

© Коллектив авторов, 2015

*М. С. Гойзман<sup>1</sup>, Т. Э. Балаянц<sup>1</sup>, А. А. Камалова<sup>1</sup>, А. О. Попова<sup>1</sup>, А. А. Корлюков<sup>2</sup>, К. Ю. Супоницкий<sup>2</sup>, А. С. Трифиленков<sup>3</sup>, С. Х. Папикян<sup>4</sup>, Н. Л. Шимановский<sup>5</sup>, С. А. Зайцев<sup>6</sup>, А. С. Берлянд<sup>7</sup>, Е. В. Дегтерев<sup>8</sup>*

## ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ, ТЕРМИНОЛОГИЧЕСКИЕ И ЭТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТЕНТОВАНИЯ СУБСТАНЦИИ И ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ АБАКАВИРА СУЛЬФАТА

<sup>1</sup> ООО "Технология лекарств", Химки, Московская обл., Рабочая ул., д. 2а, Россия; E-mail: goizmanmi@gmail.com

<sup>2</sup> УРАН "Институт элементоорганических соединений им. А. Н. Несмеянова", Москва, ул. Вавилова д. 28, Россия; E-mail: kirshik@yahoo.com

<sup>3</sup> ЗАО "Исследовательский институт химического разнообразия", Химки, Московская обл., Рабочая ул., д. 2а, Россия; E-mail: atr@ihr.ru

<sup>4</sup> ГБОУ СПО "МК № 1 ДЗМ", E-mail: sparikyan@gmail.com

<sup>5</sup> ГБОУ ВПО "РНИМУ им. Н. И. Пирогова" Минздрава, Москва, ул. Островитянова, 1, Россия; E-mail: shimannn@yandex.ru

<sup>6</sup> ЗАО "ИНФАРМА", Томск, ул. Елизаровых д.79/4, Россия; E-mail: arnab56@yandex.ru

<sup>7</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Россия; E-mail: dobyninan@mail.ru

<sup>8</sup> ООО "Фолиум", а/я 42, Москва, Россия; E-mail: chem@folium.ru

На примере субстанции и лекарственных форм абакавира сульфата — вещества, применяемого в качестве активной фармацевтической субстанции (АФС) и защищенного рядом патентов, показано, что игнорирование его физико-химических свойств, а равно и законов химии в сочетании с неадекватным использованием профессиональной терминологии позволили осуществить его дополнительное патентование. В Евразийском патенте ЕА 001809 проведена замена верного химического названия патентуемого вещества на ошибочное синонимичное название, при этом в формулу изобретения, наряду с лишённой новизны информацией о свойствах патентуемого вещества, были введены противоречивые и не вполне достоверные сведения, не имеющие отношения к объекту патентования. Такой подход к продлению срока правовой охраны вещества, применяемого как АФС, не допустим не только с научной, но и с этической точки зрения. Проведенное нами рентгенодифракционное исследование абакавира сульфата (USP RS) показало, что это вещество и гемисульфат абакавира, согласно литературным данным о структуре кристаллов последнего, идентичны. Каждое из них является средней солью, имеет молекулярную формулу  $(C_{14}H_{19}N_6O)_2SO_4$  и молекулярную массу, равную 670,76. Следовательно патентовать повторно, как новое вещество, уже существующую АФС (т.е. абакавира сульфат) под ошибочным для средней соли названием гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола, не было оснований.

**Ключевые слова:** абакавира основание; абакавира сульфат; средние и кислые соли; сульфат; гемисульфат; протонирование;  $pK_a$ ; патентование; рентгенодифракционное исследование; молекулярная формула; молекулярная масса; активная фармацевтическая субстанция (АФС); формула изобретения; Зиаген; регистрация; FDA USP.

Фундаментальные науки для фиксации профессионально ориентированной информации и обеспечения возможности обмена ею требуют использования базовых специальных терминов, понимание которых профессионалами должно быть однозначным. Бузусловно, этот тезис относится ко всем без исключения теоретическим, прикладным научным и инженерным дисциплинам, для которых химия, физика, математика и биология на современном уровне развития науки стали общим фундаментом. Сказанное выше о специальных терминах, распространяется также на формулировки основных законов естественных наук, в частности химии, поскольку законы эти должны всегда и везде истолковываться одинаково. Однако, вполне очевидно, что отнюдь не всегда термины, принятые в какой-либо стране, могут быть с абсолютной точностью переведены на иностранный язык. Этот факт

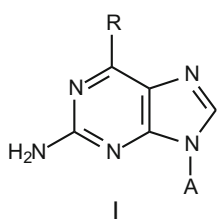
имеет нежелательные последствия. Рассмотрим, к примеру, использованное в работах [1, 2] выражение "mono- or di-basic salts". На русский язык его переводят по-разному: "одно- или двухосновные соли", "одно- или двузамещенные соли" и, если речь идёт о солях двухосновных кислот, "кислые или средние соли". Первый из вариантов перевода использовать нельзя, ибо в рассматриваемом случае основные соли типа  $Al(OH)_2Cl$  не обсуждаются, второй вариант не вполне точен и лишь третий вариант в применении к солям двухосновных кислот полностью соответствует русскоязычной терминологии. Ситуация становится недопустимой, когда сложившуюся систему терминов без каких-либо оснований пытаются дополнить или модифицировать применительно к описанию известных науке законов, явлений, методов или веществ в попытке представить их в качестве впервые описывае-

мых. Подобные случаи следует рассматривать как серьёзные нарушения этических норм, если введение новых терминов, синонимичных старым, проводится с целью воспрепятствовать производству и использованию в медицинской практике по прямому назначению известных, ранее запатентованных активных фармацевтических субстанций (АФС) путём их вторичного патентования под маскирующим модифицированным названием. Для выявления таких попыток важно то, что уникальный регистрационный CAS номер АФС, несмотря на модификацию её названия, остаётся неизменным, ибо он соответствует химической структуре однажды уже зарегистрированного вещества и используется для его идентификации или обозначения. При вторичном патентовании вещества сохранение ранее присвоенного ему CAS номера оказывается явным признаком нелегитимности новой выдачи патента на это известное, произвольно переименованное, но ранее прошедшее CAS регистрацию вещество. Необходимо учитывать, что в ряде случаев вторичное патентование напрямую угрожает лекарственной безопасности стран, на территории которых такой патент действует.

