



**ЕВРАЗИЙСКАЯ ПАТЕНТНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ (ЕАПО)**

**Eurasian Patent Organization**

**ЕВРАЗИЙСКОЕ ПАТЕНТНОЕ ВЕДОМСТВО (ЕАПВ)**

**Eurasian Patent Office**

М. Черкасский пер., 2. Москва, 109012, Россия  
2. M. Shepkovskiy per., Moscow 109012, Russia

Факс (Fax) +7(495) 621-2423; Email: info@eapo.org

## РЕШЕНИЕ

о поддержании евразийского патента в измененной форме

В соответствии с правилами 53(8) и 53(9) Патентной инструкции к Евразийской патентной конвенции (далее – Инструкция) и Правилами подачи и рассмотрения возражений против выдачи евразийского патента по процедуре административного аннулирования евразийского патента (далее – Правила) Евразийское патентное ведомство (ЕАПВ) по результатам рассмотрения возражения против выдачи евразийского патента № 031064 на изобретение «Способы кристаллизации ривароксабана»,

патентовладелец: КРКА, Д.Д., НОВО МЕСТО (SI),

лицо, подавшее возражение: Веселицкая Ирина Александровна (RU)

дата поступления возражения: 29.05.2019 г.,

приняло решение о поддержании евразийского патента №031064 в измененной форме со следующими обоснованиями.

### 1. Евразийский патент № 031064.

Евразийский патент № 031064 на изобретение «Способы кристаллизации ривароксабана» выдан по евразийской заявке № 201290074 с датой приоритета 31.07.2009 г.. Сведения о выдаче патента опубликованы 30.11.2018 г. в Бюллетене № 11. Патент выдан со следующей формулой изобретения:

*1. Способ получения ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий следующие стадии:*

- a) растворение ривароксабана в растворителе или смеси растворителей;*
- b) кристаллизация ривароксабана;*
- c) получение чистого ривароксабана,*

*при этом чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,0% площади, определённой путём высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), где кристаллизацию в соответствии со стадией (b) осуществляют путём либо:*

*(i) понижения температуры кристаллизационной смеси ривароксабана, содержащей ривароксабан и растворитель, от температуры в диапазоне начиная с комнатной температуры до температуры образования флегмы*

указанного растворителя, до температуры в пределах диапазона от -20 до 40°C,

(ii) добавления антирастворителя к раствору ривароксабана в растворителе, либо

(iii) добавления раствора ривароксабана в растворителе к антирастворителю.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель со стадии (i) выбран из группы полярных органических растворителей, предпочтительно из ацетона, 2-бутанона, 3-пентанона, ацетонитрила, 1-бутанола и смесей указанных веществ.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что растворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из полярных органических растворителей, предпочтительно из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида (ДМА), уксусной кислоты или смесей указанных веществ.

4. Способ по п.1 или 3, отличающийся тем, что антирастворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из воды, спиртов, таких как метанол, этанол, изопропанол, бутанол; сложных эфиров, таких как этилацетат, изопропилацетат; простых эфиров, таких как тетрагидрофуран (ТГФ), диоксан, трет-бутилметиловый эфир, диизопропиловый эфир; ацетонитрила, алканов, галогенированных алканов, ароматических углеводов и смесей указанных веществ.

5. Способ по любому из пп.1-4, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,5% площади, определённой путём ВЭЖХ.

6. Способ по любому из пп.1-5, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,7% площади, определённой путём ВЭЖХ.

7. Способ по любому из пп.1-6, где чистый ривароксабан стабилен в течение по меньшей мере 18 месяцев при хранении при 25°C при относительной влажности (ОВ) 60%.

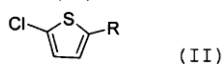
8. Способ по любому из пп.1-7, где полученный продукт содержит менее 0,2% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

9. Способ по любому из пп.1-8, где полученный продукт содержит менее 0,1% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

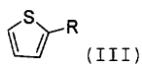
10. Способ по любому из пп.1-9, где полученный продукт содержит менее 0,05% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

11. Способ по любому из пп.1-10, где ривароксабан, который используют на стадии (а), был получен способом, включающим:

а') получение одного или более образцов одной или нескольких партий соединений формулы (II)



б') измерение содержания соединения формулы (III)



в каждом из образцов со стадии (а);

с') выбор партии соединения формулы (II), содержащей чистое соединение формулы (II) на основе измерения соединения формулы (III), проводимого на стадии (b); и

д') применение партии, выбранной на стадии (с), для синтеза ривароксабана, при этом R в формулах (II) и (III) определяют как R, представляющий собой -COOH, COX, где X представляет собой галоген, выбранный из Cl, F, Br, I; или соединения (II) и (III) представляют собой ангидриды.

