

**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 Астразенка АБ (Швеция) (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 26.09.2023, против действия на территории Российской Федерации евразийского патента на изобретение ЕА № 40996, при этом установлено следующее.

Евразийский патент ЕА № 40996 на группу изобретений «δ-КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА ОСИМЕРТИНИБА МЕЗИЛАТА, СПОСОБ ЕЁ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ) И ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ», выдан по заявке ЕА № 202192722 на имя ОБЩЕСТВА С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "АКСЕЛЬФАРМ", (Российская Федерация) (далее – патентообладатель) с приоритетом от 02.11.2021.

Патент действует со следующей формулой:

1. Кристаллическая форма осимертиниба мезилата, отличающаяся тем, что она характеризуется максимумами при 16,32; 18,76; 33,04  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции, полученном с использованием излучения с длиной волны 1,54056 Å.

2. Кристаллическая форма по п.1, отличающаяся тем, что она дополнительно характеризуется максимумами при 10,34; 17,14; 19,34; 19,70; 20,78 и 22,74  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$  в спектре порошковой рентгеновской дифракции, полученном с использованием излучения с длиной волны 1,54056 Å.

3. Кристаллическая форма по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она дополнительно характеризуется следующими термическими эффектами на термограмме дифференциальной сканирующей калориметрии при скорости нагрева 10 град./мин: 163,4°C (экзотермический), 243,5°C (плавление, эндотермический).

4. Способ получения кристаллической формы осимертиниба мезилата по пп.1, 2 или 3, включающий охлаждение водного раствора осимертиниба мезилата со скоростью 10 $\pm$ 5 град./мин, а после кристаллизации - охлаждение жидким азотом; последующую сублимационную сушку полученного замороженного раствора при температурах на конденсаторе от -50 до -56°C, а на продукте - от -196 до +30°C, и остаточном давлении в камере от 8 $\cdot$ 10<sup>-2</sup> до 5 $\cdot$ 10<sup>-2</sup> мм рт. ст.

5. Способ получения кристаллической формы осимертиниба мезилата по пп.1, 2 или 3, заключающийся в том, что сырьевой осимертиниба мезилат перекристаллизовывают из этанола при охлаждении со скоростью приблизительно 1 град./мин, используя  $\delta$ -кристаллическую форму осимертиниба мезилата по п.1 в качестве затравки.

6. Применение кристаллической формы осимертиниба мезилата по пп.1, 2 или 3 для приготовления фармацевтической композиции для лечения онкологических заболеваний.

7. Фармацевтическая композиция для лечения чувствительных к осимертинибу онкологических заболеваний, содержащая кристаллическую форму осимертиниба мезилата по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами.

Против действия на территории Российской Федерации евразийского патента ЕА № 40996 в соответствии с пунктом 1 статьи 13 Евразийской Патентной Конвенции от 09.09.1994, ратифицированной Российской Федерацией Федеральным законом от 01.06.1995 № 85-ФЗ и вступившей в силу для Российской Федерации с 27.09.1995 (далее – Конвенция), и пункта 1 Правила 54 Патентной инструкции к Евразийской патентной конвенции, утверждённой Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 01.12.1995 с изменениями и дополнениями, утвержденными на девятнадцатом (четырнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 13-15 ноября 2007 г., двадцать первом (шестом внеочередном) заседании Административного совета ЕАПО 30-31 марта 2009 г., двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 8-10 ноября 2010 г., двадцать шестом (девятнадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 20-22 ноября 2012 г., двадцать седьмом (двадцатом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 6-8

ноября 2013 г., двадцать восьмом (двадцать первом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 11-13 ноября 2014 г., тридцать втором (двадцать третьем очередном) заседании Административного совета ЕАПО 1-3 ноября 2016 г., тридцать третьем (двадцать четвертом очередном) заседании 6-7 сентября 2017 г., тридцать четвертом (двадцать пятом очередном) заседании 22 – 23 октября 2018 г., тридцать шестом (двадцать седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г. (далее – действующая Патентная инструкция), тридцать шестом (двадцать седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г., тридцать седьмом (десятым внеочередном) заседании 12 апреля 2021 г., сороковым (двенадцатым внеочередном) заседании 11 – 12 апреля 2022 г., поступило возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений, охарактеризованных в приведенной выше формуле оспариваемого патента, условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «изобретательский уровень».

К возражению приложены следующие материалы (копии):

- евразийский патент ЕА №029488, дата публикации 30.04.2018 (далее – [1]);

- отчет TAGRISSO - Assessment report as adopted by the CHMP, 17.12.2015, найдено онлайн [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrissopar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tagrissopar-public-assessment-report_en.pdf) (далее – [2]);

- статья James Kaduk et al. «Crystal structure of osimertinib mesylate Form B (Tagrisso), (C<sub>28</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>)(CH<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S)», October 2021, Powder Diffraction 36(4):1-9 (далее – [3]);

- статья Vishwanathan et al. «Absolute Bioavailability of Osimertinib in Healthy Adults», Clinical Pharmacology in Drug Development, 2019, 8(2) 198–207 (далее – [4]);

- статья Floc'h Nicolas et al. «Antitumor Activity of Osimertinib, an Irreversible Mutant-Selective EGFR Tyrosine Kinase Inhibitor, in NSCLC

Harboring EGFR Exon 20 Insertions». Mol Cancer Ther., 2018 May; 17(5): 885–896. doi:10.1158/1535-7163.MCT-17-075

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5932243/> (далее – [5]);

- статья MINO R. CAIRA, «Crystalline polymorphism of organic compounds,» TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, 1998, Vol. 198, p. 164-204 (далее – [6]);

- патентный документ RU 2616976, дата публикации 19.04.2016 (далее – [7]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, изобретение по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку оно не обеспечивает реализацию указанного назначения - получение новой кристаллической формы осимертиниба мезилата.

При этом лицо, подавшее возражение, отмечает, что из патентного документа [1], известны кристаллические формы А и В мезилатной соли осимертиниба.

Предложенная в оспариваемом патенте кристаллическая  $\delta$  форма осимертиниба мезилата характеризуется дифракционными максимумами (пиками) при 16,32; 18,76; 33,04  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$ .

В описании и пункте 2 формулы оспариваемого патента также указано, что дополнительно кристаллическая форма  $\delta$  характеризуется максимумами при 10,34; 17,14; 19,34; 19,70; 20,78 и 22,74  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$ .

Полученная кристаллическая форма  $\delta$  характеризуется дифрактограммой на фиг.3 и термограммой ДСК на фиг. 1.

Однако, по мнению лица, подавшего возражение, данные дифрактограммы на фиг.3 и термограммы на фиг.1 фактически

свидетельствуют о получении смеси аморфной формы и кристаллических форм А и В осимертиниба мезилата.

Дифрактограмма на фиг. 3 характеризуется широким аморфным гало с 10 до 30 градусов угла  $2\theta$ , характерным для аморфной формы, и наличием слабоинтенсивных пиков (со значением интенсивности не более 400, для сравнения интенсивность пиков для формы В достигает значения 1200), которые присущи либо кристаллической форме А, либо кристаллической форме В осимертиниба мезилата.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, дифрактограмма полученной кристаллической  $\delta$  формы свидетельствует о наличии смеси аморфной фазы и кристаллических форм А и В в образце, а не о получении новой кристаллической формы осимертиниба мезилата.

Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что совпадение, по меньшей мере, трех характерных дифракционных пиков полученной формы и известной из уровня техники кристаллической формы является достаточным для того, чтобы прийти к выводу о том, что в полученном образце присутствует известная кристаллическая форма. Кроме того, если сравнить дифрактограммы полученной  $\delta$ -формы и дифрактограммы известных форм А и В осиметиниба мезилата, то можно увидеть совпадение большего числа пиков (в возражении приведены дифрактограмма  $\delta$ -формы, формы А и формы В).

Присутствие аморфного осимертиниба в образце подтверждается термограммой на фиг.1, на которой имеется экзотермический эффект (начало  $163,37^{\circ}\text{C}$ ), который является рекристаллизацией аморфной части образца. Кроме того, эндотермический пик (начало  $243,54^{\circ}\text{C}$ ) представляет собой плавление перекристаллизованного расплава любой формы осимертиниба, кристаллизованного в чашке ДСК, поскольку температура плавления мономезилата осимертиниба составляет  $245,0^{\circ}\text{C}$ .

