

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091633 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.02.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/47* (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.07.31

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-[3-ХЛОР-4-(ЦИКЛОПРОПИЛКАРБАМОИЛАМИНО)ФЕНОКСИ]-7-МЕТОКСИХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА (ВАРИАНТЫ) И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

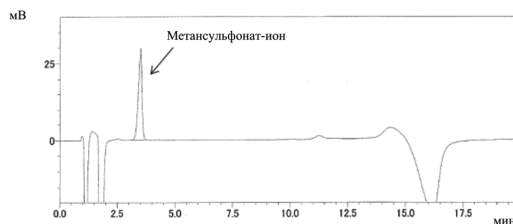
(96) 2020000071 (RU) 2020.07.31

(72) Изобретатель:

(71) Заявитель:
**ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ
ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ
"АксельФарм" (RU)**

**Иванов Андрей Сергеевич, Скорняков
Юрий Владимирович, Торчинов
Георгий Юрьевич (RU)**

(57) Изобретение относится к новым способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамид метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ, а также к продукту, полученному указанными способами. Техническим результатом является разработка способов синтеза ленватиниба мезилата, которые по сравнению с известными из уровня техники аналогами лишены недостатков, связанных с использованием органических растворителей. Способ получения ленватиниба мезилата из основания ленватиниба и метансульфоновой кислоты или её ангидрида, отличающийся тем, что синтез проводят в водной среде с использованием в качестве сырья основания ленватиниба с размером частиц до 0,2 мкм. В другом варианте осуществления метансульфоновую кислоту используют в качестве растворителя, а продукт выделяют фильтрованием после смешивания реакционной массы с водой.



A1

202091633

202091633

A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ 4-[3-ХЛОР-4-(ЦИКЛОПРОПИЛКАРБАМОИЛАМИНО)ФЕНОКСИ]-7-МЕТОКСИХИНОЛИН-6-КАРБОКСАМИДА МЕТАНСУЛЬФОНАТА (ВАРИАНТЫ) И ПРОДУКТ, ПОЛУЧЕННЫЙ УКАЗАННЫМ СПОСОБОМ

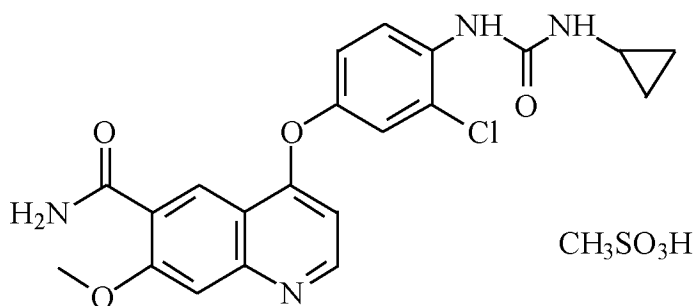
Описание изобретения

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ.

Предшествующий уровень техники

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленвантиниба мезилата; международное непатентованное название - ленватиниб), которое характеризуется следующей структурной формулой:



Брутто-формула: $C_{21}H_{19}ClN_4O_4 \cdot CH_4O_3S$.

Молекулярная масса 522,96 (мезилат), 426,86 (основание).

Ленватиниб является пероральным мультирецепторным ингибитором тирозинкиназы, активным в отношении рецепторов васкулярного эндотелиального фактора роста (VEGF): VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) и VEGFR3 (FLT4). Он также ингибирует другие киназы, задействованные в патологическом ангиогенезе, росте и прогрессировании опухоли, такие как

рецепторы фактора роста фибробластов, FGFR1, 2, 3, и 4, а также и рецепторы тромбоцитарного фактора роста альфа-типа, такие как KIT, and RET. В 2015 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США одобрило применение ленватиниба для лечения пациентов с местно-рецидивирующим или метастатическим, прогрессирующим, устойчивым к терапии радиоактивным йодом формам карциномы щитовидной железы.

