

Палата по патентным спорам Роспатента (далее – Палата по патентным спорам) в соответствии с Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56 и зарегистрированными в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение компании Гедеон Рихтер Лтд, Венгрия (далее – лицо, подавшее возражение) против выдачи патента РФ № 2198682, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2198682 на изобретение "Фармацевтическая композиция" выдан по заявке №96111958/14 с приоритетом от 20.06.1995 на имя компании Такеда Фармасьютикал Компаний Лимитед (JP) со следующей формулой изобретения:

"1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений, включающая усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон), в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, в которую входят: ингибитор а-глюкозидазы, ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, статиновое соединение и ингибитор фермента конверсии ангиотензина.

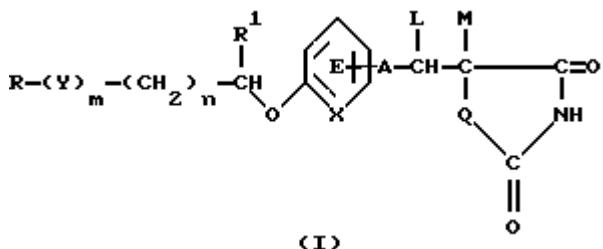
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что проявляет синергетический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

4. Фактическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что обладает пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой соединение формулы I



где R представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -CO-, -CH(OH)- или -NR3- (где R3 представляет собой возможно замещенную алкильную группу);

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

X представляет собой CH или N;

A представляет собой связь или C1-7 двухвалентную алифатическую углеводородную группу;

Q представляет собой атом кислорода или серы;

R1 представляет собой атом водорода или алкильную группу; кольцо Е может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть соединены с R1 с образованием кольца; L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть соединены друг с другом с образованием связи, или фармакологически приемлемую соль этого соединения.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.

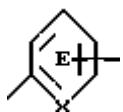
8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что m равно 0.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что X

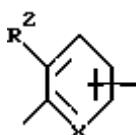
является CH.

10. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R1 является атомом водорода.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что часть формулы



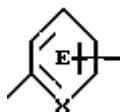
представляет собой формулу



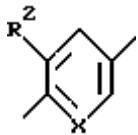
где R2 представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

12. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

13. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH; A представляет собой связь или -(CH₂)₂-; R1 представляет собой атом водорода, часть формулы



представляет собой формулу



и R₂ представляет собой атом водорода или С1-4алкоксильную группу, а L и M оба представляют собой атом водорода.

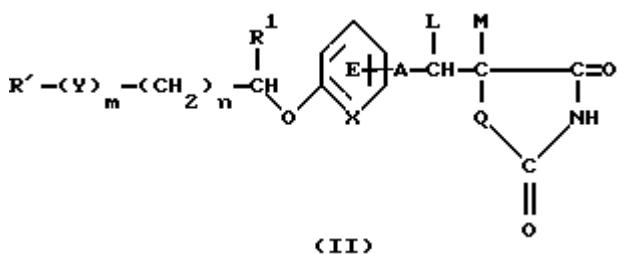
14. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что соединение формулы I представляет собой пиоглитазон.

15. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит усилитель чувствительности к инсулину в сочетании с ингибитором α-глюказидазы.

16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что ингибитор α-глюказидазы представляет собой vogliboz.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой пиоглитазон, а ингибитор α-глюказидазы представляет собой vogliboz.