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что изобретение по оспариваемому патенту не обеспечивает реализацию указанного назначения – получение новой кристаллической формы осимертиниба мезилата.

Суть доводов возражения в отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень», сводятся к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, наиболее близким аналогом к кристаллической  $\delta$  форме осимертиниба мезилата по пункту 1 является техническое решение, раскрытое в патентном документе [1]. А именно раскрыты химическое соединение – осимертиниб: N-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида ("Соединение X" в данном документе), его мезилатная соль ("Мезилатная Соль Y"), а также кристаллическая форма А и кристаллическая форма В мезилатной соли осимертиниба.

Кроме того, в возражении отмечено, что из патентного документа [1] известно, что осимертиниб обладает высокой активностью и ингибирующим действием в отношении EGFR во всех клинически значимых клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), несущих сенсibiliзирующие мутации EGFR и мутацию резистентности T790M, и обладает терапевтической активностью в лечении рака.

По мнению лица, подавшего возражение,  $\delta$ -кристаллическая форма осимертиниба мезилата отличается от известных из формы В и формы А, тем, что характеризуется набором дифракционных максимумов на дифрактограмме.

Лицо, подавшее возражение, на основании сведений из описания к оспариваемому патенту делает вывод о том, что технический результат изобретений по независимым пунктам 1 (форма  $\delta$ ), 6 (применение формы  $\delta$ ) и 7 (фармацевтическая композиция на основе формы  $\delta$ ), заключается в

создании альтернативной кристаллической формы осимертиниба мезилата ( $\delta$ -формы), проявляющей свойства улучшенной биологической доступности и терапевтической эффективности, по сравнению с известной формой В.

В возражении отмечено, что в оспариваемом патенте указано, что биологическая доступность (%) для  $\delta$ -формы составляет 32,0 и 33,4. При этом исследование терапевтической эффективности по подавлению опухолевого роста у иммунодефицитных голых мышей в возрасте 6 недель на модели немелкоклеточного рака легкого H2073-SVD показало согласно описанию к оспариваемому патенту наибольшее подавление опухолевого роста у мышей, которым вводилась (перорально через желудочно-кишечный зонд)  $\delta$ -форма осимертиниба мезилата, по сравнению с мышами, которым вводилась форма В осимертиниба мезилата.

Вместе с тем, в возражении сделан вывод о том, что кристаллическая  $\delta$ -форма в действительности не проявляет неожиданных улучшенных свойств в отношении биодоступности и терапевтической эффективности по сравнению с известными формами осимертиниба мезилата.

В частности, в возражении указано, что из отчета TAGRISSO [2] (с.25), известно, что осимертиниб мезилат имеет хорошую биодоступность, а именно в исследовании на крысах биодоступность для осимертиниба мезилата составляла 24-37%. При этом из статьи [3] известно, что осимертиниба мезилат в препарате TAGRISSO® находится в кристаллической форме В.

Кроме того, по мнению лица, подавшего возражение, как и для всех результатов, приведенных в оспариваемом патенте, отсутствует анализ статистической значимости данных результатов. На основе данных фармакокинетики, приведенных в таблице 5 описания к оспариваемому патенту, специалисту в данной области техники будет очевидно, что любые различия являются статистически равными, с учетом количества субъектов и известного диапазона для осимертиниба у крыс.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение,  $\delta$ -форма осимертиниба мезилата в действительности не обладает улучшенной биодоступностью по сравнению с известной формой В, поскольку находится в пределах известной биодоступности для крыс.

Вместе с тем в возражении отмечено, что специалисту в данной области техники будет очевидно, что биодоступность конкретного лекарственного средства у крыс не соответствует биодоступности того же лекарственного средства у людей. Фактически, осимертиниб имеет гораздо более высокую биодоступность у людей: абсолютная биодоступность составляет около 70% (см. статью [4]).

Таким образом, любое предполагаемое различие между биодоступностью  $\delta$ -формы мезилата осимертиниба и формы В мезилата осимертиниба у крыс, раскрытое в оспариваемом патенте, по мнению лица, подавшего возражение, является клинически незначимым и бессмысленным.

Кроме того, в возражении также указано, что в оспариваемом патенте не приведены данные, подтверждающие наличие у запатентованной формы улучшенной растворимости по сравнению с известной формой В. При этом отмечено, что биодоступность осимертиниба не зависит от скорости его растворения (см. отчет [2]).

В отношении улучшенной терапевтической эффективности  $\delta$ -формы осимертиниба мезилата в возражении отмечено, что согласно оспариваемому патенту, исследование терапевтической эффективности проводили на модели немелкоклеточного рака легкого H2073-SVD (пример 10), и наибольшее подавление опухолевого роста наблюдалось в группах 1 и 2, где лечение проводилось  $\delta$ -кристаллическим осимертинибом мезилатом по примерам 2 и 3а (см. фиг. 7) в течение 14 дней.

Из статьи [5] известно, что исследованная на ксенотрансплантатных моделях H2073-SVD и H2073-ASV *in vivo* активность осимертиниба составляла значительное ингибирование роста опухоли (65 – 82%) по



сравнению с контролем (с. 10 [5]). Таким образом, из статьи [5] известно, что осиметиниб обладает высокой терапевтической активностью в рамках данной клеточной модели по отношению к контролю при минимальных потерях массы тела (меньше 10%).

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что незначительное повышение терапевтической активности, которая согласно описанию к оспариваемому патенту была обнаружена для  $\delta$ -формы осимертиниба мезилата по сравнению с известной В формой очевидным образом лежит в пределах статистической погрешности эксперимента и не может свидетельствовать о повышенной терапевтической активности у  $\delta$ -формы по сравнению с известной формой В, тем более в отсутствие каких-либо других исследований на других моделях.

На основании вышеизложенного, в возражении утверждается, что кристаллическая форма осимертиниба мезилата по независимому пункту 1, ее применение по независимому пункту 6 и фармацевтическая композиция по независимому пункту 7 формулы оспариваемого формулы, явным образом следует из источников информации [1]-[5] и не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Что касается способов получения формы по независимым пунктам 4 и 5 формулы оспариваемого патента, то из патентного документа [1] известны различные способы получения кристаллических форм осимертиниба мезилата. При этом способы по оспариваемому патенту отличаются от известных из патентного документа [1] тем, что в способах используются иные параметры процесса кристаллизации/перекристаллизации.

По мнению лица, подавшего возражение, специалисту в данной области техники хорошо известны стандартные подходы и общие методики, применяемые для получения альтернативных полиморфных форм вещества, такие как подбор растворителя, скорости охлаждения, замораживание

жидким азотом и применение сублимационной сушки (см., например, статью [6]).

Так, например, из патентного документа [7], в частности, известна методика получения лекарственного средства, при котором раствор вещества в растворителе (например, смеси воды и органического растворителя) охлаждают при скорости не ниже 60 град/мин, с последующим замораживанием жидким азотом и сублимационной сушкой на конденсаторе  $-52^{\circ}\text{C}\dots-56^{\circ}\text{C}$ , на продукте  $-196^{\circ}\text{C}\dots+40^{\circ}\text{C}$  и остаточном давлении в камере  $(9-5)\cdot 10^{-2}$  Торр. В патентном документе [7] также раскрыто, что в уровне техники известно охлаждение при иных скоростях, не выше 20 град/мин. То есть очевидно, что скорость охлаждения для кристаллизации может подбираться.

На основании изложенного, в возражении сделан вывод о том, что способы по независимым пунктам 4 и 5 формулы оспариваемого патента очевидным образом следуют из предшествующего уровня техники [1], [6] и [7], и, следовательно, не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень».

На заседании коллегии, состоявшемся 16.11.2023 лицом, подавшим возражение, были представлены скорректированные переводы источников информации [2] и [5] (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии).

Патентообладателем, ознакомленным с материалами возражения в установленном порядке, на заседании коллегии, состоявшемся 04.12.2023 (см. приложение №2 к протоколу заседания коллегии от 04.12.2023), был представлен отзыв по мотивам возражения.

К отзыву приложены копии следующих материалов:

- общая фармакопейная статья ОФС. 1.2.1.1.0011.15 «Рентгеновская порошковая дифрактометрия» (ДО-1) (далее – [8]);

- электронное учебно-методическое пособие Трушин В.Н. и др. «Рентгеновский фазовый анализ поликристаллических материалов», Нижний

Новгород, Нижегородский государственный университет им. Н.И.Лобачевского, 2012. с.2, 42 (ДО-2) (далее-[9]);

- исковое заявление о признании незаконным решения государственного органа (ДО-3) (далее- [10]).