## 2. Возражение против выдачи патента.

2.1. Против выдачи евразийского патента № 031064 (далее – ЕА № 031064) поступило возражение 29.05.2019, мотивированное несоответствием изобретения по независимому п.1 формулы условиям патентоспособности «промышленная применимость», «новизна» и «изобретательский уровень». Лицо, подавшее возражение, просит аннулировать патент в полном объёме.

В возражении против выдачи патента представлены следующие источники информации:

D1 – US2005/0182055 A1, 18.08.2005;

D2 – WO 2007/039132, 12.04.2007;

D3 – Vogels Textbook of Practical Organic Chemistry, Fifth Edition, 1989, стр. 135 – 153.

D4 – Химическая энциклопедия, издательство «Совесткая энциклопедия», Москва, 1990 (том 2, стр. 524 – 531), Научное издательство «Большая Российская энциклопедия», Москва, 1995 (том 4, стр.183 – 184).

2.2. В возражении приводятся следующие доводы в отношении несоответствия оспариваемого патента условию «промышленная применимость».

В независимом п.1 формулы патента широко и неопределённо заявлены способы перекристаллизации для очистки ривароксабана, без указания конкретных применяемых растворителей, конкретных применяемых систем растворителей, конкретных применяемых объёмов растворителей.

2.3. В возражении приводятся следующие доводы в отношении несоответствия оспариваемого патента условию «новизна».

В D1 (обзацы [0002], [0021], [0047], [0048], [0049]) раскрыта очистка ривароксабана с помощью перекристаллизации способом охлаждения.

В D2 (стр.1, строки 7 – 10, стр.6, строки 21 – 25, стр.7, строки 4 - 6) раскрыта кристаллизация ривароксабана способом с применением антирастворителя.

**2.4. В возражении приводятся следующие доводы в отношении несоответствия оспариваемого патента условию «изобретательский уровень».**

В D3 (стр. 135 - 137) описаны общие способы перекристаллизации.

В D4 также описаны общие кристаллизационные методы разделения смесей, в том числе, и способы перекристаллизации, кристаллизации из растворов с помощью растворителей, кристаллизация при охлаждении. В D4 представлены примеры большого количества различных вариантов растворителей, в том числе, вода, спирты, карбоновые кислоты, кетоны, эфиры углеводороды и так далее. В D4 указано, что, например, перекристаллизация позволяет получить целевой продукт с содержанием основного вещества 99 % и более.

Таким образом, исходя из D3 и/или D4 в его комбинации с D1 и/или D2, для специалиста вытекает, заявленный в п.1 формулы способ кристаллизации и при этом не показано достижение каких-либо неожиданных преимуществ.

### **3. Отзыв патентообладателя на возражение против выдачи патента.**

3.1. Материалы возражения в установленном порядке были направлены в адрес патентообладателя.

От патентообладателя был представлен 06.08.2019 г. отзыв по мотивам возражения. Патентообладатель в своём отзыве не согласен с доводами лица, подавшего возражение, и предлагает изменённую формулу изобретения с соответствующим обоснованием своей позиции.