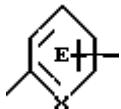
18. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения диабета или связанных с ним осложнений, которая включает соединение формулы II



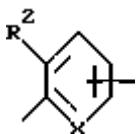
где R' представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -СО-, -СН(OH)- или NR₃- (где

- R3 представляет собой возможно замещенную алкильную группу);
 т равно 0 или 1;
 н равно 0, 1 или 2;
 X представляет собой CH или N;
 А представляет собой связь или C1-7 двухвалентную алифатическую углеводородную группу;
 Q представляет собой атом кислорода или серы;
 R1 представляет собой атом водорода или алкильную группу;
 кольцо Е может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть объединены с R1 с образованием кольца;
 L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть объединены друг с другом, образуя связь;
 при условии, что R' не является бензопирианильной группой, когда т и н равны 0, X представляет собой CH, А представляет собой связь, Q представляет собой атом серы, R1, L и M представляют собой атомы водорода, а кольцо Е не имеет дополнительных заместителей, или фармакологически приемлемую соль этого соединения (исключая троглитазон) в сочетании с усилителем секреции инсулина и/или инсулиновым препаратом.
19. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что R' представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.
20. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что т равно 0.
21. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что X является CH.
22. Фармацевтическая композиция по п. 18, отличающаяся тем, что R1 представляет собой атом водорода.
23. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что часть формулы



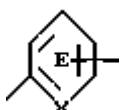
имеет формулу



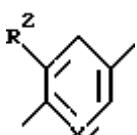
где R₂ представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

24. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

25. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что R' является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH; A представляет собой связь или -(CH₂)₂-; R₁ представляет собой атом водорода; часть формулы

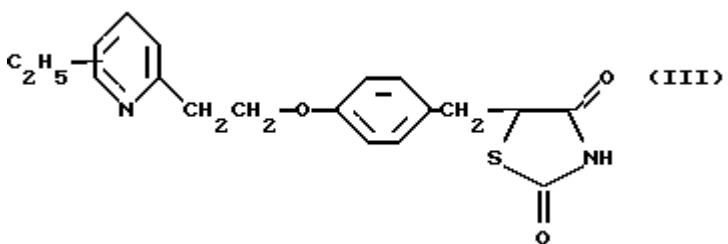


имеет формулу



и R₂ представляет собой атом водорода или С1-4алкоксильную группу; а L и M оба представляют собой атом водорода.

26. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что соединение формулы II является соединением формулы III



27. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что соединение формулы II является пиоглитазоном.

28. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что усилитель секреции инсулина представляет собой глибенкламид.

29. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что соединение формулы II, является пиоглитазоном, а усилитель секреции инсулина является глибенкламидом.

30. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что проявляет синергетический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

31. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

32. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что обладает пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

33. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653. "

Против выдачи указанного патента в соответствии с подпунктом 1) пункта 1 статьи 29 Патентного закона Российской Федерации от 23.09.92 №3517-І (далее – Закон) в Палату по патентным спорам было подано возражение, поступившее в федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности 08.06.2006, мотивированное несоответствием группы изобретений условиям патентоспособности

"промышленная применимость" и "изобретательский уровень".

К возражению в качестве подтверждения данных доводов приложены следующие источники информации:

- Toshiko Ishida et al., Oral Hypoglycemic Agents – New Oral Drugs and New Strategy of Treatment, Clinic All-Round, 43, 2615-2621 (1994) (далее - [1]);
- Harold E. Lebovitz, Oral Antidiabetic Agents (The Emergence of α -Glucosidase Inhibitors), Drugs 44 (Suppl.3): 21-28, 1992 (далее - [2]);
- Barrie C.C. Cantello et al., [[ω -(Heterocyclamino)a;koxy]benzyl]-2,4-thiazolidinediones as Potent Antihyperglycemic Agents, Journal of Medicinal Chemistry, 1994, 37, 3977-3985(далее - [3]);
- Takeshi Kuzuya et al., A pilot clinical trial of new oral hypoglycemic agent, CS-045, in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus// Diabetes Research and Clinical Practice, 11(1991), pp.147-153 (далее - [4]);
- Randal W Whitcomb and Alan R Saltiel, Thiazolidinediones, Expert Opinion on Investigational Drugs (1995) 4 (12): 1299-1309 (далее - [5]).