Впервые кристаллические формы различных солей ленватиниба описаны в патентном семействе с датой приоритета от 25.12.2003 по заявке JP2003-430939, включающем патент РФ №2328489 С2 (опубл. 10.07.2008, МПК: C07D 215/48, A61K 31/47, A61P 9/10, A61P 17/06, A61P 27/02, A61P 29/00, A61P 35/00). Так, в российском патенте описаны способы получения метансульфоната 4-(3-хлор-4-(циклопропиламинокарбонил)аминофенокси)-7-метокси-6-хинолинкарбоксамид (основания ленватиниба). Основной способ включает стадию смешивания основания ленватиниба, растворителя и метансульфоновой кислоты для растворения. Кристаллизация продукта из раствора происходила при охлаждении нагретого раствора, а также могла быть инициирована прибавлением анти-растворителя и внесением затравки нужной кристаллической формы. Ввиду крайне низкой водной растворимости ленватиниба, для превращения его в мезилат использовали органические растворители, такие как уксусная кислота, метанол. Другой подход к получению ленватиниба мезилата основан на различных методах удаления растворителя из соответствующих сольватов.

В патенте США № 10246418 В2 (опубл. 02.04.2019, МПК: A61K31/47, A61P35/00, C07D215/48, C07C255/03) описан способ получения ленватиниба мезилата (кристаллической формы М), включающий получение суспензии основания ленватиниба в ацетонитриле, прибавление (по каплям) метансульфоновой кислоты, длительное перемешивание и выделение кристаллического продукта центрифугированием. Аналогичный способ раскрывается в международной заявке WO2018196687 (опубл. 01.11.2018, МПК: A61K31/47; A61P35/00; C07D215/48) в примере 1 для получения

кристаллической формы I левватиниба мезилата из соответствующего основания в среде ацетонитрила или смеси ацетонитрил-вода под действием метансульфоновой кислоты. Там же в примере 2 показана возможность быстрой трансформации известной кристаллической формы M в условиях высокой влажности.

В международной патентной заявке WO2019092625 (опубл. 16.05.2019, МПК: А61К31/00; С07D213/73; С07D215/00) описаны способы получения левватиниба и полупродуктов для его синтеза, а также приведены примеры способов получения левватиниба мезилата. Основание левватиниба в диметилацетамиде нагревают до получения истинного раствора. Затем добавляют метансульфоновую кислоту в метилизобутилкетоне и перемешивают. Полученный осадок фильтруют, промывают и высушивают.

В международной заявке WO2018122780 (опубл. 05.07.2018, МПК: А61К31/47; С07D215/00; С07D215/48) описан способ получения кристаллической формы VN1 левватиниба мезилата, согласно которому к левватинибу (в форме основания) в метилизобутилкетоне прибавляют метансульфоокислоту и перемешивают 24 часа. Продукт выделяют фильтрованием.

В международной заявке WO2019228485 (опубл. 05.12.2019, МПК: А61К31/47; А61Р35/00; С07D215/48) раскрывается способ получения кристаллической формы X левватиниба мезилата, включающий приготовление суспензии левватиниба (основания) в водном метаноле, прибавлении метансульфоновой кислоты (по каплям), нагревании до растворения и последующей кристаллизации продукта из охлажденного до комнатной температуры раствора.

Согласно описанию к патентной заявке Китая CN110229103 А (опубл. 13.09.2019, МПК: С07С303/32; С07С309/04; С07D215/48), кристаллическая форма В левватиниба мезилата может быть получена из основания левватиниба и метансульфоновой кислоты в среде изопропанола, пропанола, тетрагидрофурана и метилэтилкетона. Способ синтеза левватиниба мезилата из соответствующего основания под действием метансульфоновой кислоты в

среде изопропанола также описан в международной заявке WO2017221214 A1 (опубл. 28.12.2017, МПК: А61К31/47; С07D215/48).

В патентной заявке Китая CN109824590 А (опубл. 31.05.2019, МПК: С07D215/48) описан способ получения ленватиниба мезилата из соответствующего основания, включающий использование четырёх органических растворителей: уксусной кислоты, изопропанола, изопрпилацетата и этанола.