В отношении соответствия условию патентоспособности «промышленная применимость» изобретений по оспариваемому патенту, патентообладатель отмечает следующее.

По мнению патентообладателя, если бы дифрактограмма на фиг.3 описания к оспариваемому патенту действительно относилась бы к смеси кристаллических форм А и В, тогда она должна была бы представлять суперпозицию всех дифракционных максимумов, присущих формам А и В, так как аморфная форма никаких дифракционных максимумов не содержит.

Из описания к патентному документу [1] (с.15-16 описания) известно, что форма А характеризуется совокупностью из 10 максимумов и форма В характеризуется совокупностью из 10 максимумов.

В отношении совпадения отдельных дифракционных максимумов кристаллической формы  $\delta$  осимертиниба мезилата с известными формами А и В того же соединения патентообладатель обращает внимание на то, что дифрактограмма характеризуется всей совокупностью сигналов, а не отдельными сигналами (см. источник информации [9]).

То, что в возражении названо аморфной фазой, выглядит как несущественное искажение базовой линии дифрактограммы. По всей видимости, это искажение обусловлено эффектом подложки (т.к. стекло - это аморфный материал).

Патентообладатель приводит дифрактограмму из патентного документа [1] (фиг.18) которая, по его мнению, также имеет неровную базовую линию.

Таким образом, по мнению патентообладателя, вывод, сделанный в возражении о том, что дифрактограмма кристаллической формы  $\delta$

осимертиниба мезилата по оспариваемому патенту соответствует смеси известных из патентного документа [1] кристаллических форм А и В, а также аморфной формы, того же соединения, является необоснованным.

Кроме того, патентообладатель отмечает, что согласно сведениям, раскрытым в патентном документе [1] (с.15-16), десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для полиморфной формы А представляют собой 7,8 (100%), 21,8 (73,4%), 13,3 (59,4%), 6,6 (49,5%), 23,9 (40,5%), 9,6 (38,1%), 14,5 (35,3%), 15,6 (33,2%), 22,7 (31,2%) и 19,1 (29,8%), а десять пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для полиморфной формы В представляют собой: 9,3 (100%), 23,4 (75,0%), 10,5 (63,6%), 17,7 (54,3%), 21,0 (48,1%), 16,1 (46,4%), 26,1 (44,2%), 18,6 (41,8%), 26,7 (32,2%) и 20,6 (30,9%). Соответственно, по мнению патентообладателя, имеется совпадение одного единственного пика при 22,7, а не семи пиков, как утверждает лицо, подавшее возражение (соответствующая таблица сравнений представлена в отзыве).

Кроме того, по мнению патентообладателя, в возражении использовано для анализа близости пиков погрешность  $\pm 0,2^\circ$  угла  $2\theta$ , указанной в оспариваемом патенте и в патентном документе [1]. Однако необходимо сопоставлять дифракционные максимумы с той погрешностью, которая является общепринятой в данной области.

В частности, по мнению патентообладателя, в качестве нормативного источника необходимо использовать ОФС [8], которая устанавливает критерий совпадения пиков. Исходя из указанных критериев, по мнению патентообладателя, при сходимости углов  $2\theta \pm 0,2^\circ$ , величина погрешности должна составлять  $\pm 0,1$  градуса угла  $2\theta$ .

В отзыве также отмечено, что довод возражения о том, что на термограмме ДСК, представленной на фиг.1 описания к оспариваемому патенту, экзотермический эффект с началом при  $163,37^\circ\text{C}$  соответствует рекристаллизации аморфной части образца, является голословным.

Кроме того, в отзыве отмечено, что довод возражения о том, что кристаллическая форма осимертиниба мезилата по оспариваемому патенту не имеет стабильную кристалличность, прямо опровергается сведениями, раскрытыми в примере 7 описания к оспариваемому патенту, согласно которому стабильность образцов осимертиниба мезилата, полученных по примерам 2, 3a и 3b была подтверждена отсутствием смещения за пределами доверительного интервала  $\pm 0,2^\circ$  или возникновения дополнительных пиков в спектре порошковой рентгеновской дифракции после 12 месяцев хранения при температуре  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  и относительной влажности  $60 \pm 5\%$ .

В отношении соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» изобретений по независимым пунктам 1, 6 и 7 формулы оспариваемого патента, патентообладатель отмечает следующее.

В отчете [2] (с.25) не описана биодоступность для формы В осимертиниба мезилата. По мнению патентообладателя, не известно, на какой кристаллической форме или смеси каких форм были получены данные на крысах. Кроме того, из отчета [2] не ясно, на каких крысах были получены данные биодоступности 24-37%, но эти цифры объединяют результаты разных исследований на разных крысах. Поскольку род крысы (*Rattus*) объединяет около 60 видов и еще большее число пород и линий, для сравнения биодоступности кристаллической формы  $\delta$  с формой В необходимо сравнивать данные, полученные на животных одного вида, одной породы, линии, возраста и пола, содержащихся при одинаковых условиях. При этом в отзыве отмечается, что именно такое исследование было проведено в оспариваемом патенте (результаты см. в примере 9 и в таблице 5). По мнению патентообладателя, упомянутые данные убедительно доказывают наличие у формы  $\delta$  новых неожиданных в количественном отношении свойств по сравнению с известной формой В.

Также патентообладатель отмечает, что в отчете [2] (с.25) раскрывается биодоступность осимертиниба на собаках, равная 115%. По

мнению патентообладателя, такие данные свидетельствуют о плохом дизайне доклинических исследований и подрывают доверие к цифрам, полученным на крысах.

В отношении повышенной биодоступности формы  $\delta$  в отзыве также отмечено, что это неожиданный технический результат, не следующий с очевидностью из отчета [2] или других источников, ставших общеизвестными на дату приоритета.

Что касается анализа статистической значимости результатов, приведенных в оспариваемом патенте, то патентообладатель обращает внимание на подписи к таблице 5 на с.8 описания к оспариваемому патенту, где в явном виде указано, что различия (в полученных данных для формы  $\delta$  и формы А) можно считать статистически достоверными с учетом уровня значимости  $p < 0,05$ . Таким образом, по мнению патентообладателя, из описания к оспариваемому патенту следует, что был проведен анализ статистической значимости результатов.

В отношении довода возражения о клинически незначимом и бессмысленном различии между биодоступностью  $\delta$ -формы и формы В мезилата осимертиниба у крыс, обусловленном тем, что осимертиниб имеет более высокую биодоступность у людей по сравнению с крысами, патентообладатель ссылается на иск о признании незаконным решения от 31.05.2023 года о регистрации лекарственного препарата «Осимертиниб» (см. документ [10]).

Кроме того, патентообладатель обращает внимание на то, что в отчете [2] (с. 14) утверждается, что известна только одна полиморфная форма осимертиниба мезилата несмотря на интенсивный полиморфный скрининг. По мнению патентообладателя, данное утверждение является весомым подтверждением изобретательского уровня для формы  $\delta$  и способов ее получения, поскольку свидетельствует о том, что форма  $\delta$  не могла быть получена путем скрининга, то есть, путем выбора оптимальных или рабочих

значений параметров кристаллизации. При этом очевидно, что «единственная» форма не может носить название "B", потому что алфавит начитается с буквы А.

В отношении соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень» изобретений по независимым пунктам 4 и 5 формулы оспариваемого патента, патентообладатель отмечает следующее.

Из известных специалисту способов получения полиморфов вовсе не следует с очевидностью для специалиста возможность получения новой, не известной ранее кристаллической формы  $\delta$  осимертиниба мезилата, обладающей новыми ценными свойствами, такими как повышенная биодоступность и терапевтическая эффективность.

Кроме того, патентообладатель отмечает, что не следует подменять известность отдельных действий известностью способа, представляющего собой последовательность действий, осуществляемых при определенных условиях.

В корреспонденции, поступившей 17.01.2024, лицом, подавшим возражение, представлены дополнения к возражению по мотивам отзыва патентообладателя (см. также приложение №1 к протоколу заседания коллегии от 18.01.2024).