Лицом, подавшим возражение, отмечено то, что изобретение по оспариваемому патенту в части пунктов 1-16 формулы изобретения не имеют изобретательского уровня, так как следует для специалиста явным образом из уровня техники, при этом, по мнению лица, подавшего возражение, изобретение по пунктам 2-4 формулы изобретения не соответствуют условию патентоспособности "промышленная применимость".

В возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту указано, что композиция по изобретению проявляет синергетический эффект. Однако, по мнению лица, подавшего возражение, эффект показан для пунктов 1-17 формулы изобретения только в отношении комбинации гидрохлорида пиоглитазона и воглибоза (пример 1, таблица 1). Поскольку наличие синергитического эффекта в данном случае считается свойством непредсказуемым, ни одна другая комбинация, кроме данной, не может быть признана соответствующей условию патентоспособности "изобретательский уровень" в силу наличия такого эффекта, так как его наличие не показано. То есть, по мнению лица, подавшего возражение, на момент подачи заявки

наличие синергетического эффекта было установлено только для одной комбинации (включающей пиоглитазон и воглибоз), указанной в пункте 17 формулы изобретения, что не позволяет говорить о том, что любая другая композиция, охватываемая независимым пунктом 1 формулы изобретения, также будет проявлять синергетический эффект. При этом в возражении отмечено то, что другая композиция (включающая пиоглитазон и метформин) проявляет лишь суммарный эффект. Общим для всех альтернатив техническим эффектом можно признать лишь суммарный эффект. А для комбинации (включающей пиоглитазон и воглибоз), указанной в пункте 17 формулы изобретения, имеется также дополнительный технический эффект - синергетический.

В возражении также отмечено то, что из уровня техники (документ [1]) известно комбинирование противодиабетических средств разного механизма действия. Таким образом, предложение комбинировать антидиабетические антигипергликемические средства не является новым или неожиданным.

Техническим результатом изобретения по оспариваемому патенту является сильное подавляющее действие в отношении диабетической гипергликемии. При этом известно, что усилители чувствительности к инсулину проявляют антигипергликемический эффект. В частности, это известно из документа, указанного в отчете о поиске по данной заявке №96111958. Более того, известно, что этот эффект является дозозависимым (документ [5]).

В документе [3] для двух десятков соединений, принадлежащих к классу тиазолидиндионов и являющихся усилителями чувствительности к инсулину, приведены данные о влиянии дозы на снижение уровня глюкозы (выражены в проценте снижения площади под кривой толерантности к глюкозе). То есть, по мнению лица, подавшего возражение, практически все эти соединения снижают глюкозу тем больше, чем больше их доза.

Частный пример подтверждения антигипергликемической активности ингибитора α -глюказидазы и метформина приведен в документе [3]. То есть технический результат, заключающийся в усилении антигипергликемической активности за счет суммарного действия, обусловлен известными свойствами

элементов.

Ввиду отсутствия указания на какие-либо иные виды технического результата, кроме вышеуказанного, изобретение по оспариваемому патенту "не может быть признано имеющим изобретательский уровень: оно следует для специалиста явным образом из уровня техники, поскольку для получения желаемого результата использованы известные из уровня техники средства и известна возможность получения с их помощью такого результата".

В независимый пункт 1 формулы изобретения включен признак "исключая троглитазон". Возможность достижения технического результата композицией по оспариваемому патенту следует из известных закономерностей независимо от того, включен троглитазон в ряд усилителей чувствительности к инсулину или исключен из него. Влияние признака "исключая троглитазон" на технический результат в описании к оспариваемому патенту не определено, и, следовательно, наличие такого признака не изменяет вывода об отсутствии изобретательского уровня.

Из документа [4] известен наиболее близкий аналог запатентованного изобретения в части альтернативы, который раскрывает фармацевтическую композицию для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений, включающую усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон), в сочетании с, по меньшей мере, бигуанидом.

Кроме того, в возражении отмечено, что документ [4] "сам по себе не опровергает новизну или изобретательский уровень запатентованного изобретения, однако данный документ может быть использован в качестве ближайшего аналога, предлагающего совместное использование троглитазона и бигуанида, и в комбинации с общезвестными знаниями лишает изобретение по оспариваемому патенту изобретательского уровня".

