня техники не известна совокупность признаков, характеризующих способ получения кристаллической формы тозилата соединения 1.

Зависимые от пункта 2, пункты 3-8 формулы, содержат признаки, характеризующие кристаллическую форму, такие как, пики, на порошковой рентгенограмме, химические сдвиги твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, набор полос спектра комбинационного рассеяния,

Следовательно, в данных обстоятельствах не представляется возможным согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о несоответствии изобретения по независимому пункту 2 формулы, условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении изобретения по независимому пункту 9 формулы, характеризующему фармацевтическую композицию, необходимо отметить, что композиция основана на использовании в ней в качестве активного фармацевтического компонента соли п-толуолсульфо кислоты 1-((2S,5R)-5-(((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она в кристаллической форме, как она охарактеризована в пунктах 2-8 формулы, имеющей хорошие показатели стабильности, что позволяет использовать композицию, так, как ее невозможно было использовать ранее с аморфной формой соединения 5 (см. испытания в таблице 5 описания заявки).

С учётом вывода о соответствии кристаллической формы по независимому пункту 2 формулы, условию патентоспособности «изобретательский уровень», следует отметить, что фармацевтическая композиция по независимому пункту 9 формулы, с учетом изложенного выше, также может быть признана соответствующей, условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса) и решение Роспатента в этой части преждевременно.

Что касается способа лечения опосредованного JAK нарушения или

патологического состояния, выбранного из многочисленной группы заболеваний, основанного на использовании композиции, в которой в качестве активного ингредиента используется соль по независимому пункту 1 формулы, то следует согласиться с доводом, изложенным в решении Роспатента о том, что способ лечения, содержащий такое соединение в составе композиции, применяется по тому же назначению, что и известное из патентного документа [1] соединение 5. При этом для соли, как изложено выше в отношении изобретения по независимому пункту 1 формулы не показано достижение какого-либо технического результата.

Зависимые от пункта 10, пункты 11-14 формулы характеризуют заболевания, указанные в пункте 10 формулы.

Соответственно, способ лечения по пунктам 10-14 формулы явным образом следует из известного уровня техники [1] (пункт 2 статьи 1350 Кодекса, пункт 77 Правил ИЗ).

Целесообразно отметить, что измененная формула изобретения, представленная заявителем с возражением не изменяет, сделанного выше вывода в отношении изобретений по пунктам 1, 10-14 формулы.

В ходе рассмотрения возражения, в корреспонденции, поступившей 05.07.2024, заявитель ходатайствовал об изменении испрашиваемого объема правовой охраны изобретений путем ограничения притязаний. Так, из формулы изобретения, по которой было вынесено решение Роспатента, исключены независимые пункты 1 (соль соединения 1), 9 (фармацевтическая композиция) и 10-14 (способ лечения).

Пункты 2 и 15 уточнены с учетом замечаний указанных в решении Роспатента в соответствии с подпунктом 3 пункта 53 Требований ИЗ.

Измененная формула изобретения от 05.07.2024 была принята к рассмотрению и направлена на проведение дополнительного информационного поиска с целью выявления источников информации, которые подтверждают или опровергают вывод, сделанный в решении Роспатента о том, что предложенная группа изобретений не соответствует

условию патентоспособности «изобретательский уровень». Необходимость в проведении дополнительного информационного поиска также обусловлена тем, что в решении об отказе в выдаче патента на изобретение не дана корректная (относящаяся к конкретному полиморфу) оценка достижения технического результата, направленного на решение конкретной технической задачи, соответственно не приведены ссылки уровня техники непосредственно связанные с решаемой задачей.

Отчет о дополнительном информационном поиске и заключение экспертизы по его результатам представлены на заседании коллегии, состоявшемся 23.10.2025 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии).

Письменные пояснения по результатам проведения дополнительного информационного поиска были представлены заявителем в корреспонденции, поступившей 14.11.2024.

В результате анализа результатов дополнительного информационного поиска и заключения экспертизы с учетом пояснений заявителя была выявлена необходимость в повторном проведении информационного поиска по измененной формуле.

Данная необходимость обусловлена тем, что в основу повторного вывода о несоответствии группы изобретений, предложенной в уточненной формуле, по которой проводился информационный поиск, положена недостоверная информация. А именно речь идет о том, что в заключении отмечено, что в патентном документе [1] раскрыто, что «некоторые из соединений, были получены в кристаллической форме (см. примеры 5, 334), о чем свидетельствует методика способа получения и анализ X-лучей». Кроме того, в заключении указано, что «Исходя из представленных сведений в уровне техники, в частности в патентном документе [1], получение солевых форм соединений, и применение метода кристаллизации для получения кристаллических форм, раскрыто».