Ниже рассмотрен пример вторичного патентования ранее описанного вещества, которое без проведения “косметической” операции переименования могло бы в настоящее время производиться как дженерик ввиду истечения срока действия его патентной защиты. Это вещество, называемое абакавира сульфат (рис. 1), первоначально, наряду с другими веществами близкой структуры, было защищено рядом патентов (правообладатель The Wellcome Foundation Limited, автор изобретения S. M. Daluge), в частности:

- патентом EP 0349242 A2 с приоритетом от 27.06.1988 г., опубликованным 03.01.1990 г. [1];
- патентом EP 0434450 A2 с приоритетом от 22.12.1989 г., опубликованным 26.06.1991 г. [2].

Тот факт, что именно абакавира сульфат, т.е. [(1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола сульфат, в числе других веществ близкой структуры был защищён указанными патентами, отражён в Фармацевтической энциклопедии [3] с прямой ссылкой на патент [2], в описании и формуле изобретения которого речь идёт об использовании “фармацевтически приемлемых солей, сложных эфиров и солей сложных эфиров (1*S*,4*R*) соединений формулы (I) для лечения или профилактики ретровирусных инфекций”.



Абакавир (основание) является одним из соединений, отвечающих формуле I, поскольку заместители A и R в его молекуле (см. рис 1) подобраны в строгом соответствии с рекомендациями патента [2]. Далее в описании изобретения перечислены кислоты, рекомендуемые к использованию при получении солей, согласно патенту [2]: “Фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные

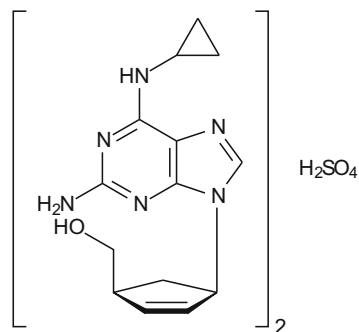


Рис. 1. Структурная формула абакавира сульфата (протонирование не отражено).

соли (1*S*,4*R*) соединений формулы (I) [то есть, в частности, соли абакавира] включают кислые или средние соли [в тексте mono- or di-basic salts] кислот:

карбоновых, таких как уксусная, молочная, винная, яблочная, янтарная ...;

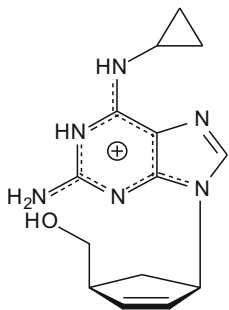
сульфокислот, таких как метансульфоновая, этансульфоновая ...;

неорганических, таких как хлористоводородная, серная, фосфорная ...”.

Из цитированного текста при учёте описанных ниже свойств основания абакавира и кислоты серной следует, что фармацевтически приемлемая соль, являющаяся продуктом их взаимодействия, есть именно средняя соль, т.е. абакавира сульфат, для которого в работе [4], опубликованной в 1999 г., приведены CAS № 188062-50-2, химическое название по IUPAC, торговое название ZIAGEN™, кодовые наименования GW1592, BW159U89, BW1592, 1592U89 и указана фирма-производитель Glaxo Wellcome. Одновременно сообщается, что в США лекарственные формы абакавира сульфата зарегистрированы FDA в 1998 г.

Основание абакавира (CAS № 136470-78-5) имеет молекулярную формулу C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O, молекулярная масса (м.м.) 286,33. Его молекула при образовании катиона протонируется лишь одним протоном, поскольку также протонируются другие производные пурина с экзоциклическими атомами азота в положениях 2 и (или) 6, к примеру, 2,6-диаминопурин и 6-диметиламино-2-метилпурин, имеющие значения pK<sub>a</sub> соответственно равные 5,09 и 5,08 [5]. При этом пурин, величина pK<sub>a</sub> которого равна 2,39 [5], является весьма слабым основанием. Катионы производных пурина, подобных указанным выше, имеют резонансную структуру. Рассмотрим основание абакавира. Для него прогнозируемая величина pK<sub>a</sub>, как следует из приведенных выше данных, равна 5. Экспериментально найденное для него значение pK<sub>a</sub> равно 5,01 [6], т.е. обе величины почти на 3 единицы выше значения pK<sub>a</sub> пурина, но намного ниже значений pK<sub>a</sub> вторичных алифатических аминов, которые превышают 10 [5]. Следовательно, молекула абакавира при образовании катиона протонируется не изолировано по циклопропиламиновому атому азота, а целиком, т.е. с участием, как ароматической системы электронов, так и неподелённых электронных пар экзоциклических атомов азота. При этом вероятная величина pK<sub>a</sub>, соответствующая отщеплению одного протона от дважды протонированной молекулы абакавира, по данным [5] меньше 1, т.е. она сопоставима с реаль-

но измеренными величинами  $pK_a$  хлористоводородной кислоты и гидросульфат-аниона, соответственно равными 0,8 [7] и 1,92 [8]. Таким образом, двухзарядный катион абакавира настолько неустойчив, что сам абакавир следует рассматривать как однокислотное основание, строение реально существующего катиона которое может быть представлено следующим образом.