Антигипергликемическое действие троглитазона известно из документов, указанных в отчете о поиске по данной заявке №96111958. Гипогликемическое действие бигуанидов отмечено также в отчете о поиске по выделенной заявке №2002104459. Использование других усилителей чувствительности к инсулину приводит к достижению того же технического результата, при этом в описании к оспариваемому патенту не указано

никакого дополнительного технического результата, достигаемого другими усилителями чувствительности к инсулину.

Поскольку для признаков зависимых пунктов 6-16 формулы изобретения, которые уточняют компоненты композиции по независимому пункту 1 формулы изобретения, не указан дополнительный технический результат, изобретение по этим пунктам, по мнению лица, подавшего возражение, также не имеет изобретательского уровня.

По мнению лица, подавшего возражение, "среди веществ, подпадающих под формулу I, те соединения, для которых наличие гипогликемической активности не было показано ранее, препятствуют признанию промышленной применимости композиции, а те, для которых гипогликемическая активность была известна, не удовлетворяют условию изобретательского уровня".

Кроме того, в возражении отмечено то, что зависимый пункт 2 формулы изобретения не соответствует условию патентоспособности "промышленная применимость", так уточненное назначение "проявляющая синергетический эффект" не может быть реализовано. Зависимый пункт 3 формулы изобретения не соответствует условию патентоспособности "промышленная применимость", по мнению лица, подавшего возражение, поскольку в материалах заявки не указаны средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения, а именно для признака "содержит пониженные дозы" не ясно, как может быть получен его материальный эквивалент (ссылка на абзац 1.4.4.1 Рекомендаций). По мнению лица, подавшего возражение, зависимый пункт 4 формулы изобретения также не соответствует условию патентоспособности "промышленная применимость", поскольку материалы заявки не содержат данных о том, что возможна реализация назначения "обладает пониженными побочными эффектами" и не указаны средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения по данному пункту.

На основании вышеизложенного лицо, подавшее возражение, просит признать патент РФ №2198682 на изобретение недействительным частично с исключением из объема охраны пунктов 1-16 формулы изобретения.

Копия возражения была направлена в установленном порядке патентообладателю.

К заседанию коллегии, назначенному на 14.12.2006, патентообладателем в корреспонденции от 12.12.2006 был представлен отзыв, в котором было отмечено следующее:

-изобретение касается композиций, включающих сочетание, по меньшей мере, двух активных компонентов выбранных из средств с различным механизмом действия, что позволяет бороться со специфическим патологическими состояниями и их проявлениями, возникающими при развитии диабета. При этом как следует из описания композиция проявляет высокую эффективность в отношении нормализации углеводного и липидного обмена, в частности снижения уровня глюкозы и липидов в крови, обеспечивающая синергетический эффект, позволяя снизить дозы применяемых средств при их сочетании, и избежать возникновения побочных эффектов, особенно при длительном применении (технический результат);

- количественные показатели снижения уровней глюкозы в плазме крови, в сравнении с которым ($391,43 \pm 25,79$) достигаемые как одним (пиоглитазоном $224,05 \pm 48,75$), так и другим активным началом (метформином $305,43 \pm 52,11$), значительно уступают таковым для их комбинации ($149,88 \pm 29,98$), что подтверждает наличие синергизма;

- пример 4 из описания к оспариваемому патенту подтверждает наличие синергетического эффекта комбинации пиоглитазона гидрохlorida и метформина;

- пример 3 из описания к оспариваемому патенту также подтверждает возможность достижения технического результата (синергетического действия в отношении снижения уровня триглицеридов в крови при диабете);

- таким образом, возможность достижения указанного технического результата запатентованного изобретения подтверждается не только примерами, но и экспериментальными примерами, приведенными в описании к оспариваемому патенту;