Однако в описании к изобретениям по патентному документу [1]

указано иное, а именно, что процесс фракционированной кристаллизации, на который ссылается экспертиза в заключении, упоминается, как одна из многих прочих процедур разделения диастереомерных смесей, но не как способ получения стабильной кристаллической формы целевых соединений. Других упоминаний о применении процесса кристаллизации в описании патентного документа [1] нет.

Кроме того, в примере 5, на который ссылается заключение, рацемат был получен в аморфной форме, а выделение диастереомеров проводили посредством хроматографии (хиральная колонка), а не методом кристаллизации.

Вместе с тем, сложно согласиться с выводом, сделанным в заключении о том, что «Согласно информации, приведенной в описании на стр.2-4, данное изобретение не было направлено на решение какой-то конкретной задачи, а относится к изучению твердых форм известного из уровня техники соединения», поскольку в описании заявки, в итоговой таблице испытаний полученных солевых кристаллических форм и известной аморфной формы, однозначно показано, что аморфная форма в методе ускоренного старения сохраняется примерно на 41 %, малеат соединения примерно на 60%, что в обоих случаях требует хранения вещества в холодильнике, а кристаллический толуолсульфонат наиболее стабилен в тех же условиях и сохраняет более 90% исходной формы.

Материалы направлены на уточнение 04.04.2025.

Отчет о дополнительном информационном поиске и заключение экспертизы по его результатам представлены на заседании коллегии, состоявшемся 23.05.2025 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии).

В результате проведения информационного поиска вместо источников информации [2] и [5] представлены следующие статьи:

- статья Thorarensen, Atli; Dowty, Martin E.; et al: Design of a Janus Kinase 3 (JAK3) Specific Inhibitor 1-((2 (S) ,5(R))-5-((7 H -Pyrrolo[2,3- d]pyrimidin-4-

yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (PF-06651600) Allowing for the Interrogation of JAK3 Signaling in Humans. Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 60(5), 1971-1993 (соединение 11) doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01694 (далее – [2’]);

- статья Jaakko Aaltonen, et al. Solid form screening - A review. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2009, vol.71(1), 23-37 (см. Часть 1 Introduction and background (1.1, 1.2) doi:10.1016/j.ejpb.2008.07.014) (далее – [5’]).

Остальные источники информации представлены без изменений.

При этом в заключении отмечено, что в патентном документе [1] не раскрыта кристаллическая форма п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 14,1, 16,7, 17,9 и 21,6° $2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$.

При этом отмечено, что статья [2] (соединение 11) также раскрывает соединение 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-он. Сведения о получении кристаллической соли п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она отсутствуют.

Вместе с тем в заключении отмечено, что заявленная кристаллическая соль п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она представляет альтернативу уже известному соединению, включая его соли, обладающую тем же назначением.

В заключении сделан вывод о том, что отсутствие в патентном документе [1], а также остальных противопоставленных источниках [2’]-[5’], сведений о стабильной кристаллической форме соли п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, с соответствующим свойством стабильности не будет

препятствием для специалиста в данной области в части осуществления различных исследований такой формы, имея целью получить солевую кристаллическую форму вещества. Учитывая свойства, которые представлены для заявленной формы согласно изобретению, в заключении отмечено, что получена кристаллическая форма соли известного соединения, которая обладает свойствами, соответствующими таким формам.

В поддержку ранее изложенной позиции в заключении экспертизы также отмечено, что в патентном документе [1] действительно указана фракционная кристаллизация, как способ разделения диастереомерных смесей, а не как способ, направленный на получение кристаллического продукта. Однако при этом, по мнению экспертизы, общеизвестно, что фракционированная (или дробная) кристаллизация это еще и способ систематического и последовательного выделения отдельных фракций кристаллов, т.е. при проведении фракционированной кристаллизации будет получена кристаллическая фракция (см., например, Р.Л. Юсубова, М.С. Юсубов. Практикум по органической химии. Часть I. Методы очистки и идентификации органических соединений. 2009, Изд-во Томского политехнического университета, 95 с. (стр.58, раздел 4.1.2); Г.И. Дерябина, И.А. Потапова, О.Н. Нечаева. Практикум по органической химии. Часть I, Методы очистки и идентификации органических соединений. Изд-во «Универс-групп», 2005, 83 с. (см.стр.42-43 (Дробная (фракционированная) кристаллизация)).

Соответственно, даже при проведении фракционированной кристаллизации специалист может получить продукт в виде кристалла, который как таковой затем может быть исследован при необходимости. С учетом известных из уровня техники сведений, указание на фракционированную кристаллизацию может служить основанием для возможности предусмотреть получение продукта в кристаллической фазе.

Кроме того, в заключении отмечено, что исходя из сведений, представленных в материалах заявки, постановка технической задачи,

приведенная в описании, не может быть рассмотрена как направленная на достижение неожиданного для специалиста технического результата, поскольку представленная информация о полученных свойствах заявленной соли носит характер общеизвестности, рутинности. Способ получения соли в кристаллическом виде также не охарактеризован какими-то сложностями, которые возникали ранее.