Серная кислота ( $H_2SO_4$ ), будучи сильной двухосновной кислотой ( $pK_{a1} = -2,80$ ;  $pK_{a2} = 1,92$  при  $18\text{ }^\circ\text{C}$  [8]), согласно [9], образует 2 ряда солей: средние — сульфаты и кислые — гидросульфаты (или бисульфаты). Гидросульфаты в твёрдом состоянии известны лишь для активных металлов (Na, K и т.п.).

Основание абакавира по данным [5] в воде при pH, равном 3, протонировано на 99 % (серная кислота по второй ступени при этом значении pH диссоциирует на 91 %). Таким образом, абакавира сульфат [1, 4] является средней солью. Согласно номенклатуре IUPAC, он имеет название [(1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола сульфат (2:1). М.м. этой соли — 670,74, её молекулярная формула —  $(C_{14}H_{18}N_6O)_2 \cdot H_2SO_4$  [6, 10], а с учётом ионизации —  $(C_{14}H_{19}N_6O)_2SO_4$ .

Факт регистрации в США лекарственных форм с абакавира сульфатом в качестве АФС под торговой маркой ZIAGEN официально подтверждён, на сайте <http://www.drugs.com/availability/generic-ziagen.html> приведены их описания:

ZIAGEN (abacavir sulfate — solution;oral) Manufacturer: VIIV HLTHCARE Approval date: December 17, 1998 Strength(s): EQ 20 mg BASE/ml] <sup>[RLD]</sup>	ZIAGEN (abacavir sulfate — tablet;oral) Manufacturer: VIIV HLTHCARE Approval date: December 17, 1998 Strength(s): EQ 300 mg BASE] <sup>[RLD],[AB]</sup>
--	---

При регистрации были приняты во внимание патенты США 5034394 и 5089500 [11, 12] со сроками действия до 27.06.2008 г. (автор изобретений S. M. Daluge, Chapel Hill, N.C.; правопреемник Burroughs Wellcome Co., Research Triangle Park Co. N.C.; правообладатель на момент регистрации лекформ Glaxo Welcome Ink.). Указанные препараты, в которых в качестве АФС используется абакавира сульфат, получили широкое распространение в комбинированной терапии заболеваний, вызываемых вирусами иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2).

Здесь уместно отметить, что кислый сульфат абакавира (CAS № 216699-07-09), т.е. [(1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола кислый сульфат, если он и существует, нельзя использовать как АФС, поскольку анион  $HSO_4^-$  является сильной кислотой ( $pK_a$  1,92 при  $18\text{ }^\circ\text{C}$ ), что делает данное соединение фармацевтически непри-

емлемым. Выделение его в твёрдом состоянии, как кислой соли или того же состава сольвата с молекулярной формулой  $(C_{14}H_{19}N_6O)_2SO_4 \cdot H_2SO_4$ , а равно и их хранение, затруднены ([https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14746/promo/campaign.linscottsReferral.20140203\\_cc](https://www.caymanchem.com/app/template/Product.vm/catalog/14746/promo/campaign.linscottsReferral.20140203_cc)). Отметим, что содержание абакавира в этих продуктах в сравнении с его содержанием в средней соли резко понижено. В пользу существования сольвата  $(C_{14}H_{19}N_6O)_2SO_4 \cdot H_2SO_4$  говорит тот факт, что абакавир де-факто является однокислотным основанием [5]. По этой же причине абакавира дигидрохлорид, на возможность существования которого указано в работе [2], следует рассматривать именно как сольват  $(C_{14}H_{19}N_6O)Cl \cdot HCl$ .

Таким образом, в цитированном ранее фрагменте патента [2] речь идёт именно об **абакавира сульфате**, единственном технологически и фармацевтически приемлемом продукте взаимодействия абакавира и серной кислоты. Этот факт констатирован в работе [3] со ссылкой на патент [2]. Выше было указано, что в состав зарегистрированных в 1998 г. лекарственных форм Зиагена в качестве АФС введена именно эта средняя соль под своим правильным названием [4]. Именно она, т.е. абакавира сульфат, с июля 1994 г. по данным International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) использовалась как АФС, начиная с первой фазы во всех исследованиях, предшествовавших регистрации лекарственных форм Зиагена. Следовательно, **абакавира сульфат** был известен задолго до принятия в мае 1997 г. “смелого” решения о его повторном патентовании как якобы новой, ранее неизвестной, соли, под не определяющим её строение названием — “гемисульфат карбоциклического нуклеозида”.

Рассмотрим этимологию термина “гемисульфат”. Для двухосновных кислот, в частности серной и янтарной, известны как полные (средние), так и кислые сложные эфиры. Например, диметилсульфат и метилсульфат, имеющие формулы  $(CH_3O)_2SO_2$  и  $(CH_3O)SO_3H$ . Последний иногда называют метилгемисульфатом или метилсерной кислотой, а аналогичные ему кислые эфиры алифатических спиртов и серной кислоты — алкилгемисульфатами. Это тривиальные названия. Известны также кислые сложные эфиры янтарной кислоты и глюкокортикостероидов по ОН-группе при 21 атоме углерода их молекул, например, гемисукцинаты гидрокортизона и преднизолона, известен и гемисукцинат левомецетина, т.е. продукта этерификации янтарной кислотой левомецетина в молярном отношении 1:1 по ОН-группе в положении 3 пропандиолового фрагмента его молекулы [13]. Все эти соединения образуют растворимые натриевые соли по оставшемуся свободным карбоксилу янтарной кислоты. В подобных случаях в этерификации принимает участие половина протондонорных групп каждой из молекул кислоты, а отнюдь не половина каждой её молекулы. Принимая во внимание это обстоятельство, использование частицы “геми” в тривиальных названиях кислых эфиров двухосновных кислот допустимо [13], но частицу “геми” нельзя включать в наименования каких-либо солей, даже солей двухосновных кислот, поскольку анион представляет собой неделимый фрагмент молекулы соли и состоит из целого числа атомов каждого из элементов, его образующих. Молекулярные (брутто) формулы солей, отве-

чающие их молекулярным массам, в отличие от формул сольватов, не могут включать дробные фрагменты катионов или анионов.