К дополнениям приложены копии следующих материалов:

- методические указания Г.А. Кузнецова, «Качественный рентгенофазовый анализ», Иркутский государственный университет (ГОУ ВПО ИГУ), Иркутск, 2005 (далее – [11]);

- книга «Solid State Characterization of Pharmaceuticals», First Edition. Edited by Richard A. Storey and Ingvar Ymen, Blackwell publishing Ltd. Published, 2011, ISBN 978-1-405-13494-1, с переводом на русский язык релевантных частей на 38 л. (далее – [12]);

- книга Robert O. Williams III, «Formulating Poorly Water Soluble Drugs», Springer, 2012, стр. 443-471 с переводом на русский язык релевантных частей на 76 л. (далее – [13]);

- методические указания к лабораторным работам А. К. Штольц и др., «Рентгеновский фазовый анализ», ГОУ ВПО Уральский государственный технический университет, Екатеринбург, 2005, стр. 5-8, на 6 л. (далее – [14]).

В дополнениях отмечено, что из уровня техники (см. методические указания [11]) известно, что рентгенограмма аморфного образца имеет характерный вид - это широкая линия (гало) с угловой шириной 10-20 градусов угла  $2\theta$ .

По мнению лица, подавшего возражение, такая линия аморфного гало с шириной максимума 10-20 градусов угла  $2\theta$  отчетливо прослеживается на дифрактограмме полученной формы  $\delta$ .

Вместе с тем, в дополнениях отмечено, что из уровня техники (см. книгу [12]) известно, что достаточно часто, в аморфной форме может присутствовать некоторая кристалличность (то есть может присутствовать кристаллическая фаза), которая выражается в наличии пиков на фоне широкого аморфного гало.

Однако на дифрактограмме формы А нет характерной широкой линии с угловой шириной 10-20 градусов угла  $2\theta$ , как отмечает патентообладатель, которая могла бы характеризовать аморфное гало, а действительно есть широкая базовая линия.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, у специалиста не может быть никаких сомнений, что описанный в оспариваемом патенте способ приведет к получению порошка, по меньшей мере, в частично аморфной форме, что и наблюдается из характера дифрактограммы формы  $\delta$ .

В дополнениях, лицо, подавшее возражение, акцентирует внимание на том, что в патентном документе [1] наиболее характерные пики формы А и



формы В осиметиниба мезилата приведены не на с. 15 и 16 описания, а на с. 20-21 описания патентного документа [1]. На с. 15 и 16 приведены пики для формы А и В свободного основания осимертиниба.

Так, форма А мезилатной соли осимертиниба имеет наиболее характерные дифракционные пики при значениях  $2\theta$  равных 5,6, 6,5, 10,2, 21,0, 13,5, 22,7, 19,3, 27,3, 15,7 и  $19,9^\circ$ , а форма В при 7,2, 8,6, 15,3, 10,4, 25,7, 26,1, 16,4, 9,5, 22,1 и  $18,8^\circ$ .

В соответствии с изложенным, в дополнениях отмечено, что в возражении, корректно указаны совпадающие пики для полученной  $\delta$ -формы и форм А и В из патентного документа [1].

При этом отмечено, что указанные пики также совпадают в пределах установленной в справочной литературе погрешности  $\pm 0,2$  угла  $2\theta$ , и даже в переделах угла  $\pm 0,1$  угла  $2\theta$ .

Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что если посмотреть на дифрактограммы полученной  $\delta$  формы и известных форм А и В, то можно увидеть совпадение и других пиков. Так на дифрактограмме для  $\delta$ -формы на фиг.3 можно увидеть слабые пики при 7,2, 8,6, 15,3/15,7, 26,1.

В отношении довода отзыва о суперпозиции из всех пиков, в дополнениях отмечено, что известно (см. методические указания [14]), что некоторые пики одной определенной фазы в смеси могут и не появиться на дифрактограмме, если количество этой фазы мало, а для идентификации фазы, по общему правилу, хватает совпадения трех - четырех наиболее интенсивных пиков. При этом в дифрактограмме  $\delta$ -форме, присутствует значительное количество аморфной фазы, тогда как кристаллические фазы выражены очень слабо, о чем свидетельствует малая интенсивность всех пиков на дифрактограмме.

Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что вопреки утверждению патентообладателя, специалисту в данной области техники понятно, что экзотермический эффект (начало  $163,37^\circ\text{C}$ ) на термограмме

относится ни к чему иному, как к рекристаллизации аморфной части образца, тогда как эндотермический пик (начало 243,54°C) представляет собой плавление перекристаллизованного расплава любой формы осимертиниба, кристаллизованного в чашке ДСК, поскольку температура плавления мономезилата осимертиниба составляет 245,0°C (см. патентный документ [1], фиг. 19 и 20).

Доводы лица, подавшего возражение, изложенные в дополнениях в отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» по существу повторяют доводы возражения.

При этом лицо, подавшее возражение, уточняет, что в отчете [2] приведен диапазон для значения измеренного показателя биодоступности, который может составлять от 24 до 37%, что свидетельствует о том, что в отчете [2] было учтено возможное отклонение, связанное с условиями эксперимента.

Исследования растворения *in vitro* (см. отчет [2] с. 16) показали, что скорость растворения, определяемая кристаллической формой, в которой находится вещество, не имеет решающего значения для биодоступности осимертиниба мезилата, которое относится к третьему классу согласно биофармацевтической классификации.

Вместе с тем, лицо, подавшее возражение, в отношении биодоступности осимертиниба мезилата у собак, которая составляла 115% (по сведениям из отчета [2]), сообщает, что биодоступность  $\delta$ -формы мезилата осимертиниба для крыс находится в пределах заявленной биодоступности для крыс, при этом, специалисту в данной области техники очевидно, что биодоступность конкретного лекарственного средства у крыс не соответствует биодоступности того же лекарственного средства у других млекопитающих.

По мнению лица, подавшего возражение, довод патентообладателя о том, что возможна экстраполяция доклинических исследований на клинические исследования у людей является необоснованным, так как в иске [10] рассматривался иной предмет спора.

В корреспонденции, поступившей 29.01.2024, патентообладателем были представлены дополнения к отзыву.

К дополнениям приложена копия методических указаний [11].

В отношении условий совпадения дифракционных пиков, патентообладатель отмечает, что согласно сведениям, раскрытым в методических указаниях [11], для идентификации фазы необходимо сравнивать не только положения линий (сигналов), но и их относительную интенсивность, не ограничиваясь при этом тремя-четырьмя наиболее интенсивными линиями.

Позиция патентообладателя заключается в том, что для молекулярных кристаллов органических кристаллов, характеризующихся большим числом сигналов, совершенно недостаточно сравнения трех-четырех наиболее интенсивных сигналов, а требуется сравнение всех сигналов, характерных для данной кристаллической формы, как этого требует ОФС [8].

Вместе с тем согласно сведениям, раскрытым в методических указаниях [11] (с.22) погрешность самих измерений положения сигналов может составлять  $\pm 0,02$  угла  $2\theta$ .

При этом патентообладатель отмечает, что сопоставляя набор из девяти дифракционных максимумов, которыми характеризуется форма  $\delta$  по оспариваемому патенту и полный набор из десяти пиков дифракции рентгеновских лучей на порошке для формы А можно видеть, что форма  $\delta$  существенно отличается от известной формы А.

По мнению патентообладателя, из всех сигналов, присущих известной кристаллической форме А осимертиниба мезилата только лишь три из десяти совпадают в пределах допустимой погрешности с сигналами, присущими

кристаллической форме  $\delta$ : 19,3 (80,6%), 19,9 (66,7%) и 21,0 (96,2%). При этом наиболее интенсивный сигнал формы 5,6 (100%) А отсутствует на дифрактограмме формы  $\delta$ . Следовательно, на дифрактограмме формы  $\delta$  не содержится необходимого набора сигналов, характеризующего форму А.

Аналогичная картина складывается и при сопоставлении формы  $\delta$  и известной кристаллической формы В.

В отношении суперпозиции патентообладатель со ссылкой на методические указания [11] (с.4, 23) отмечает, что рентгенодифракционный спектр от смеси индивидуальных фаз является суперпозицией их дифракционных спектров. Проявление кристаллической фазы в виде двух-трех линий возможно лишь в том случае, если ее содержание в смеси мало, из-за чего менее интенсивные сигналы, присущие этой форме, оказываются на уровне шума.

Кроме того, в дополнениях патентообладатель отмечает, что относительно невысокая интенсивность всех пиков связана с низкой насыпной плотностью кристаллической массы, что абсолютно характерно для продуктов, полученных методом лиофилизации.

Тот факт, что операции лиофилизации и сублимационной сушки используются для получения аморфных форм фармацевтических субстанций, совсем не означает, что эти же технические приемы нельзя использовать для получения кристаллических веществ.