- документ [1] имеет отношение к комбинациям, основанным на

комбинации конкретного средства (сульфонилмочевины), не относящегося к усилителю чувствительности к инсулину, с другими конкретными группами препаратов;

- в документе [2] также рассматривают возможные комбинации сульфонилмочевины с ингибиторами а-глюкозидазы и бигуанидами (метформином) и/или гуаровой камедью. То есть специалист на основании этих документов не мог "скомбинировать" эти средства с усилителем чувствительности к инсулину (средство отличное по действию от сульфонилмочевины) для профилактики и лечения диабета;

- ни в одном из документов [2]-[5] "нет даже упоминания о возможности неожиданного, количественно нового результата, - синергизма каких-либо сочетаний усилителей чувствительности к инсулину и агентов композиции, указанных в независимом пункте 1 формулы изобретения, в частности, в отношении снижения уровня глюкозы и липидов в крови";

- напротив, из документа [4] следует то, что комбинированное использование усилителя чувствительности к инсулину (троглитазона) с другими антигипергликемическими средствами не приводит к повышению эффективности;

- то есть, сведения из документа [4] подтверждают неочевидность, с учетом сведений из уровня техники, предпринятого изобретательского шага, заключающегося в комбинировании активных агентов по изобретению и, следовательно, его изобретательский уровень;

- что касается зависимых пунктов 2-4 формулы изобретения, то они соответствуют условию патентоспособности "промышленная применимость", поскольку в описании к оспариваемому патенту содержатся сведения как об осуществлении изобретения и реализации указанного назначения, так и достижение технического результата - синергетического эффекта композициями по независимому пункту 1 формулы изобретения;

- таким образом, по мнению патентообладателя, изобретение, охарактеризованное в пунктах 1-16 формулы изобретения, соответствует условиям патентоспособности "промышленная применимость" и "изобретательский уровень".

На основании изложенного, патентообладатель считает доводы, приведенные в возражении, необоснованными.

На заседании коллегии Палаты по патентным спорам при рассмотрении возражения установлено следующее.

Группе изобретений по оспариваемому патенту предоставлена охрана в объеме двух (пункты 1 и 18) независимых пунктов приведённой выше формулы изобретения. Формула изобретения, представляющая собой фармацевтическую композицию для профилактики и лечения диабета, или связанных с ним осложнений, включает усилитель чувствительности к инсулину в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, включающей ингибитор α -глюкозидазы, ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, статиновое соединение, и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. То есть данный способ предполагает профилактику или лечение диабета введением различных комбинаций лекарственных средств (варианты) в сочетании с усилителем чувствительности к инсулину.

Коллегией Палаты по патентным спорам в отношении одного из вариантов независимого пункта 1 формулы изобретения, представляющего собой фармацевтическую композицию, предназначенную для профилактики и лечения диабета, или связанных с ним осложнений, и включающую "усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон) в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, включающей ингибитор α -глюкозидазы, бигуанид", было установлено, что данная комбинация лекарственных средств известна из уровня техники.

Наиболее близким аналогом данного варианта изобретения по оспариваемому патенту является композиция, предназначенная для профилактики и лечения диабета, или связанных с ним осложнений (документ [1]). Из данного документа [1] (с. 7) следует, что данная композиция включает усилитель чувствительности к инсулину в сочетании с ингибитором α -глюкозидазы и бигуанидом (комбинация трех лекарственных средств). При этом возможность снижения дозировки при использовании в данной комбинации ингибитора α -глюкозидазы для более эффективной

коррекции гипергликемии указана в документе [1], а гипогликемический эффект бигуанидов известен из документа [2]. То есть совокупность признаков независимого пункта 1 формулы изобретения, включающая комбинацию трех препаратов, не соответствует условию патентоспособности "изобретательский уровень". Дополнительно следует отметить, что данная совокупность признаков (комбинация трех препаратов) независимого пункта 1 формулы изобретения известна из документа [1].