В принципе, молекулярные (брутто) формулы любых химических соединений, и ионных в том числе, должны соответствовать их истинным молекулярным массам [9]. Именно по этой причине формальное представление молекулярной формулы абакавира сульфата в виде  $C_{14}H_{18}N_6O \cdot 1/2H_2SO_4$  (м.м. 335,37), т.е. как формулы сольвата молекулы основания абакавира с половиной молекулы серной кислоты, абсолютно неприемлемо, так как истинная молекулярная масса абакавира сульфата равна 670,74. Именно это её значение соответствует молекулярной формуле  $(C_{14}H_{18}N_6O)_2SO_4$  и приведенному выше химическому названию абакавира сульфата — вещества, имеющего CAS № 188062-50-2, структурная формула которого представлена на рис. 2.

Следовательно, переименование сульфата абакавира в гемисульфат и формальное представление его молекулярной формулы в виде  $C_{14}H_{18}N_6O \cdot 1/2H_2SO_4$  является серьёзной ошибкой. К сожалению, эта ошибка не сразу обращает на себя внимание, ибо химически правильное тривиальное название средней соли абакавира и серной кислоты, т.е. “абакавира сульфат”, заменено фонетически близким ошибочным названием — “гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола (т.е. абакавира). Замена неправомерна, ибо термина “гемисульфат-анион” не существует, а в состав средних и кислых солей серной кислоты входят соответственно сульфат- и гидросульфат-анионы [9].

Иногда абакавира сульфат, т.е. [(1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола сульфат (2:1), именуют гемисульфатом абакавира по недоразумению. В статье [14], посвящённой, как следует из её названия, изучению кристаллической структуры **абакавира гемисульфата**, объектом исследования де-факто оказался **абакавира сульфат**. Её авторы провели рентгенодифракционное исследование именно этой соли, определили её кристаллическую модификацию, установили пространственную структуру молекулы и на основании полученных данных вычислили м.м., соответствующую молекулярной формуле  $C_{28}H_{38}N_{12}O_6S$  [или  $(C_{14}H_{18}N_6O)_2SO_4$ ]. М.м. оказалась равной 670,76. Причиной использования в статье [14] некорректного названия объекта исследования послужило случайное об-

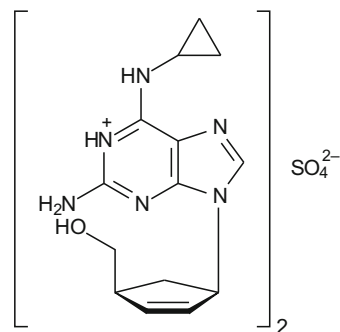


Рис. 2. Ионная структурная формула абакавира сульфата по данным Cambridge Structural Database (гибридизация не отражена).

стоятельство — изучавшийся препарат был предоставлен авторам фирмой INTERMED LABS PRIVATE LTD., Bangalor, India, под названием абакавира гемисульфат. Это ошибочное название авторы [14] не исправили, и полученные достоверные данные о кристаллической структуре абакавира сульфата были внесены в Cambridge Structural Database (CCDC 693955), как относящиеся к абакавира гемисульфату, что и выглядит всего лишь как недоразумение. Во избежание сомнений нами было проведено контрольное рентгенодифракционное исследование 2 образцов абакавира сульфата. Образец 1 синтезирован в ООО “Технология лекарств” и имел содержание основного вещества 99,2 %, которое было определено алкалиметрически [15]. Образец 2 с содержанием основного вещества, декларированным изготовителем на уровне 99,4 %, приобретен в качестве стандарта (USP RS Кат. № 1000408 USP ROCKVILLE, MB; LOT F0G247). Съемка образцов проводилась на дифрактометре Bruker D8 Advance с переменными щелями, никелевым фильтром и позиционно-чувствительным детектором LynxEye в режиме отражения рентгеновских лучей (геометрия Брэгга-Брентано), с вращением образца. Дифрактограммы были описаны с учётом данных Cambridge Structural Database (CCDC 693955). Кристаллографические характеристики образцов 1 и 2 в сравнении с данными, приведенными в работе [14], представлены в табл. 1.

Совпадения значений параметров подтверждают тот факт, что в работе [14] в качестве объекта исследования использовался абакавира сульфат, называть который гемисульфатом абакавира никак не следовало. На рис. 3 по результатам рентгенодифракционных исследований [14]

Таблица 1

#### Кристаллографические характеристики абакавира сульфата

Параметры	Образец 1	Образец 2	Согласно CCDC 693955
Группа симметрии	C2	C2	C2
Масса ячейки, у. е.	1341,508	1341,508	1341,52 (670,76 · 2)
Объём ячейки, Å <sup>3</sup>	1594,330	1598,666	1577,850
Плотность кристалла, г/см <sup>3</sup>	1,397	1,393	1,412
Параметры решётки:			
a, Å	18,81816	18,83479	18,7498
b, Å	8,43643	8,44600	8,3577
c, Å	13,28144	13,29164	13,2563
β, °	130,87569	130,88028	130,575
Температура, К	298	298	200

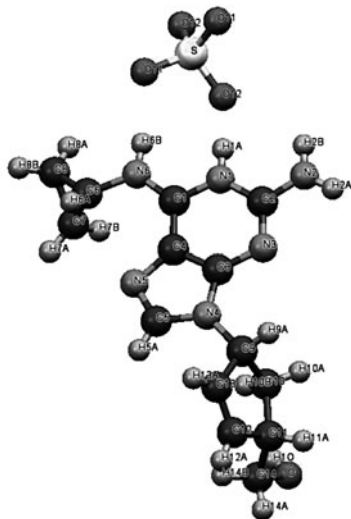


Рис. 3. Фрагмент молекулы абакавира сульфата (в кристалле протонирован атом азота N1). Второй катион при атомах O12 и O11 аниона  $\text{SO}_4^{2-}$  в верхней части рисунка не показан.