В отношении довода о показателе биодоступности выше 115%, патентообладатель поясняет, что вероятно, для осимертиниба характерна кишечно-печеночная рециркуляция, когда часть лекарства выводится с желчью в просвет кишечника, откуда оно сорбируется повторно, поступая в кровоток. В таком случае следует прийти к выводу о том, что биодоступность является дозозависимой, поскольку зависит от насыщения транспорта. Следовательно, по мнению патентообладателя, нельзя сравнивать голые цифры биодоступности, полученные при разных

экспериментальных условиях, а необходимо изучать биодоступность разных форм осимертиниба при одинаковых условиях, чтобы эти результаты можно было корректно сопоставить друг с другом.

В свою очередь, на заседании коллегии, состоявшемся 26.02.2024 (см. приложение № 1 к протоколу заседания коллегии) лицом, подавшим возражение, были представлены дополнения (продублированы в корреспонденции, поступившей 26.02.2024).

К дополнениям приложены копии следующих материалов:

- Постановление президиума Суда по интеллектуальным правам по делу № СИП-877/2022 от 19.01.2024 (далее-[15]);

- копия искового заявления ООО «Аксельфарм» (далее-[16]);

- Определение Арбитражного суда г. Москва по делу № А40-262689/23-110-2063 (далее – [17]);

- статья Zhenzhen Ying et. al., «An UPLC-MS/MS Method for Determination of Osimertinib in Rat Plasma: Application to Investigating the Effect of Ginsenoside Rg3 on the Pharmacokinetics of Osimertinib», International Journal of Analytical Chemistry, Volume 2020, Article ID 8814214, с переводом релевантных частей (далее-[18]);

- статья Helen Musther et. al. «Animal versus human oral drug bioavailability: Do they correlate?», Eur J Pharm Sci. 2014 Jun 16; 57(100): 280-291 с переводом релевантных частей (далее-[19]).

По существу дополнения представляют собой краткую правовую позицию лица, подавшего возражение, изложенную в возражении, с дополнительными пояснениями в отношении позиции патентообладателя.

В частности, в дополнениях поясняется, что  $\delta$  форма представляет собой не кристаллическую форму, а смесь аморфной формы и кристаллической фазы. Именно по этой причине, по мнению лица, подавшего возражение, суперпозиция (сложение) всех максимумов формы А и В не представляется возможным, поскольку  $\delta$  форма получена не в

кристаллической форме, а в аморфной форме с присутствием кристаллической фазы, и ее точный состав определить невозможно.

Вместе с тем лицо, подавшее возражение, отмечает, что патентообладателем никаких дополнительных расчетов, которые бы могли доказать чистоту полученной  $\delta$ -формы (наличие только одной чистой формы) представлено не было.

Вместе с тем лицо, подавшее возражение, обращает внимание, что исходя из с.18 постановления президиума СИП [15] следует, что при рассмотрении вопроса о действительности изобретений на кристаллические формы следует критически относиться к патентам, которые были получены не в связи с решением конкретной технической задачи, а вызваны лишь желанием получить зависимый патент от патента на само вещество с целью истребования принудительной лицензии.

В этой связи, лицо, подавшее возражение, сообщает, что ООО «Аксельфарм» было подано исковое заявление [16] к компании АстраЗенека АБ о предоставлении принудительной лицензии на евразийский патент № 024421, в котором охраняется действующее вещество осимертиниб, обусловленное наличием у ООО «Аксельфарм» оспариваемого патента на кристаллическую форму осимертиниба. Исковое заявление принято к рассмотрению Арбитражным судом г. Москвы [17].

В отношении биодоступности в дополнениях отмечено, что из статьи [18] известно, что значение биодоступности осимертиниба мезилата у крыс может изменяться в диапазоне  $\pm 20-30\%$ , но не может составлять одно значение, как в оспариваемом патенте. Данные сведения сопоставимы с раскрытым в отчете [2] широким диапазоном значения для биодоступности, измеренной на крысах.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, полученные в оспариваемом патенте значения для формы В и  $\delta$  формы очевидно лежат в допустимом диапазоне изменения биодоступности, измеренной у крыс.

Кроме того, отмечено, что специалисту в данной области техники известно, что биодоступность конкретного лекарственного средства у крыс не соответствует биодоступности того же лекарственного средства у людей (см. статью [19]).

На заседании коллегии, состоявшемся 24.06.2024 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии), патентообладателем были представлены дополнения к отзыву, в которых представлены доводы в поддержку соответствия группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень, а также следующие материалы:

- Общая фармакопейная статья ОФС.1.1.0017 «Полиморфизм» (DN-1) (далее – [20]);

- статья Гильдеева Г.Н. «Полиморфизм: влияние на качество лекарственных средств и актуальные методы анализа», Качественная клиническая практика, 2017, №1, с.56-60 (DN-2) (далее – [21]).

По мнению патентообладателя, из описания к оспариваемому патенту следует, что кристаллическая форма  $\delta$  осимертиниба мезилата обладает улучшенными показателями биологической доступности и терапевтической эффективности. Данные технические результаты следуют из новых неожиданных свойств, проявляемых указанной кристаллической формой.

При этом со ссылкой на ОФС [20] и статью [6] патентообладатель приводит сведения о существовании конформационного (молекулярного) полиморфизма. Кроме того, в дополнениях патентообладатель упоминает о том, что раствор метастабильной полиморфной модификации дикаина (местный анестетик) проявляет большую активность по сравнению с его стабильной модификацией при местном применении на роговицу глаза (см. статью [21]). Также отмечено, что более высокую репаративно-регенеративную активность бета-полиморфной модификации метилурацила по сравнению с его альфа-модификацией на клетки переднего эпителия роговицы глаз, что может объясняться различной диффузией через мембрану

двух бионезквивалентных форм метилурацила. Учитывая низкобарьерный характер конформационных состояний ПМ, сохранение различий между ПМ АФС в растворе после диссолюции объяснялось за счёт их стабилизации кооперативными взаимодействиями, в частности, за счёт внутримолекулярных связей, образования молекулярных ассоциатов и сольватации.

По мнению патентообладателя, наличие в молекуле осимертиниба нескольких вращаемых связей с возможным затрудненным вращением обеспечивает предпосылки для возникновения конформационного полиморфизма.

Таким образом, по мнению патентообладателя, утверждение о том, что полученная форма  $\delta$  осимертиниба не может обладать улучшенными свойствами по сравнению с уже известными кристаллическими формами А и В является необоснованным.

Вместе с тем, патентообладатель, в отношении сведений, приведенных в отчете [2] отмечает, что из данного отчета не известно, какую именно дозу вводили крысам, но очевидно, что величина биодоступности должна зависеть от введенной дозы, поскольку при высоких дозах лекарства желчный транспорт должен сильнее насыщаться. В случае осимертиниба нельзя сравнивать голые цифры биодоступностей без учета доз и животных (порода, пол), на которых эти цифры были получены.

Кроме того, патентообладатель выражает сомнение в том, что в учетом сведений, раскрытых в статье [3] отчет [2] раскрывает использование именно формы В осимертиниба мезилата, поскольку в статье [3] Tagrisso упоминается только в заголовке статьи и очевидно, что «авторы статьи [3] не понимали, чем действующее вещество фармацевтической субстанции отличается от торгового наименования лекарственного препарата, и отождествили первое со вторым».

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения



возражения, коллегия установила следующее.

С учетом даты подачи (02.11.2021) заявки, на основании которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по указанному патенту включает упомянутую Конвенцию и Патентную инструкцию к Евразийской патентной конвенции, утвержденную Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г. с изменениями и дополнениями, утвержденными на шестом (четвертом очередном) заседании Административного совета ЕАПО 25-26 ноября 1997 года, одиннадцатом (восьмом очередном) заседании 15-19 октября 2001 года, четырнадцатом (десятом очередном) заседании 17-21 ноября 2003 года, семнадцатом (двенадцатом очередном) заседании 14-18 ноября 2005 года, девятнадцатом (четырнадцатом) заседании 13-15 ноября 2007 года, двадцать первым (шестом внеочередном) заседании 30-31 марта 2009 года, двадцать третьем (семнадцатом очередном) заседании 8-10 ноября 2010 года, двадцать шестом (девятнадцатом очередном) заседании 20-22 ноября 2012 года, двадцать седьмом (двадцатом очередном) заседании 6 – 8 ноября 2013 г., двадцать восьмом (двадцать первым очередном) заседании 11 – 13 ноября 2014 г., тридцать вторым (двадцать третьем очередном) заседании 1 – 3 ноября 2016 г., тридцать третьем (двадцать четвертом очередном) заседании 6 – 7 сентября 2017 г., тридцать четвертом (двадцать пятом очередном) заседании 22 – 23 октября 2018 г., тридцать шестом (двадцать седьмом очередном) заседании 10 – 11 сентября 2020 г., тридцать седьмом (десятым внеочередном) заседании 12 апреля 2021 г., (далее – Патентная инструкция).