Метансульфоновая кислота широко применяется в промышленности в качестве экологически-безопасного кислотного электролита, обладающего низкой токсичностью, хорошей биоразлагаемостью и низкой летучестью. Последнее означает отсутствие рисков того, что пары кислоты могут воспламениться в рабочей зоне. Метансульфоновая кислота считается природным соединением и является частью природного круговорота (цикла) серы [M. D. Gernon *et al.* Environmental benefits of methanesulfonic acid: Comparative properties and advantages. *Green Chem.*, 1999, 1, 127-140]. Она также нашла нишевое применение в качестве кислотного растворителя и одновременно реагента для синтеза лекарств из группы бифосфонатов. Препараты этого класса широко используются для лечения остеопороза и других заболеваний костной ткани [A. Grün *et al.* The Synthesis of Risedronic Acid and Alendronate Applying Phosphorus Oxychloride and Phosphorous Acid in Methanesulfonic Acid. *Lett. Drug Design & Discov.*, 2015, 12, 253-258].

Таким образом, уровень техники, относящийся к способам получения ленватиниба мезилата из ленватиниба основания, является довольно однородным и включает в себя обязательное использование органических растворителей и метансульфоновой кислоты. Использование в качестве растворителя или дисперсионной среды воды без добавления органических растворителей из уровня техники не известно. Вместе с тем, известно, что органические растворители обладают рядом недостатков по сравнению с водой, такими как:

- 1) потенциальная пожаро- и взрывоопасность в рабочей зоне, накладывающая ограничения на объём производственного

помещения, конструкцию здания и его элементов, режим воздухообмена, требования к защите от статического электричества и т.д.;

- 2) токсичность для организма человека и окружающей среды;
- 3) необходимость соблюдать нормы по остаточному содержанию органических растворителей в активной фармацевтической субстанции и готовом лекарственном средстве, а также разрабатывать и применять методы их количественного определения;
- 4) высокая вероятность образования сольватов. При этом удаление растворителя из кристаллической решетки, как правило, энергозатратно и может вести к частичным или полным полиморфным превращениям или аморфизации, что вызывает изменение свойств субстанции;
- 5) временное хранение, утилизация или регенерация отработанных растворителей;
- 6) более высокая стоимость.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является решение указанных проблем, заключающееся в предлагаемых новых способах получения левлатиниба мезилата из левлатиниба основания в водной среде без использования органических растворителей. Настоящее изобретение можно считать важным техническим достижением, обладающим ценностью для современной постиндустриальной экономики, основанной на ресурсосберегающих технологиях.

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к новым способам получения 4-[3-хлор-4-(циклопропилкарбамоиламино)фенокси]-7-метоксихинолин-6-карбоксамида метансульфоната (ленватиниба мезилата), противоопухолевого препарата из группы ингибиторов киназ.

Техническим результатом заявленной группы изобретений является разработка способов синтеза ленватиниба мезилата, которые, по сравнению с известными из уровня техники способами, являются свободными от использования легковоспламеняющихся органических растворителей. Отсутствие в заявленных способах использования органических растворителей обеспечивает многочисленные положительные эффекты, вытекающие из недостатков известных аналогов, перечисленных выше.

Авторами изобретения было неожиданно обнаружено, что ленватиниба основание, которое практически нерастворимо в воде, может быть превращено в соответствующую кислотно-аддитивную соль с метансульфоновой кислотой (ленватиниба мезилат) без использования органических растворителей (со-растворителей).

В предпочтительном варианте осуществления изобретения готовят суспензию ленватиниба основания в воде с добавлением необходимого по стехиометрии количества метансульфонокислоты (допускается 5%-ный избыток) и полученную суспензию перемешивают в течение времени, достаточного для полного протекания химической реакции. Необходимым условием полной конверсии исходного вещества является достаточно мелкий размер частиц, не более 0,2 мм) и, соответственно, удельная поверхность порошка ленватиниба основания, позволяющие достичь диффузии метансульфоновой кислоты в глубину гранул. Это обеспечивает полноту конверсии основания ленватиниба в соответствующий мезилат (см. Пример 1). Поскольку частицы ленватиниба основания, получаемые механическим измельчением, имеют неправильную форму, под размером

частиц авторы изобретения понимают размер частиц, определяемый ситовым анализом на плоских ситах с ячейками квадратной формы.