представлена структура фрагмента молекулы абакавира сульфата.

В работе “New drugs — reports of new drugs recently approved by the FDA. Abacavir Sulfate” [4] приведена, явно по недоразумению, эмпирическая формула абакавира сульфата в виде  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O} \cdot 1/2\text{H}_2\text{SO}_4$ . Исходя из этой формулы, как из молекулярной, для абакавира сульфата было вычислено ошибочное значение м.м. — 335,37. Однако рядом в тексте указаны полное химическое название абакавира сульфата и принадлежащий ему номер CAS, т.е. 188062-50-2. Получилось, что в работе [4] значение м.м. не соответствует химическому названию абакавира сульфата, но термин “гемисульфат” в ней, естественно, не использовался, поскольку работа, согласно её названию, посвящена описанию именно абакавира сульфата как новой АФС.

Произвольная замена названия “абакавира сульфат” новым сложносочинённым названием, состоящим из термина “гемисульфат” в сочетании с эвфемизмами тривиального названия “абакавир”, не всегда так безобидна, как в двух описанных выше случаях. Рассмотрим опубликованный 27.08.2001 г. патент ЕА 001809 В1 (эвфемизмы подчёркнуты) “Гемисульфат карбоциклического нуклеозида и его применение при лечении вирусных инфекций” [16], в котором первые 2 пункта формулы изобретения (п. 1 и п. 2) даны в редакции:

“п. 1. Гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола или его сольват.

п. 2. Способ получения соединения по п.1, при котором смешивают серную кислоту и (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанол в стехиометрическом соотношении приблизительно 1:2”.

Пункт 1 формулы изобретения не однозначен, поскольку термин гемисульфат не применим к солям серной кислоты, но применим к её кислым эфирам. Это придаёт п. 1 не замеченную авторами патента [16] двусмысленность, т.к. существование кислого эфира серной

кислоты (иначе гемисульфата) (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола вполне возможно. Ясно, что нельзя было называть сульфат гемисульфатом.

Кроме того, в п. 1 говорится о неизвестном, нигде не описанном некоем сольвате гемисульфата (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола. Состав сольвата авторами ни качественно, ни количественно не охарактеризован. Добавим, что название нуклеозида правильно было бы писать так: [(1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-ил]метанол.

В п. 2 основной замысел заявителей раскрывается — речь идёт просто о повторном патентовании ими (без участия S. M. Daluge) абакавира сульфата, то есть известной средней соли серной кислоты и абакавира под маскирующим отсутствием новизны названием, в котором термин “сульфат” заменён термином “гемисульфат”, не имеющим смысла, ибо средние соли серной кислоты именуются сульфатами, а кислые — гидросульфатами или бисульфатами [9].

В п. 2 патентуется получение “гемисульфата (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола (по п. 1)” с использованием процесса нейтрализации серной кислоты “приблизительно стехиометрическим количеством” соответствующего основания в соотношении 1:2, т.е. утверждается, что процесс нейтрализации серной кислоты для получения её солей ранее, как это ни странно, никем не применялся, а, значит, его использование удовлетворяет требованию “новизны”. То, что патентуемым методом получения “гемисульфата соответствующего основания”, прямо не названного абакавиром, де-факто получают абакавира сульфат, в п. 2 не отражено, ибо в этом ничего нового на момент подачи заявки не было.

Первичная регистрация пероральных лекарственных форм, содержащих в качестве АФС абакавира сульфат [4], была проведена 17.12.1998 г. под торговой маркой ZIAGEN (№ 191737 фирмой ГЛАКСО ГРУП ЛИМИТЕД, (Великобритания), которой на момент регистрации принадлежали патенты [1, 2, 9, 10]. Естественно, именно абакавира сульфат с 1994 г. использовался как АФС во всех исследованиях фирмы Glaxo Wellcome Inc., предшествовавших регистрации Зиагена (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00002141?term=1592U89+AND+1592U89&rank=12>). Это не помешало фирме 3 года спустя подать заявку на повторное патентование абакавира сульфата, неявно присвоив ему (без смены CAS номера) новое название, согласно которому патентуемую соль можно принять за сложный кислый эфир серной кислоты и абакавира по циклопент-2-ен-1-метанольной группе его молекулы. По этой заявке и был выдан патент [16], продливший правовую защиту абакавира сульфата под новым, не отвечающим его структуре названием не менее чем на 8 лет.

Таково неприятное юридическое следствие пренебрежения строгостью научной терминологии и законом, гласящим, что масса молекулы любого химического соединения должна соответствовать не только его элементному составу, выраженному в массовых процентах, но и его молекулярной формуле. Всё сказанное легло в основу этически недопустимой, по нашему мнению, попытки

повторного патентования абакавира сульфата и последовавшего неприемлемого, с научной точки зрения, решения о выдаче патента [16].

Нет сомнения, что патент [16], должен прекратить своё действие в странах регистрации, ибо в нем речь идёт о веществе, ранее описанном [2, 3, 4], прошедшем CAS регистрацию и применявшимся в качестве АФС в предрегистрационных и успешно завершённых исследованиях задолго до даты приоритета патента [16], т.е. до 17.05.97 г. При решении этого вопроса необходимо принять во внимание редчайший факт: название патента [16], равно как и все пункты формулы изобретения, а так же его описание не поддаются однозначному осмыслению. Ниже, в приложении, приведены доказательства того, что причинами допущенных в патенте ошибок являются отсутствие логики в изложении материала, пренебрежение законами химии, сложившейся химической терминологией и нормами научной этики.