Приняв во внимание то обстоятельство, что патентоспособность группы изобретений может быть констатирована только тогда, когда патентоспособны все изобретения группы, в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС заявителю была предоставлена возможность внести изменения в формулу изобретения.

Заседание коллегии неоднократно переносилось и было назначено на 07.03.2007.

На заседании коллегии 07.03.2007 патентообладатель представил измененную формулу изобретения, которая представлена в следующей редакции:

"1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений, включающая усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон), в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, в которую входят: ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, статиновое соединение и ингибитор фермента конверсии ангиотензина.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что проявляет синергитический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

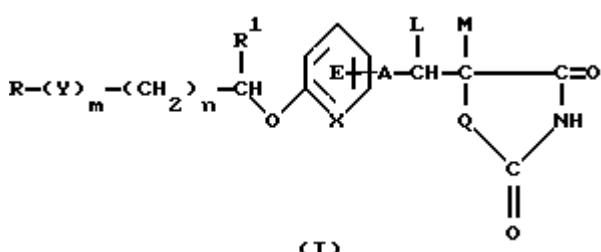
3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

4. Фактическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что обладает

пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой соединение формулы I



где R представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -CO-, -CH(OH)- или -NR₃- (где R₃ представляет собой возможно замещенную алкильную группу);

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

X представляет собой CH или N;

A представляет собой связь или C₁₋₇ двухвалентную алифатическую углеводородную группу;

Q представляет собой атом кислорода или серы;

R₁ представляет собой атом водорода или алкильную группу; кольцо E может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть соединены с R₁ с образованием кольца; L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть соединены друг с другом с образованием связи, или фармакологически приемлемую соль этого соединения.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R

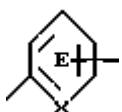
представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.

8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что m равно 0.

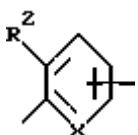
9. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что X является CH .

10. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R ? является атомом водорода.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что часть формулы



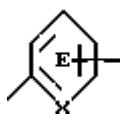
представляет собой формулу



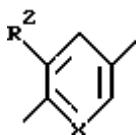
где R^Z представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

12. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

13. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH ; A представляет собой связь или $-(\text{CH}_2)_2-$; R^1 представляет собой атом водорода, часть формулы



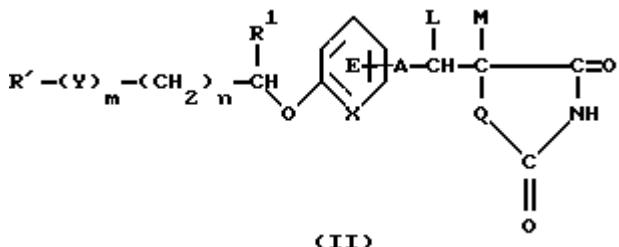
представляет собой формулу



и R₂ представляет собой атом водорода или С1-4алкоксильную группу, а L и M оба представляют собой атом водорода.

14. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что соединение формулы I представляет собой пиоглитазон.

15. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения диабета или связанных с ним осложнений, которая включает соединение формулы II



где R' представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -CO-, -CH(OH)- или NR₃- (где R₃ представляет собой возможно замещенную алкильную группу);

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

X представляет собой CH или N;

А представляет собой связь или С1-7 двухвалентную алифатическую углеводородную группу;

Q представляет собой атом кислорода или серы;

R1 представляет собой атом водорода или алкильную группу;

кольцо Е может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть объединены с R1 с образованием кольца;

L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть объединены друг с другом, образуя связь;

при условии, что R' не является бензопирианильной группой, когда m и n равны 0, X представляет собой СН, А представляет собой связь, Q представляет собой атом серы, R1, L и M представляют собой атомы водорода, а кольцо Е не имеет дополнительных заместителей, или фармакологически приемлемую соль этого соединения (исключая троглитазон) в сочетании с усилителем секреции инсулина и/или инсулиновым препаратом.