Незначительный избыток метансульфоновой кислоты удаляется путём промывания твердого продукта водой. При использовании основания леватиниба с размером частиц в интервале 0,2-0,4 мм наблюдается не совсем полная конверсия леватиниба основания, а для гранул с размером 1,4-2,0 мм – еще менее полная. Степень конверсии оценивалась по содержанию мезилата в продукте реакции методом ионной хроматографии с использованием кондуктометрического детектора и метода внешнего стандарта. Типичная хроматограмма приведена на Фиг. 2. Таким образом, размер частиц исходного вещества представляется существенным фактором для достижения полной конверсии в реакции.

В дополнительном варианте осуществления изобретения, для получения леватиниба мезилата в водной среде используют леватиниба основание и ангидрид метансульфокислоты. Последний быстро гидролизует в водной среде, генерируя метансульфокислоту *in situ*. Представленный на Фиг. 1 спектр ¹H ЯМР полученного продукта соответствует леватиниба мезилату. Отсутствие в спектре заметных побочных продуктов, в частности, продуктов ацилирования исходного вещества, подтверждает применимость данного способа.

Еще один вариант осуществления изобретения заключается в том, что основание леватиниба растворяют в метансульфоновой кислоте, и полученный раствор смешивают с избытком воды. Образующуюся суспензию продукта отфильтровывают, промывают от остатков метансульфоновой кислоты водой и высушивают. Данный вариант позволяет обойтись без измельчения основания леватиниба, однако требует существенно большего количества метансульфокислоты, чем требуется по стехиометрии. Наличие в молекуле леватиниба только одного основного центра (атома азота хинолинового фрагмента) исключает образование двузамещенной соли (димезилата леватиниба) в указанных условиях.

Перечень фигур

Для пояснения сущности заявляемого технического решения к описанию приложены Фиг. 1-2.

На Фиг. 1 приведен ^1H ЯМР спектр ленватиниба мезилата по примеру 4, зарегистрированный на частоте 600 МГц в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-d6).

На Фиг. 2 приведена ионная хроматограмма ленватиниба мезилата, полученного по примеру 1.

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Спектры ^1H ЯМР были зарегистрированы в насыщенном растворе в дейтерированном диметилсульфоксиде (DMCO-D6) на ЯМР-спектрометре высокого разрешения Bruker AVANCE 600 на рабочих частотах 600 МГц.

Возможность осуществления заявленной группы изобретений иллюстрируется следующими примерами, но не ограничивается только ими.

Пример 1. Синтез ленватиниба мезилата в водной среде

Ленватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 11,89 г (выход 97 %).

Пример 2. Синтез ленватиниба мезилата в водной среде (пример сравнения)

Ленватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с

номинальным размером частиц 0,2-0,4 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 11,52 г (94 %).

Пример 3. Синтез левватиниба мезилата в водной среде (пример сравнения)

Левватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют метансульфоновую кислоту (2,36 г, 0,0246 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 11,29 г (92 %).

Пример 4. Синтез левватиниба мезилата в водной среде с использованием ангидрида метансульфоновой кислоты

Левватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 0,1-0,2 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (2,14 г, 0,0123 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта

отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 11,64 г (95%).

Пример 5. Синтез леватиниба мезилата в водной среде с использованием ангидрида метансульфоновой кислоты (пример сравнения)

Леватиниба основание измельчают и просеивают на вибростенде через плоские сита с квадратными ячейками, отбирая фракцию гранул с номинальным размером частиц 1,4-2,0 мм (10 г, 0,0234 моль). Полученный порошок загружают в аппарат с мешалкой и прибавляют 150 мл воды, перемешивают до образования однородной суспензии и прибавляют ангидрид метансульфоновой кислоты (2,14 г, 0,0123 моль). Перемешивание продолжают при температуре 20 ± 5 °С в течение 22 ч. Суспензию продукта отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл), ресуспендируют в 150 мл воды, перемешивают суспензию в течение 2 ч, снова отфильтровывают, промывают на фильтре водой (20 мл) и высушивают под вакуумом до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 11,15 г (91%).