### Приложение (рассмотрение патента [16]).

Название патента [16] “Гемисульфат карбоциклического нуклеозида и его применение при лечении вирусных инфекций” не соответствует его содержанию, ибо в его разделах “Описание” и “Формула изобретения” рассматриваются не только гемисульфат, но и ряд других солей некоего нуклеозида. При этом термин “гемисульфат” к солям серной кислоты не применим, а значит патентуемую соль по названию идентифицировать невозможно, но можно допустить мысль, что патентуется кислый эфир серной кислоты и упоминаемого авторами нуклеозида. Нуклеозид в названии патента авторами не конкретизирован, поскольку нуклеозид этот и его сульфат уже были на дату подачи заявки, то есть на 17.05.1997 г., названы и известны профессионалам соответственно как абакавир и абакавира сульфат, а в США 17.12.1998 г. уже были разрешены к применению лекарственные формы Зиагена, содержавшие в качестве АФС именно абакавира сульфат с дозировкой, пересчитанной на абакавир [3, 4]. Видимо, по этой же веской причине S. M. Daluge не включена в число авторов патента [16]. Ниже формула изобретения патента [16] рассмотрена по пунктам.

**п. 1.** Гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола или его сольват.

Пункт не имеет признаков новизны: в нём не охарактеризованы ни анион, ни тип соли, не приведены состав и название хотя бы одного сольвата этой соли, что не позволяет сравнить заявляемый в качестве предмета изобретения гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола с известной с 1988 г., теперь широко применяемой в качестве АФС солью, т.е. с абакавира сульфатом, описанном в ряде патентов [1, 2, 9, 10], работ [3, 4, 6, 12, 14] и, начиная с 2005 г., в соответствующих монографиях USP и Международной фармакопеи [17, 18].

**п. 2.** Способ получения соединения по п. 1, при котором смешивают серную кислоту и (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанол в стехиометрическом соотношении приблизительно 1:2.

Пункт содержит информацию о том, что соединением, заявленным в п. 1 формулы изобретения, является

(1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола сульфат (1:2), то есть абакавира сульфат. Гемисульфат абакавира по химическому составу и строению, а значит и CAS номеру 188062-50-2 оказался, таким образом, абакавира сульфатом, защищённым патентом [2]. Более того, на дату подачи заявки на патент [16] уже 3 года в Food and Drug Administration США проходило рассмотрение лекарственных форм Зиагена, а в их составе в качестве АФС был указан абакавира сульфат. Таким образом, в попытке незаконного продления патентной защиты известной АФС была произведена всего лишь замена названия абакавира сульфата на синонимичное, но, с химической точки зрения, недопустимое. Факт этот приходится квалифицировать как этически абсолютно неприемлемый. О новизне же такого “изобретения” сказать можно одно — её нет, а значит, и патентовать, де-факто, было нечего.

**п. 3.** Способ получения соединения по п.1, при котором смешивают сульфат (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (соль 1:1) и (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанол в молярном соотношении 1:1 в растворе.

Здесь речь идёт о формально несуществующем продукте, то есть о “сульфате (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола (соли 1:1)”. Название ошибочно, ибо “сульфата” с составом “(соль 1:1)” не существует — такое соединение должно называться кислым сульфатом или гидросульфатом. В п. 9 патента [16] этот продукт терминологически неверно назван ещё и моносульфатом. Как его получить, не ясно. Иными словами текст п. 3 не имеет смысла: сульфат абакавира с условным молярным отношением “основание : кислота”, равным 2:1, следует получать общеизвестными способами, т.е. нейтрализацией абакавира серной кислотой или серной кислоты абакавиром.

**п. 4.** Способ получения соединения по п. 1, при котором смешивают серную кислоту и соль (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, кроме гемисульфата.

Текст п. 4 не только плохо сформулирован, но и принципиально ошибочен. Дело в том, что серная кислота по второй ступени диссоциации слабее ряда кислот. По этой причине не следует ожидать, что обработка ею любых солей абакавира неизбежно приведёт к образованию абакавира сульфата, т.е. средней соли абакавира и серной кислоты (2:1), безосновательно называемой авторами гемисульфатом абакавира. Легко указать соли абакавира, из которых абакавира сульфат при обработке серной кислотой получить затруднительно. Это, к примеру, хлорид, бромид, метан- и этансульфонаты, толуолсульфонат и нитрат абакавира. Указание “кроме гемисульфата” абсурдно, ибо оно предостерегает от попытки получения гемисульфата из гемисульфата, а это — нонсенс.

**п. 5.** Фармацевтический препарат, содержащий соединение по п. 1, и фармацевтически приемлемый носитель.

Идею нельзя принимать всерьёз за отсутствием в ней новизны. Это очевидно, ибо правильное название абакавира сульфат и применяемое авторами, но лишённое смысла, название синонимичны, а соответствующая этим названиям соль есть всего одна (CAS 188062-50-2). Она и способы её использования в комбинации со вспомога-

тельными веществами ранее были запатентованы, соответствующие лекарственные формы разрешены к применению и до настоящего времени абакавира сульфат используется как АФС, естественно, в композиции с “фармацевтически приемлемыми носителями”. Новизны в этом нет.

**п. 6.** Фармацевтический препарат по п. 5, дополнительно содержащий один или более чем один терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы, ингибиторов протеазы, иммуномодуляторов и интерферонов.