Изменённая редакция формулы оспариваемого патента, предложенная патентообладателем:

*1. Способ получения ривароксабана или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата, включающий следующие стадии:*

*a) растворение ривароксабана в растворителе или смеси растворителей;*

*b) кристаллизация ривароксабана;*

*c) получение чистого ривароксабана,*

*при этом чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,0% площади, определённой путём высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), где кристаллизацию в соответствии со стадией (b) осуществляют путём либо:*

*(i) понижения температуры кристаллизационной смеси ривароксабана, содержащей ривароксабан и растворитель, от температуры в диапазоне начиная с комнатной температуры до температуры образования флегмы*

указанного растворителя, до температуры в пределах диапазона от -20 до 40°C,

(ii) добавления антирастворителя к раствору ривароксабана в растворителе, либо

(iii) добавления раствора ривароксабана в растворителе к антирастворителю; причём растворитель со стадии (i) выбран из 2-бутанона, 3-пентанона, ацетонитрила, 1-бутанола и смесей указанных веществ; растворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из диметилсульфоксида (ДМСО), диметилформамида (ДМФА), диметилацетамида (ДМА), уксусной кислоты или смесей указанных веществ; антирастворитель со стадий (ii) и (iii) выбран из воды, спиртов, сложных эфиров, простых эфиров, ацетонитрила, алканов, галогенированных алканов, ароматических углеводородов и смесей указанных веществ.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что антирастворитель-спирт выбран из метанола, этанола, изопропанола, бутанола; антирастворитель - сложный эфир выбран из этилацетата, изопропилацетата; антирастворитель - простой эфир выбран из тетрагидрофурана (ТГФ), диоксана, трет-бутилметилового эфира, диизопропилового эфира.

3. Способ по любому из п.п.1 или 2, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,5% площади, определённой путём ВЭЖХ.

4. Способ по любому из п.п.1-3, отличающийся тем, что чистый ривароксабан обладает чистотой по меньшей мере 99,7% площади, определённой путём ВЭЖХ.

5. Способ по любому из п.п.1-4, где чистый ривароксабан стабилен в течение по меньшей мере 18 месяцев при хранении при 25°C при относительной влажности (ОВ) 60%.

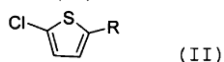
6. Способ по любому из п.п.1-5, где полученный продукт содержит менее 0,2% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

7. Способ по любому из п.п.1-6, где полученный продукт содержит менее 0,1% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

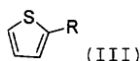
8. Способ по любому из п.п.1-7, где полученный продукт содержит менее 0,05% площади дехлорированного ривароксабана, определённой путём ВЭЖХ.

9. Способ по любому из п.п.1-8, где ривароксабан, который используют на стадии (a), был получен способом, включающим:

a') получение одного или более образцов одной или нескольких партий соединений формулы (II)



b') измерение содержания соединения формулы (III)



в каждом из образцов со стадии (a');

*с') выбор партии соединения формулы (II), содержащей чистое соединение формулы (II) на основе измерения соединения формулы (III), проводимого на стадии (b'); и*

*д') применение партии, выбранной на стадии (с'), для синтеза ривароксабана,*

*при этом R в формулах (II) и (III) определяют как R, представляющий собой -COOH, COX, где X представляет собой галоген, выбранный из Cl, F, Br, I; или соединения (II) и (III) представляют собой ангидриды.*

### **3.2. Доводы патентообладателя для обоснования изменённой формулы изобретения условию патентоспособности «промышленная применимость».**

Патентообладатель уточнил признаки независимого п.1 формулы, указав конкретные растворители и антирастворители, включив в независимый п.1 формулы зависимые п.п.2-4.

По мнению коллегии данное уточнение делает доводы оппонента об отсутствии промышленной применимости необоснованными, т.к. в изменённой редакции формулы изобретения раскрыты средства и методы для осуществления изобретения.

Следовательно, на основании статьи 6 Конвенции и правила 3(1) Инструкции оспариваемое изобретение соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».

### **3.3. Доводы патентообладателя для обоснования изменённой формулы изобретения условию патентоспособности «новизна».**

Патентообладатель обращает внимание на предложенную ограниченную редакцию формулы, в которой в п.1 формулы уточнены конкретные вещества в качестве растворителей и уточнены антирастворители.

Патентообладатель отмечает, что в уточнённом п.1 формулы перечень растворителей на стадии (b)(i) не включает уксусную кислоту. Следовательно, предложенный в п.1 формулы способ отличается от известного из D1 способа.

В уточнённом п.1 формулы в перечень растворителей на стадии (b)(ii) не входит ни одно вещество, упомянутое в качестве растворителя в D2, т.е. объект по п.1 формулы является новым в свете D2.

Таким образом, изменённая редакция формулы изобретения соответствует условию патентоспособности «новизна».