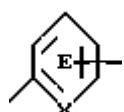
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R' представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что m равно 0.

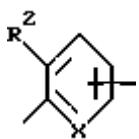
18. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что X является СН.

19. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что R? представляет собой атом водорода.

20. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что часть формулы



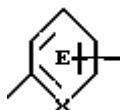
имеет формулу



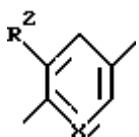
где R^2 представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

21. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

22. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R' является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH ; A представляет собой связь или $-(CH_2)_2-$; R^1 представляет собой атом водорода; часть формулы

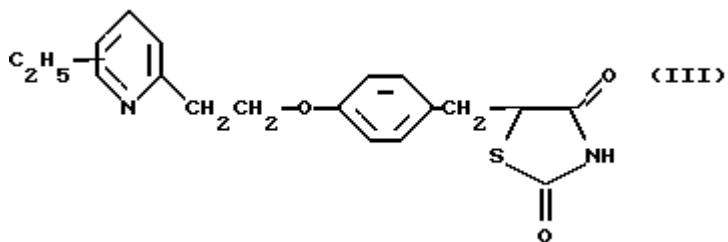


имеет формулу



и R^2 представляет собой атом водорода или С1-4алкоксильную группу; а L и M оба представляют собой атом водорода.

23. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II является соединением формулы III



24. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II является пиоглитазоном.

25. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что усилитель секреции инсулина представляет собой глибенкламид.

26. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II, является пиоглитазоном, а усилитель секреции инсулина является глибенкламидом.

27. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что проявляет синергитический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

28. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

29. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что обладает пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

30. Фармацевтическая композиция по п.18, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653. "

Заседание коллегии, состоявшееся 07.03.2007 было перенесено, а материалы заявки были направлены в ФИПС на проведение дополнительного информационного поиска в полном объеме с учетом уточненной формулы.

В результате проведенного дополнительного информационного поиска экспертизой к рассмотрению была принята уточненная формула изобретения, включающая два независимых пункта 1 и 15, характеризующих варианты "Фармацевтической композиции".

В отчете о поиске проанализированы, кроме документа [3], следующие документы:

- WO 88/06887 A1 (ALCON LABORATORIES, INC) 22.09.1988 (далее - [6]);
- Ravid M, Savin H et al. Long-term effect of ACE inhibition on development of nephropathy in diabetes mellitus type II. *Kidney Int Suppl.* 1994 Feb; 45:S161-4 (далее - [7]);
- Bhatnagar D, Durrington PN Effect of treatment with a hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor on fasting and postprandial plasma lipoproteins and cholesteryl ester transfer activity in patients with NIDDM. *Diabetes.* 1995 Apr; 44(4): 460-5 (далее - [8]).

В заключении экспертизы отмечено, что наиболее близким является документ [3], в котором раскрыты соединения, являющиеся усилителями чувствительности к инсулину. В заключении экспертизы также были проанализированы вышеупомянутые документы [6] - [8]. Однако ни один из данных источников информации, по мнению экспертизы, не дает оснований считать предложенные варианты фармацевтической композиции для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений очевидными, поскольку из них не известны конкретные комбинации противодиабетических средств, указанные в формуле изобретения. Таким образом, по мнению экспертизы, изобретение по пунктам 1-30 измененной формулы соответствует условиям патентоспособности.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, Палата по патентным спорам установила следующее.

С учетом даты поступления заявки правовая база для оценки охраноспособности заявленного изобретения включает упомянутый выше Закон и Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента от 20.09.1993 и зарегистрированные в Министерстве юстиции Российской Федерации 05.11.1993 №386 (далее – Правила ИЗ), и указанные ранее Правила ППС.