В соответствии со статьей 6 Конвенции Евразийское ведомство выдает евразийский патент на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно статье 10 Конвенции объем правовой охраны, предоставляемой евразийским патентом, определяется формулой

изобретения.

Согласно статье 13 пункта 1 Конвенции любой спор, касающийся действительности евразийского патента в конкретном Договариваемом государстве разрешается национальными судами или другими компетентными органами этого государства на основании настоящей Конвенции и Патентной инструкции. Решение имеет силу лишь на территории Договариваемого государства.

Согласно правилу 3 (1) Патентной инструкции в соответствии со статьей 6 Конвенции евразийский патент выдается на изобретение, которое является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Изобретение признается новым, если оно не является частью предшествующего уровня техники.

Объекты, являющиеся частью предшествующего уровня техники, для определения новизны изобретения могут учитываться лишь отдельно.

Предшествующий уровень техники включает все сведения, ставшие общедоступными в мире до даты подачи евразийской заявки, а если испрашен приоритет, - до даты ее приоритета.

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста очевидным образом не следует из предшествующего уровня техники.

Изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других областях человеческой деятельности.

Согласно правилу 47 (2) Патентной инструкции при проверке соответствия изобретения условию патентоспособности «промышленная применимость» устанавливается наличие в материалах евразийской заявки указания на назначение заявленного изобретения и возможность реализации изобретением указанного назначения.

При проверке соответствия заявленного изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень» определяется, является ли заявленное изобретение очевидным для специалиста, исходя из предшествующего уровня техники.

С целью толкования положений Конвенции и Патентной инструкции используются Правила составления, подачи и рассмотрения заявок на выдачу евразийских патентов на изобретения, утверждены приказом Евразийского патентного ведомства от 15 февраля 2008 г. № 4 (вступили в силу 1 марта 2008 г.) с изменениями и дополнениями, внесенными приказами Евразийского патентного ведомства от 17 мая 2021 г. (далее – Правила ИЗ).

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

Независимый пункт 1 формулы оспариваемого патента относится к кристаллической форме осимертиниба малеата (форма  $\delta$  согласно описанию).

Независимые пункты 4 и 5 относятся к способам получения формы  $\delta$ .

Независимый пункт 6 относится к применению формы  $\delta$  для приготовления фармацевтической композиции для лечения онкологических заболеваний.

Независимый пункт 7 относится к фармацевтической композиции для лечения чувствительных к осимертинибу онкологических заболеваний.

Анализ доводов сторон, касающихся соответствия кристаллической формы  $\delta$  осимертиниба мезилата, лежащей в основе всех изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» показал следующее.

Кристаллическая  $\delta$ -форма осимертиниба мезилата по оспариваемому патенту характеризуется набором основных максимумов в спектре порошковой рентгеновской дифракции: 16,32; 18,76; 33,04  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$

и набором дополнительных максимумов: 10,34; 17,14; 19,34; 19,70; 20,78; 22,74  $\pm$ 0,2 град. угла  $2\theta$ .

При этом из методических указаний [11] (глава 10) известно, что первичную информацию о состоянии вещества можно получить из внешнего вида рентгеновских спектров. Хорошо окристаллизованный и однородный по параметрам решетки материал дает узкие и высокие дифракционные пики (рис.9) а плохо окристаллизованный, неоднородный материал – широкие и низкие.

Анализ дифрактограммы формы  $\delta$ , раскрытой на фиг. 3 описания к оспариваемому патенту показал, что на ней действительно показана также широкая линия (гало) с угловой шириной 10-20 градусов угла  $2\theta$  между 10 и 30 градусами угла  $2\theta$ , а также имеются слабоинтенсивные пики (со значением интенсивности не более 400).

Согласно сведениям из методических указаний [11] рентгенограмма аморфного образца имеет характерный вид – это широкая линия (гало) с угловой шириной  $2\theta=10-20^\circ$ (рис.10).

При этом можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение, в отношении довода патентообладателя о том, что признаки аморфной формы (гало, низкая интенсивность пиков) вызваны подложкой и низкой насыпной плотностью представляются противоречивым, поскольку для кристаллических форм А и В осиметиниба мезилата, известных из патентного документа [1] ни влияние подложки, ни влияние насыпной плотности не дает аморфное гало на дифрактограмме.

В отношении довода лица, подавшего возражение, в отношении того, что полученный методом лиофилизации порошок имеет низкую насыпную плотность указывает на то, что данный порошок получен в ультра (или нанодисперсном) состоянии, что дополнительно доказывает его, по меньшей мере, частичную аморфизацию, следует согласиться с доводом патентообладателя о том, что операции лиофилизации и сублимационной

сушки действительно используются для получения аморфных форм фармацевтических субстанций (см. книгу [12] и книгу [13]), но совсем не означает, что эти же технические приемы нельзя использовать для получения кристаллических веществ.

Далее целесообразно отметить, что осиметиниб мезилат способен к полиморфизму, а полиморфизм представляет собой способность одного и того же химического соединения существовать в разных кристаллических формах, которые характеризуются различным взаиморасположением атомов внутри элементарной ячейки (см., например, определение в описании к оспариваемому патенту на с.1) можно считать доказанным.

Так, в описании к оспариваемому патенту раскрыто, что в патентной заявке Китая CN 106699736 А (дата публикации 24.05.2017) описана кристаллическая форма  $\gamma$  осимертиниба мезилата.

Из патентного документа [1] известны упомянутые выше кристаллические формы А и В осимертиниба мезилата. При этом следует отметить, что остальные формы, раскрытые в патентном документе [1], вопреки мнению патентообладателя, относятся к осимертинибу в свободной форме и не подлежат сравнению с осимертинибом мезилатом в части показателей кристаллических решеток.

При сравнении пиков  $\delta$ -формы и форм А и В действительно можно обнаружить предельно близлежащие, практически совпадающие максимумы:

Максимумы для $\delta$ -формы	Соответствующие пики (+/- 0.2) известных форм
16.32	Форма В - пик при 16.4
18.76	Форма В - пик при 18.8
33.04	
10.34	Форма В - пик при 10.4
17.14	
19.34	Форма А-пик при 19.3
19.70	Форма А - пик при 19.9
20.78	Форма А - пик при 21.0
22.74	Форма А - пик при 22.7

Что касается спора сторон в отношении учета погрешностей, то в данном случае необходимо констатировать, что пики совпадают в пределах установленной в ОФС [8] погрешности  $\pm 0,2$  угла  $2\theta$ , а также в большей части показателей в пределах угла  $\pm 0,1$  угла  $2\theta$ , на который указывает патентообладатель.

Рассматривая довод патентообладателя о том, что согласно методическим указаниям [11] и [14], а также электронному учебно-методическому пособию [9] рентгенодифракционный спектр от смеси индивидуальных фаз является суперпозицией их дифракционных спектров (т.е. рентгенограмма смеси является результатом наложения рентгенограмм каждой кристаллической фазы индивидуальных картин), а из описания к патентному документу [1] (с.15-16 описания) известно, что форма А характеризуется совокупностью из 10 максимумов и форма В характеризуется совокупностью из 10 максимумов, следует обратить внимание на то, что в возражении утверждается, что дифракционная картина формы  $\delta$  представляет собой смесь как известных индивидуальных кристаллических форм А и В, так и аморфной фазы.

Данное утверждение в возражении подкрепляется тем, что экзотермический эффект (начало  $163,37^{\circ}\text{C}$ ) на термограмме в описании к оспариваемому патенту может относиться к рекристаллизации аморфной

части образца, тогда как эндотермический пик (начало 243,54°C) представляет собой плавление перекристаллизованного расплава любой формы осимертиниба, кристаллизованного в чашке ДСК, поскольку температура плавления мономезилата осимертиниба составляет 245,0°C (см. патентный документ [1], фиг. 19 и 20).