По мнению коллегии на основании статьи 6 Конвенции и правила 3(1) Инструкции оспариваемое изобретение соответствует условию патентоспособности «новизна».

### **3.4. Доводы патентообладателя для обоснования изменённой формулы изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень».**

По мнению патентообладателя отличие способа по п.1 формулы, изложенного в изменённой редакции формулы изобретения, состоит в том, что ни D1, ни D2 не раскрывают конкретные растворители, указанные в п.1 изменённой формулы. Достижимый технический результат представляет собой повышение чистоты ривароксабана до значения, по меньшей мере, 99,0 % площади, определённой путём высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), и снижении содержания дехлорированного ривароксабана. Достижение технического результата показано в конкретных примерах 1 - 31.

Ни D1, ни D2 не содержат информацию о степени чистоты получаемого ривароксабана и дехлорированного ривароксабана. Таким образом, D1 и D2 не раскрывают получения ривароксабана с чистотой 99%, т.е. не раскрывают достижение указанного технического результата рассматриваемого патента. Из D1 и D2 не известны отличительные признаки решения по п.1 формулы и их влияние на технический результат.

Следовательно, в указанных документах отсутствуют сведения, которые могли бы мотивировать специалиста заменить указанные в п.1 формулы растворители на известные из D1 и D2 с получением указанного технического результата.

Что касается D3 и D4, то они содержат сведения общего характера, касающиеся способов перекристаллизации. D3 и D4 раскрывают примеры растворителей для перекристаллизации, в том числе, которые упомянуты в п.1 изменённой формулы. Однако D3 и D4 не содержат сведений о причинно-следственной связи известных растворителей и указанным техническим результатом, по причине отсутствия упоминания ривароксабина как такового в данных документах.

Любая комбинация документов D1-D4 не приводит очевидным образом специалиста в данной области техники к получению изобретения по оспариваемому патенту.

Следовательно, по мнению коллегии на основании статьи 6 Конвенции и правила 3(1) Инструкции оспариваемое изобретение соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

### **3.5. Доводы патентообладателя для обоснования присутствия признаков формулы изобретения в описании заявки.**

В первоначальной формуле (независимый п.13) присутствовал признак, характеризующий количество дехлорированного ривароксабана, выбранное из не более примерно 0,2 %. В опубликованной при выдаче патента формуле изобретения данный признак отсутствует. В изменённой формуле изобретения,

предложенной патентообладателем после получения возражения, данный признак также отсутствует.

Доводы патентообладателя сводятся к тому, что данный признак представляет собой технический результат, достигаемый при реализации заявленного способа. Поэтому в соответствии с требованиями законодательства технический результат был исключен из перечня технических признаков формулы изобретения, в связи с тем, что технический результат не представляет собой технический признак изобретения, а по смысловому содержанию представляет собой достигаемую цель заявленного способа.

#### **4. Замечания лица, подавшего возражение.**

В адрес лица, подавшего возражения, был направлен отзыв патентообладателя с изменённой редакцией формулы изобретения с предложением высказать своё мнение относительно ограниченной формулы изобретения и доводов патентообладателя в поддержку патентоспособности ограниченных притязаний.

От лица, подавшего возражение, 13.09.2019 г. поступил ответ, в котором оппонент поддерживает доводы в отношении первоначальной редакции формулы патента. Возражения против редакции изменённой формулы от 06.08.2019 г. отсутствуют.

#### **5. Коллегия установила следующее.**

Заседание коллегии было проведено 26.11.2019 г.

На заседании коллегии экспертов Евразийского патентного ведомства податель возражения и патентообладатель сообщили о неизменности своих позиций, отражённых в представленных ранее документах.

Коллегия проанализировала предложенную редакцию формулы изобретения от 06.08.2019, она не выходит за рамки первоначального раскрытия изобретения.

На основании вышеизложенного рассмотрев доводы патентообладателя в обоснование соответствия изменённой формулы от 06.08.2019 условиям патентоспособности «промышленная применимость», «новизна» и «изобретательский уровень», экспертиза считает их убедительными.

**Принято решение о поддержании патента в изменённой форме, согласно правилу 53(9) Инструкции (изменённая формула прилагается).**