Пример 6. Синтез леватиниба мезилата в среде метансульфоновой кислоты

Леватиниба основание (2,00 г) растворяют в метансульфоновой кислоте (20,0 г) при температуре 40-45 °С. Полученный раствор медленно прибавляют в 400 мл воды при интенсивном перемешивании. После окончания прибавления температуру реакционной массы снижают до 20 °С и образовавшуюся суспензию перемешивают еще примерно 1 час. Осадок отфильтровывают, промывают водой (4×10 мл), и высушивают в вакууме до постоянной массы при температуре 40 ± 3 °С. Получают 1,10 г (90%).

Пример 7. Определение метансульфокислоты в образцах левватиниба мезилата.

Содержание метансульфокислоты определяли с помощью ионной хроматографии с использованием кондуктометрического детектора и метода внешнего стандарта. Разделение проводили в колонке из нержавеющей стали с внутренним диаметром 4,6 мм, длиной 100 мм, заполненной анионообменной смолой, содержащей четвертичные аммониевые группы, привитые к гидрофильному полиметилметакрилатному гелю с размером частиц 5 мкм (IC NI-424, Shodex). В качестве подвижной фазы использовали раствор, приготовленный из 1,1 г 4-гидроксibenзойной кислоты, 0,6 г, бис(2-гидроксиэтил)иминотрис(гидроксиметил)метан и 0,002 г моногидрата транс-1,2 диаминоциклогексан-*N,N,N',N'*-тетрауксусной кислоты в 1 л воды. Температура колонки была +40 °С, постоянная скорость тока приблизительно равнялась 1,0 мл/мин. На всех хроматограммах число теоретических тарелок для пика метансульфонат-аниона составляло не менее 1800, коэффициент асимметрии не менее 0,6 и не выше 1,2.

Таблица 1

Данные о содержании метансульфоновой кислоты в образцах по примерам 1-6

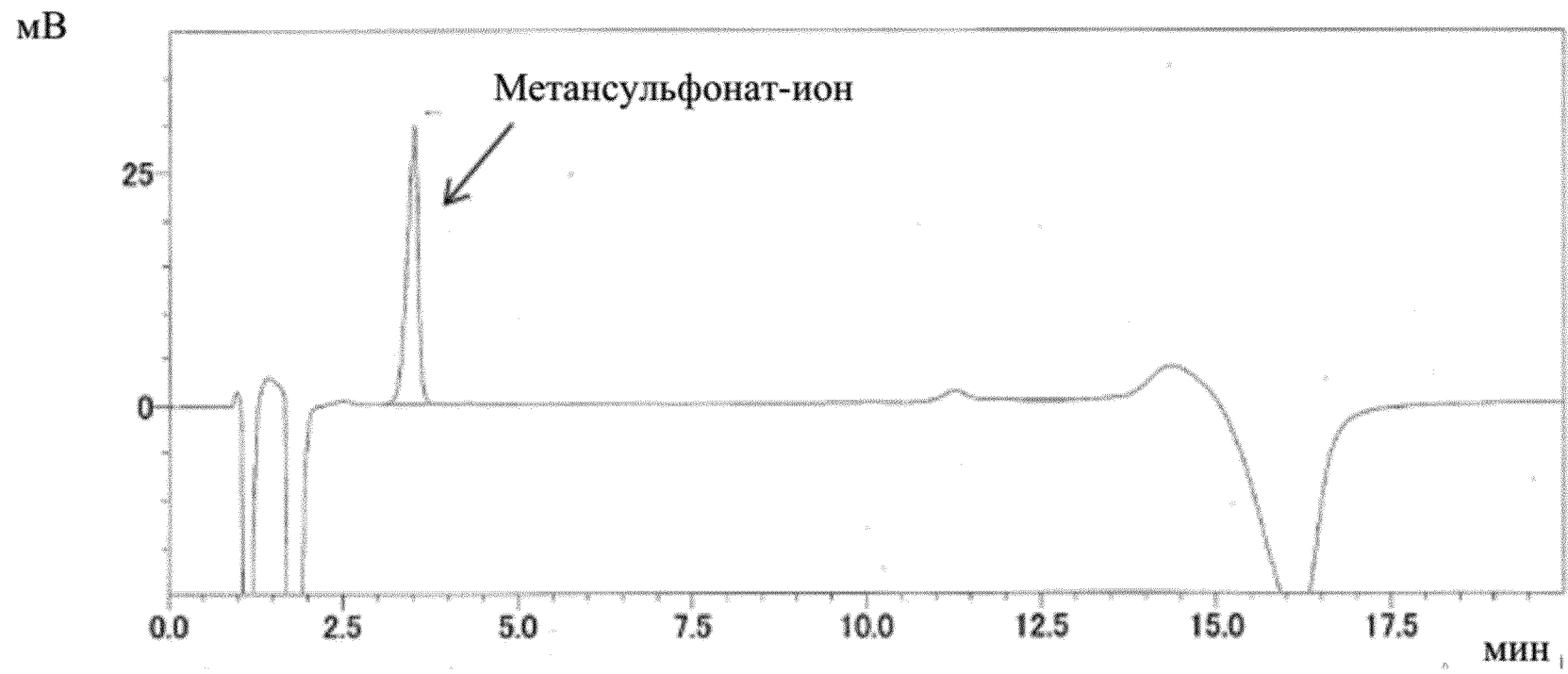
Образец по примеру №	Содержание метансульфоновой кислоты, %	Нормативное значение, %
1	18,3	18,35 ±1,5
2	17,1	
3	15,9	
4	18,6	
5	16,3	
6	19,5	