Анализ доводов заключения показал, что источники информации [2'] и [5'] не содержат сведений о том, что кристаллические формы тозилатной соли соединения 1 ранее получали, т.е. не демонстрируют того, что соединение 1 либо какая-либо соль соединения 1 по изобретению склонны к полиморфизму и более того способны давать хороший результат по стабильности в хранении активной биологической субстанции, что позволяет ее использовать без хранения в холодильнике, т.е. так, как не могли использовать ранее.

Доводы, приведенные в заключении не могут опровергнуть вывод, сделанный выше о соответствии новой кристаллической формы, по существу новой соли известного соединения по измененной формуле, соответствующей условию патентоспособности изобретательский уровень, поскольку по прежнему не дают оснований для понимания того, каким образом может быть осуществлен выбор оптимальных или рабочих значений параметров для получения кристаллической формы, с целью достижения конкретного технического результата (пункт 77 Правил ИЗ).

Таким образом, следует констатировать, что предложенное изобретение по независимому пункту 1 измененной формулы, соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 2 статьи 1350 Кодекса).

Способ по независимому пункту 7 измененной формулы (как и способ по пункту 15 формулы отказа) признан соответствующим всем условиям патентоспособности.

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

удовлетворить возражение, поступившее 01.03.2024, отменить решение Роспатента от 07.08.2023 и выдать патент Российской Федерации на изобретение с формулой, представленной 05.07.2024.

(21) 2021109514

(51) МПК

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/4375 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

(57)

1. Кристаллическая форма п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 14,1, 16,7, 17,9 и $21,6^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$.

2. Кристаллическая форма по п. 1, обладающая химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из 17,3, 21,3, 28,7, 131,6 и 147,9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

3. Кристаллическая форма по п. 1, обладающая набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617, 1601, 1040, 1032, 799 и $766\text{ см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$.

4. Кристаллическая форма по п. 1, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 16,7, $17,9^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$, и химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из 131,6, 147,9 м.д. $\pm 0,2$ м.д.

5. Кристаллическая форма по п. 1, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при 11,4, 16,7, $17,9^\circ 2\Theta \pm 0,2^\circ 2\Theta$, и набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617, $1601\text{ см}^{-1} \pm 2\text{ см}^{-1}$.

6. Кристаллическая форма по п. 1, обладающая порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при $11,4$, $16,7$, $17,9^\circ$ $2\Theta \pm 0,2^\circ$ 2Θ , набором полос спектра комбинационного рассеяния при 1617 , $1601 \text{ см}^{-1} \pm 2 \text{ см}^{-1}$ и химическими сдвигами твердофазного ^{13}C ядерного магнитного резонанса, выбранными из группы, состоящей из $131,6$, $147,9$ м.д. $\pm 0,2$ м.д.

7. Способ получения п-толуолсульфоната 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, в кристаллической форме, обладающей порошковой рентгенограммой, содержащей пики, выраженные в 2Θ , при $11,4$, $14,1$, $16,7$, $17,9$ и $21,6^\circ$ $2\Theta \pm 0,2^\circ$ 2Θ , включающий перемешивание раствора моногидрата п-толуолсульфоновой кислоты и 1-((2S,5R)-5-((7H-пирроло[2,3-d]пиримидин-4-ил)амино)-2-метилпиперидин-1-ил)проп-2-ен-1-она, растворенного в подходящем растворителе, которым является смесь метилэтилкетона и воды, с последующей кристаллизацией, используя затравку.

(56) WO 2015/083028A1, 11.06.2015

ABU T.M.SERAJUDDIN "Salt formation to improve drug solubility", Advanced Drug Reviews, 2007, vol.59, p.603-616

THORARENSEN, ATLI et al: Design of a Janus Kinase 3 (JAK3) Specific Inhibitor 1-((2(S),5(R))-5-((7H-Pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)-2-methylpiperidin-1-yl)prop-2-en-1-one (PF-06651600) Allowing for the Interrogation of JAK3 Signaling in Humans. Journal of Medicinal Chemistry, 2017, 60(5), 1971-1993 (соединение 11) doi:10.1021/acs.jmedchem.6b01694

RICHARD J.BASTIN et al.: "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities", ORGANIC PROCESS RESEARCH AND DEVELOP, 2000, vol.4, no.5, pages 427-435

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

SHERRY L. MORISETTE et al.: "High-throughput crystallization:
polymorphs, salts, co-crystals and solvates of pharmaceutical solids",
ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, 2004, v.56, pp.275-300 (section
1, 3.1) DOI:10.1016/J.ADDR.2003.10.020

ПРИМЕЧАНИЕ: Название уточнено в соответствии с измененной
формулой изобретения.