Патентообладатель в свою очередь каких либо пояснений по данному вопросу не представил, однако справедливо отметил, что утверждение об экзотермическом эффекте с началом при 163,37 °С соответствующем рекристаллизации аморфной части образца, является голословным.

Однако патентообладателем никаких дополнительных расчетов, которые бы могли доказать чистоту полученной δ-формы (наличие только одной чистой формы) представлено не было.

На заседаниях коллегии, состоявшихся 13.03.2024 и 08.08.2024, представителем Евразийского патентного ведомства справедливо подчеркнуто, что в условиях оценки соответствия условию патентоспособности «промышленная применимость» не представляется возможным дать оценку данным доводам, поскольку подтвердить или опровергнуть утверждение о том, что получена не новая индивидуальная кристаллическая форма осимертиниба мезилата можно только при анализе соответствующих экспериментов, проведение которых патентным законодательством не предусмотрено.

С данной позицией нельзя не согласиться, таким образом, данный спор в рамках оценки патентоспособности разрешен быть не может.

Вместе с тем, согласно пункту 5.5 Правил ЕА, разъясняющих положения Патентной Инструкции, при оценке соответствия условию патентоспособности «промышленная применимость» устанавливается:

- наличие в материалах заявки указания на назначение изобретения (для химических соединений – возможное их применение), то есть

возможности выполнения им функции, характеризующей определенную общественную потребность;

- наличие в материалах евразийской заявки или источниках информации, относящихся к предшествующему уровню техники, сведений о средствах и методах, использование которых позволяет осуществить изобретение в том виде, как оно охарактеризовано в формуле изобретения, то есть с реализацией указанного назначения и достижением ожидаемого технического результата.

В соответствии с описанием к оспариваемому патенту (с. 2) и в соответствии с первоначальными материалами заявки, предоставленными евразийским патентным ведомством для ознакомления, назначение изобретения по оспариваемому патенту указано и им является создание новой  $\delta$ -кристаллической формы осимертиниба мезилата, которая может быть использована для лечения онкологических заболеваний.

В отношении средств и методов, использование которых позволяет осуществить изобретение в том виде, как оно охарактеризовано в формуле изобретения, следует указать, что в примерах 1a и 1b описания к оспариваемому патенту раскрыт синтез N-(2-{2-диметиламиноэтил-метиламино}-4-метокси-5-{[4-(1-метилиндол-3-ил)пиримидин-2-ил]амино}фенил)проп-2-енамида мезилата (осимертиниба мезилата), а в примерах 2-3 раскрыты средства и методы получения  $\delta$ -кристаллического осимертиниба мезилата.

Пример 5 в свою очередь иллюстрирует определение остаточных органических растворителей в субстанции кристаллического осимертиниба мезилата.

Приготовление фармацевтической композиции на основе формы  $\delta$  показано в примере 6, который раскрывает получение готового лекарственного средства в форме таблеток 40 мг, покрытых пленочной оболочкой.



Возможность применения осимертиниба мезилата формы  $\delta$  в качестве противоопухолевого средства показано в примере 10, раскрывающем исследование терапевтической эффективности кристаллического осимертиниба мезилата.

Технический результат изобретений по оспариваемому патенту, соответственно, направлен на решение задачи расширения арсенала известных полиморфных форм осимертиниба мезилата, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Таким образом, в соответствии с требованиями евразийского патентного законодательства в описании к оспариваемому патенту приведены сведения необходимые для признания группы изобретений по оспариваемому патенту промышленно применимыми, поскольку они могут быть использованы в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других областях человеческой деятельности (правило 3 (1) Патентной инструкции, правило 47 (2) Патентной инструкции).

Анализ доводов сторон, касающихся оценки соответствия группы изобретений по оспариваемому условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Привлекая с целью толкования положений Патентной инструкции указанные в правовой базе Правила ЕА, необходимо уточнить, что согласно пункту 5.8 Правил изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в частности, в том случае, когда не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не установлена известность влияния отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий включает:  
выявление наиболее близкого аналога (прототипа);

выявление признаков, которыми заявленное изобретение отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);

выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения; анализ уровня техники с целью установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Не требуют указанного дополнительного анализа и, как правило, не признаются соответствующими изобретательскому уровню изобретения, основанные на создании средства, состоящего из известных частей, выбор и связь между которыми осуществлены на основе известных правил и рекомендаций, а достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами указанных частей и связей между ними.

Между тем не представляется возможным согласиться с позицией Евразийского патентного ведомства, что кристаллическую форму известного соединения следует рассматривать как селективное изобретение. Поскольку согласно пункту 5.8 Правил к селективным относится «индивидуальное соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное и исследованное и при этом проявляющее новые, неизвестные для группы свойства в качественном и/или количественном отношении». В данном случае речь идет об известном соединении с известным назначением, представленным в кристаллической форме, характеризующейся своим набором максимумов на дифрактограмме. Очевидно, что такой объект изобретения не подпадает под какую либо группу известных соединений. Также в описании к оспариваемому патенту указано, что изобретение решает задачу расширения арсенала технических средств известного назначения.

Наиболее близким аналогом к группе изобретений по оспариваемому патенту является техническое решение, раскрытое в патентном документе [1].

В частности, в патентном документе [1] раскрыты мезилатная соль осимертиниба ("Мезилатная Соль Y"), а также кристаллическая форма А и кристаллическая форма В мезилата осимертиниба.

Кроме того, из патентного документа [1] известно, что осимертиниб мезилат обладает высокой активностью и ингибирующим действием в отношении EGFR во всех клинически значимых клеточных линиях немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), несущих сенсibiliзирующие мутации EGFR и мутацию резистентности T790M, и обладает терапевтической активностью в лечении рака.

В патентном документе [1] раскрыты фармацевтическая композиция на основе кристаллической модификации осимертиниба мезилата и применение кристаллической модификации осимертиниба мезилата для изготовления лекарственного средства для лечения рака (см., например, формулу изобретения).

Предложенная в оспариваемом патенте  $\delta$ -кристаллическая форма осимертиниба мезилата отличается от известных из патентного документа [1] формы В и формы А, тем, что характеризуется своим набором дифракционных максимумов на дифрактограмме.

При этом следует отметить, что упомянутые отличия выявляются уже после того, как форма получена и вероятно исследована как проявляющая прогнозируемые свойства. Набор дифракционных максимумов на дифрактограмме не является параметром, который исследователь подбирает до получения кристаллической формы.

Технический результат изобретений по оспариваемому патенту, направлен на решение задачи расширения арсенала известных полиморфных

форм осимертиниба мезилата, которые могут быть использованы для лечения онкологических заболеваний.

Вместе с тем в описании к оспариваемому патенту указано, что предложенная кристаллическая  $\delta$ -форма осимертиниба мезилата ( $\delta$ -форма), проявляет свойства улучшенной биологической доступности и терапевтической эффективности, по сравнению с известной формой В осимертиниба мезилата. В оспариваемом патенте  $\delta$ -форму синтезировали согласно предложенным в описании способам, а форму В согласно методике, предложенной в патентном документе [1] (пример 28А, процедура 1).

Согласно полученным результатам испытаний в исследованиях на биологическую доступность, то она для  $\delta$ -формы составляет 32,0 % и 33,4 % (таблица 5, пример 9).

Для исследования терапевтической эффективности кристаллического осимертиниба мезилата по оспариваемому патенту использовались иммунодефицитные голые мыши в возрасте 6 недель (пример 10). Соответствующие результаты по исследованиям терапевтической эффективности представлены на фиг.8.

Однако из отчета TAGRISSO [2] (с.25) (согласно сведениям онлайн ресурса <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tagrisso#product-info> отчет впервые опубликован 17.02.2016 с полным удалением конфиденциальной информации), с учетом сведений, раскрытых в статье [3] о том, что осимертиниба мезилат в препарате TAGRISSO находится в кристаллической форме В, известно, что осимертиниб мезилат формы В имеет хорошую биодоступность, а именно в исследовании на крысах биодоступность для осимертиниба мезилата составляла 24-37%.

Таким образом, значение биодоступности для  $\delta$ -формы осимертиниба мезилата у крыс, полученного в оспариваемом патенте, находится в известном диапазоне значения биодоступности для известной формы В осимертиниба мезилата.