Формула изобретения

1. Способ получения ленватиниба мезилата из основания ленватиниба и метансульфоновой кислоты или её ангидрида, *отличающийся тем, что* синтез проводят в водной среде с использованием в качестве сырья основания ленвантиниба с размером частиц до 0,2 мм.

2. Способ получения ленватиниба мезилата из основания ленватиниба и метансульфоновой кислоты, *отличающийся тем, что* метансульфоновую кислоту используют в качестве растворителя, а продукт выделяют фильтрованием после смешивания реакционной массы с водой .

3. Ленватиниба мезилат, отличающийся тем, что он получен способом по любому из п.п.1-2.



Фиг. 2

ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202091633

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:

A61K 31/47 (2006.01)
C07D 215/48 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)
A61K 31/47, C07D 215/48, A61P 35/00

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espacenet, Patentscope, Google Scholar, Reaxys

В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	RU 2328489 C2 (ЭЙСАЙ АР ЭНД ДИ МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.) 2008-07-10 стр.10, строки 5-7, стр.23, пример 5	1-2
X		3
Y	EP 3287444 A1 (CRYSTAL PHARMATECH CO. LTD.) 2018-02-28 весь документ, особенно параграфы [0015], [0016], п.п. 9, 10 формулы	1-2
X		3
Y	WO 2019/228485 A1 (CHENGDU EASTON BIOPHARMACEUTICALS CO. LTD.) 2019-12-05	1-2
X	весь документ, особенно п.п. 6-7 формулы	3
Y	WO 2008/087399 A1 (RAINBOW ENGINEERING SERVICES) 2008-07-24 пример 1	1, 2
Y	CN 103420976A (TIANJIN HESHENG MEDICAL TECHNOLOGY DEV CO LTD) 2013-12-04 параграфы [0066], [0067], пример 8, п.9 формулы	1, 2

последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:
«А» - документ, определяющий общий уровень техники
«D» - документ, приведенный в евразийской заявке
«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее
«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.
"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности
«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории
«&» - документ, являющийся патентом-аналогом
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **23/06/2021**

Уполномоченное лицо:
Заместитель начальника Управления экспертизы
Начальник отдела химии и медицины


А.В. Чебан