Этот пункт по тем же причинам, что и п. 5, не имеет новизны, ибо всё, что известно об абакавира сульфате, автоматически относится к переименованному абакавира сульфату, поскольку оба эти названия определяют одну и ту же АФС. Только первое — вполне легитимно, а второе — лишь синоним, не имеющий права на существование. Использование абакавира сульфата в комбинированной терапии ретровирусных инфекций не только общеизвестно, но и стало обязательным!

**п. 7.** Дикарбоксилат (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, где указанный дикарбоксилат выбран из группы, состоящей из глутарата, гемисуберата, адипата, фумарата, гемисебагината и пимелата.

Наличие в формуле изобретения п. 7 не согласуется с названием патента — в нём слово “дикарбоксилат” отсутствует.

Чтобы легче понять, о чём идёт речь в пунктах 7 и 8 формулы изобретения, рассмотрим табл. 2.

В табл. 2 перед данными о фумаровой кислоте представлены данные о 9 алифатических дикарбоновых кислотах, в молекулах которых карбоксильные группы либо связаны непосредственно (первая строка), либо разделены цепью из звеньев (CH<sub>2</sub>), длина которой возрастает от 1 до 8. По второй ступени диссоциации они слабее фумаровой кислоты. Несмотря на это все эти кислоты с основанием абакавира (рK<sub>a</sub> = 5,01) предположительно могут образовывать как кислые, так и средние соли. К каким из них, кислым или средним, авторы считают верным прибавлять частицу “геми” судить трудно, но если следовать ранее принятому ими “порядку”, то гемисубератом и гемисебагинатом названы в п. 7 средние соли, а прочие являются кислыми солями. Однако все они, без

исключений, названы дикарбоксилатами, что подразумевает принадлежность каждой из них к средним солям и делает пункты 7 и 8 формулы изобретения лишёнными смысла, ввиду противоречивости содержания каждого из них.

**п. 8.** Глутарат (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

К названию патента этот пункт не имеет отношения. Кислая или средняя соль в нём названа глутаратом, сказать нельзя (см. п. 7.), и эта неопределённость не позволяет оценить новизну содержания данного пункта. Не понятно, почему именно глутарат обсуждается отдельно от прочих “дикарбоксилатов”.

**п. 9.** Моносульфат, бензоат или салицилат (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола.

К названию патента содержание п. 9 отношения не имеет.

Что касается салицилата, то его применимость в качестве АФС вызывает сомнения, т.к. салицилат-ионы обладают ulcerогенным действием [13, 19]. Принимая во внимание достаточно большую дозировку абакавира и длительность курса лечения, присутствие салицилат-ионов в АФС абакавира нежелательно. Что же касается как бензоата, так и салицилата абакавира, то в каждом из них содержание абакавира в пересчёте на основание более чем в 2 раза ниже, чем в абакавира сульфате, что само по себе ставит под сомнение целесообразность использования каждой из этих солей в качестве АФС. Ещё хуже обстоит дело с моносульфатом. Термин моносульфат к солям серной кислоты не применим [9], но в п. 9 формулы изобретения патента [16], речь идёт, как это ни странно, о моносульфате (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола, то есть о кислом сульфате, невозможность использования которого в качестве АФС была рассмотрена выше. В описании патента [16] авторы привели методику получения кислого сульфата абакавира из основания последнего и серной кислоты с выходом 67,5 %. Анализ полученного продукта и изучение его структуры на предмет того, является ли он действительно кислой солью, а не сольватом среднего сульфата абакавира и серной кислоты (1:1), не проводились. В качестве АФС, будучи сильными кислотами, ни кислая соль абакавира, ни сольват средней его соли с серной кислотой, не пригодны. Их получение в практическом отношении бессмысленно, поскольку аба-

Т а б л и ц а 2

Структура и основность нормальных алифатических дикарбоновых кислот и фумаровой кислоты

Тривиальное название	Систематическое название	Химическая структура	pK <sub>a1</sub>	pK <sub>a2</sub>
Щавелевая кислота	Этандиовая кислота	HOOC-COOH	1,27	4,23
Малоновая кислота	Пропандиовая кислота	HOOC-CH <sub>2</sub> -COOH	2,87	5,70
Янтарная кислота	Бутандиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -COOH	4,16	5,61
Глутаровая кислота	Пентандиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -COOH	4,34	5,27
Адипиновая кислота	Гександиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -COOH	4,26	5,30
Пимелиновая кислота	Гептандиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -COOH	4,51	5,31
Субериновая кислота	Октандиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -COOH	4,52	5,33
Азелаиновая кислота	Гептандиононовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -COOH	4,55	5,42
Себаиновая кислота	Декандиовая кислота	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>8</sub> -COOH	4,62	5,59
Фумаровая кислота	<i>Транс</i> -бутендиовая кислота	HOOC-CH=CH-COOH	3,03	3,44

кавира сульфат следует получать в одну стадию, и тогда моносульфат абакавира окажется никому ненужным. Ясно, что п. 9 патента [16] не имеет ни новизны, ни полезности.

В “Описании” патента [16] приведены примеры, в которых описаны методики синтеза (1*S*,4*R*)-*цис*-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]-2-циклопентен-1-метанола сульфата (1:2) (т.е. абакавира сульфата). Необходимо отметить, что в большинстве примеров синтезированный по предлагаемым методикам продукт был окрашен, то есть не пригодным к использованию в качестве АФС, ибо абакавира сульфат по требованиям нормативных документов [15, 16], регламентирующих его качество, должен быть практически белым.