В отношении довода патентообладателя о том, что род крысы (*Rattus*) объединяет около 60 видов и еще большее число пород и линий, для сравнения биодоступности кристаллической формы  $\delta$  по оспариваемому патенту с известной формой В необходимо сравнивать данные, полученные на животных одного вида, одной породы, линии, возраста и пола, содержащихся при одинаковых условиях, целесообразно отметить, что специалисту в данной области техники известно, что биодоступность конкретного лекарственного средства у крыс не соответствует биодоступности того же лекарственного средства у других млекопитающих (например, собак) и людей (см., например, статью [19]). В частности, в соответствии со сведениями, раскрытыми в статье [4], осимертиниб имеет гораздо более высокую биодоступность у людей, а именно абсолютную биодоступность около 70%.

Кроме того, из статьи [18] известно, что значение биодоступности осимертиниба мезилата у крыс может изменяться в диапазоне  $\pm 20-30\%$ , но не может составлять одно значение.

При этом следует отметить, что в отчете [2] приведен диапазон для значения измеренного показателя биодоступности, который может составлять от 24 до 37%, что свидетельствует о том, что в отчете [2] было учтено возможное отклонение, связанное с условиями эксперимента.

Таким образом, полученные в оспариваемом патенте значения для предложенной  $\delta$  формы осимертиниба мезилата очевидно лежат в известном диапазоне изменения биодоступности, измеренной у крыс. Соответственно, каких либо новых свойств в количественном отношении предложенная  $\delta$  форма осимертиниба мезилата не демонстрирует.

В отношении довода патентообладателя о том, что в случае осимертиниба мезилата нельзя сравнивать голые цифры биодоступности без учета доз и животных (порода, пол), на которых эти цифры были получены, необходимо обратить внимание на то, что в отчете [2] (с.25) раскрыты

различные дозы, которые применялись у конкретных животных при исследовании фармакокинетических показателей.

В отношении улучшенной терапевтической эффективности  $\delta$ -формы осимертиниба мезилата следует обратить внимание на то, что из статьи [5] известно, что осимертиниб показал высокую терапевтическую активность в исследованиях на ксенотрансплантатных моделях H2073-SVD и H2073-ASV. In vivo активность осимертиниба составляла значительное ингибирование роста опухоли (65 – 82%) по сравнению с контролем (с. 10 [5]).

При этом согласно оспариваемому патенту, исследование терапевтической эффективности проводили только на модели немелкоклеточного рака легкого H2073-SVD (пример 10), и наибольшее подавление опухолевого роста наблюдалось в группах 1 и 2, где лечение проводилось  $\delta$  кристаллической формой осимертиниба мезилата по примерам 2 и 3а (см. фиг. 7) в течение 14 дней. Однако каких-либо дальнейших исследований в отношении подавления опухолевого роста в описании к оспариваемому патенту не представлено (в частности, исследований после 14 дней или на иных известных моделях рака легкого). Таким образом, зная о высокой терапевтической эффективности осимертиниба мезилата, можно предполагать, что указанная в оспариваемом патенте эффективность  $\delta$  формы лежит в пределах статистической погрешности эксперимента. Каких-либо предпосылок к тому, что  $\delta$  форму можно использовать каким-либо иным образом или с иным результатом по отношению к известному осимертинибу мезилату в описании к оспариваемому патенту не представлено.

Таким образом, зная о способности осимертиниба мезилата к полиморфизму, специалист в данной области техники может получить кристаллическую форму осимертиниба мезилата, которая будет обладать известными биологическими свойствами и при этом иметь отличия в дифракционных максимумах.

Что касается мнения патентообладателя, которым было дополнено возражение, в отношении конформационного (молекулярного) полиморфизма (см. ОФС [20]), который может быть обусловлен наличием в молекуле осимертиниба нескольких вращаемых связей с возможным затрудненным вращением, что, в свою очередь обеспечивает улучшенные свойства  $\delta$  форме осимертиниба мезилата по оспариваемому патенту по сравнению с уже известными кристаллическими формами А и В, то необходимо отметить, что соответствующие исследования, аналогичные исследованиям дикаина и метилурацила (см. статью 21), на которые ссылается патентообладатель в дополнениях, в описании к оспариваемому патенту не приведены, мнение патентообладателя ничем не подтверждено.

На основании вышеизложенного, кристаллическая  $\delta$  форма осимертиниба мезилата по независимому пункту 1, ее применение по независимому пункту 6 и фармацевтическая композиция на ее основе по независимому пункту 7 формулы оспариваемого патента, явным образом следует из источников информации [1]-[5] и не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (правило 47 (2) Патентной инструкции).

Что касается способов получения формы по независимым пунктам 4 и 5 формулы оспариваемого патента, то следует согласиться с мнением лица, подавшего возражение, что из патентного документа [1] известны различные способы получения кристаллических форм осимертиниба мезилата.

Способы, предложенные в оспариваемом патенте отличаются от известных из патентного документа [1] тем, что в способах используются иные стандартные параметры процесса кристаллизации/перекристаллизации.

Так, в частности, из патентного документа [7], известна методика получения лекарственного средства, при котором раствор вещества в растворителе (например, смеси воды и органического растворителя) охлаждают при скорости не ниже 60 град/мин, с последующим

замораживанием жидким азотом и сублимационной сушкой на конденсаторе  $-52^{\circ}\text{C} \dots -56^{\circ}\text{C}$ , на продукте  $-196^{\circ}\text{C} \dots +40^{\circ}\text{C}$  и остаточном давлении в камере  $(9-5) \cdot 10^{-2}$  Торр.

Из патентного документа [7] также известно, что охлаждение может осуществляться при иных скоростях, не выше 20 град/мин. Следовательно, скорость охлаждения для кристаллизации также может подбираться.

Так, например, специалисту в данной области техники (см. статью [6]) хорошо известны стандартные подходы и общие методики, применяемые для получения альтернативных полиморфных форм вещества, такие как подбор растворителя, скорости охлаждения, замораживание жидким азотом и применение сублимационной сушки.

Вместе с тем, здесь необходимо напомнить, что спор сторон о том, является ли полученная  $\delta$  форма осимертиниба мезилата новой кристаллической формой или смесью аморфной фазы и известных форм А и В не может быть разрешен без проведения соответствующих лабораторных экспериментов и исследований.

Кроме того, как показано выше, не требуют дополнительного анализа и, как правило, не признаются соответствующими изобретательскому уровню изобретения, основанные на создании средства, состоящего из известных частей, выбор и связь между которыми осуществлены на основе известных правил и рекомендаций, а достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами указанных частей и связей между ними.

Таким образом, специалисту в данной области техники очевидно, что способы по независимым пунктам 4 и 5 формулы оспариваемого патента очевидным образом следуют из предшествующего уровня техники [1], [6] и [7], и, следовательно, не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» (правило 47 (2) Патентной инструкции, см. также пункту 5.8 Правил).



В отношении представленного постановления Президиума Суда по интеллектуальным правам [15] необходимо отметить, что Президиум СИП, изучив специфику полиморфизма и зарубежную практику, указал, что при проверке изобретательского уровня новой кристаллической формы необходимо оценить, проявляет ли такая форма в конкретном случае неожиданные для специалиста полезные свойства, демонстрирует ли неожиданный для специалиста эффект (технический результат), было ли ее выявление рутинной операцией или же было направлено на решение конкретной технической задачи (с. 21 постановления президиума СИП).

Кроме того, анализ практики, который был принят во внимание президиумом СИП также показал, что вопросы оценки охраноспособности полиморфов, в том числе их соответствие условию патентоспособности «изобретательский уровень», в случае предоставления кристаллической формы известного вещества, при отсутствии «неожиданных свойств» не имеет изобретательского уровня, заявитель должен продемонстрировать эти неожиданные свойства (доказать с помощью экспериментальных данных). Произвольный выбор конкретного полиморфа из группы одинаково подходящих вариантов не имеет изобретательского уровня» (с. 21 постановления).

Таким образом, сделанные выше выводы не противоречат постановлению президиума Суда по интеллектуальным правам.

Источники информации [10], [16] и [17] представляют собой документы, рассматриваемые в арбитражном суде г. Москвы, не влияют на оценку патентоспособности и не могут изменить вывод сделанный выше.

Патентообладателем, в корреспонденции, поступившей 19.03.2024, было представлено обращение, доводы технического характера которого с учетом, отмеченной в обращении специфики Евразийского патентного законодательства, были рассмотрены выше в настоящем заключении.

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии

оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

**удовлетворить возражения, поступившее 26.09.2023, признать действие евразийского патента на изобретение № 40996 на территории Российской Федерации недействительным полностью.**