В заключение отметим, что патент [16] до сих пор остаётся действующим, хотя не известны лекарственные формы, в состав которых в качестве АФС входил бы, пусть формально, именно гемисульфат (1*S*,4*R*)-4-[2-амино-6-(циклопропиламино)-9*H*-пурин-9-ил]циклопент-2-ен-1-метанола. В фармакопехах этот гемисульфат, естественно, не описан. Остаётся надеяться, что патент [16], препятствующий производству в России жизненно важных препаратов-дженериков, содержащих абакавира сульфат в качестве АФС, на основании всего вышеизложенного будет аннулирован в установленном законом порядке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. S. M. Daluge, European Patent 349242, January (1990).
2. S. M. Daluge, European Patent 434450, June (1991).

3. *Pharmaceutical manufacturing Encyclopedia*, Third Edition, Vol. 1. A. Abacavir sulfate, С. 1,2 (<http://ru.scribd.com/doc/119530129/15265-v01-01>).
4. J. R. Huff, *Bioorg. Med. Chem.*, **7**, 2667 – 2669 (1999).
5. *Физические методы в химии гетероциклических соединений*, А. Р. Катрицкий (ред.), пер. с англ., Химия, Москва-Ленинград (1966), сс. 18, 19, 109, 114.
6. *The Merck Index*, Monograph Number 1, Thirteenth Edition (2001).
7. *МЗ РФ XI Государственная фармакопея*, вып. 1, 2, Москва (1998), с. 128 (вып. 1).
8. *Справочник химика*, т. 3, Химия, Москва-Ленинград (1964), с. 79.
9. Б. В. Некрасов, *Курс общей химии*, ГНТИХЛ, Москва-Ленинград (1948), сс. 32, 309.
10. Монография “Абакавира сульфат”, USP 37 (2013).
11. S. M. Daluge, Patent US 50334394, July (1991).
12. S. M. Daluge, Patent US 5089500, Feb. (1992).
13. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, Т. 1, 2, Харьков, Торсинг (1997), сс. 165, 32, 34, 280.
14. J. P. Jasinski, R. J. Butcher, H. S. Yathirajan, et al., *J. Chem. Crystallogr.*, **39**(12), 864 – 869 (2009).
15. М. С. Гойзман, Т. Э. Балаянц, Г. Б. Тихомирова, Н. Н. Сальникова, *Хим.-фарм. журн.*, **46**(3), 44 – 48 (2012); *Pharm. Chem. J.*, **46**(3), 187 – 191 (2012).
16. А. К. Броуди, М. Ф. Джоунз, Д. Ф. Сигер, К. Д. Уоллис, Евразийский патент ЕА 001809, авг. (2001).
17. *USP*, Версия 2, Авторизованный предварительный вариант монографии “Абакавира сульфат” (2010).
18. *Международная фармакопея*. Монография “Абакавира сульфат”, Рабочий документ QAS/05.144 (2005).
19. В. Г. Граник, *Лекарства, фармакологический, биохимический и химический аспекты*, “Вузовская книга”, Москва (2001), с. 164.

Поступила 07.11.14

## PHYSICO-CHEMICAL, TERMINOLOGICAL AND ETHICAL ASPECTS OF PATENTING FOR PARENT SUBSTANCE AND DOSED FORMS OF ABACAVIR SULFATE

M. S. Goizman<sup>1</sup>, T. E. Balayants<sup>1</sup>, A. A. Kamalova<sup>1</sup>, A. O. Popova<sup>1</sup>, A. A. Korlyukov<sup>2</sup>, K. Yu. Suponitskii<sup>2</sup>, A. S. Trifilenkov<sup>3</sup>, S. Kh. Papikyan<sup>4</sup>, N. L. Shimanovskii<sup>5</sup>, S. A. Zaitsev<sup>6</sup>, A. S. Berlyand<sup>7</sup>, and E. V. Degterev<sup>8</sup>

<sup>1</sup> Drug Technology Co., Khimki, Moscow oblast, 141400 Russia

<sup>2</sup> Nesmeyanov Institute of Organoelemental Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119334 Russia

<sup>3</sup> Chemical Diversity Research Institute, Khimki, Moscow oblast, 141401 Russia

<sup>4</sup> Medical College No. 1, Moscow City Department of Public Health, Moscow, 127206 Russia

<sup>5</sup> Pirogov State Medical University, Moscow, 117997 Russia

<sup>6</sup> INFARMA Company, Tomsk, 834021 Russia

<sup>7</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, 127473 Russia

<sup>8</sup> Folium Publishing, Moscow, 127411 Russia

\* e-mail: goizmanmi@gmail.com

By example of abacavir sulfate – a parent drug substance protected by a series of patents – it is demonstrated that neglect of the physicochemical properties and chemical laws, together with incorrect use of terminology, allowed additional patent protection for this drug to be carried out. In Eurasian patent EA 001809, the correct name of original substance was replaced by incorrect synonym and some contradictory, not quite reliable data, together with data presenting no novelty about the object were introduced into the formula of invention. This approach to prolongation of the period of patent protection for the parent drug substance is impermissible scientifically and unacceptable ethically. The results of investigation of abacavir sulfate by the method of x-ray diffraction (USP RS) showed that this substance is completely identical to abacavir hemisulfate according to published data on the crystalline structure of this drug. Indeed, both substances are neutral salts, have the same molecular formula (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>6</sub>O)<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, and possess a molecular mass of 670.76. Therefore, there were no grounds to repeatedly patent the existing drug (abacavir sulfate) under the name of abacavir hemisulfate, which is erroneous for the neutral salt (1*S*,4*R*)-4-[2-amino-6-(cyclopropylamino)-9*H*-purin-9-yl]cyclopent-2-en-1-methanol.

**Keywords:** abacavir base; abacavir sulfate; neutral salts; acidic salts; sulfate; hemisulfate; protonation; pK<sub>a</sub>; patent protection; x-ray diffraction; molecular formula; molecular mass; active pharmaceutical substance; formula of invention; ziagen; registration; FDA USP.