В соответствии с пунктом 1 статьи 4 Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники. Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

При установлении возможности использования изобретения в соответствии с подпунктом (2) пункта 19.5.1 Правил ИЗ проверяется, содержат ли материалы заявки указание назначения заявленного объекта изобретения. Проверяется также, описаны ли в первичных материалах заявки средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в материалах заявки допустимо, чтобы указанные средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступными до даты приоритета изобретения. Кроме того, следует убедиться в том, что, в случае осуществления изобретения, действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

В соответствии с подпунктом (1) п.19.5.3 Правил изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники. Проверка изобретательского уровня проводится в отношении изобретения, охарактеризованного в независимом пункте формулы, и включает определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 3.2.4.2 настоящих Правил; выявление признаков, которыми отличается заявленное изобретение от наиболее близкого аналога (отличительных признаков); выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения.

В соответствии с подпунктом (4) п.19.5.3 Правил изобретение соответствует условию изобретательского уровня в случае, когда композиция, состоящая, по крайней мере, из двух известных ингредиентов, обеспечивает синергетический эффект, возможность достижения которого не

вытекает из уровня техники (то есть проявляющая свойства обоих ингредиентов, но количественные показатели хотя бы одного из этих свойств выше показателей свойств отдельного ингредиента).

Согласно подпункту (3) пункта 19.5.4 Правил ИЗ, если заявлена группа изобретений, проверка патентоспособности проводится в отношении каждого из входящих в нее изобретений. Патентоспособность группы может быть констатирована только тогда, когда патентоспособны все изобретения группы. Если установлено, что патентоспособны не все изобретения группы, то заявителю сообщается об этом и предлагается представить свое мнение относительно приведенных доводов и, при необходимости, исключить из формулы независимые пункты, в которых охарактеризованы непатентоспособные изобретения, либо представить эти пункты в скорректированном виде.

Согласно пункту 4.9 Правил ППС, при рассмотрении возражения против выдачи патента на изобретение коллегия Палаты по патентным спорам вправе предложить патентообладателю внести изменения в формулу изобретения, если без внесения указанных изменений оспариваемый патент должен быть признан недействительным полностью, а при их внесении – может быть признан недействительным частично. Указанные изменения должны соответствовать изменениям формулы изобретения, которые предусмотрены правилами составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, действовавшими на дату подачи заявки.

Анализ измененной формулы изобретения показал следующее.

Существо образующих группу изобретений выражено в приведённой выше измененной формуле изобретения, содержащей 2 независимых пункта (1 и 15), которую Палата по патентным спорам принимает к рассмотрению.

Охарактеризованная в данной формуле изобретения фармацевтическая композиция, предназначенная для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений. То есть в описании к оспариваемому патенту и в формуле изобретения указано назначение изобретения.

Сущность запатентованного изобретения по независимому пункту 1

формулы изобретения заключается в том, что для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений, предложена фармацевтическая композиция, включающая усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон), в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, в которую входят: ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, статиновое соединение и ингибитор фермента конверсии ангиотензина.

То есть, в материалах заявки описаны средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в формуле изобретения, поскольку указан набор признаков, включающих различную комбинацию конкретных препаратов.

Возможность реализации назначения с помощью указанных средств и методов в материалах заявки также показана.

В примерах отмечено то, что данный способ для профилактики или лечения диабета по оспариваемому патенту позволяет достичь значительного эффекта, в частности в более высокой активности по снижению концентрации триглицеридов в крови, более высокой активности по снижению концентрации глюкозы в крови, значительного эффекта при лечении и профилактике расстройств липидного метаболизма, метаболизма углеводов, в уменьшении количества вводимых активных веществ, снижения побочных эффектов, связанных с их введением. То есть, примеры, приведенные в описании изобретения по оспариваемому патенту, подтверждают возможность реализации назначения в отношении профилактики и лечения диабета, и осложнений, связанных с диабетом. Следовательно, запатентованное изобретение соответствует условию патентоспособности "промышленная применимость".

Что касается доводов, приведенных в возражении, относительно несоответствия независимого пункта 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности "изобретательский уровень", необходимо отметить следующее.

Коллегией Палаты по патентным спорам ближайшим аналогом выбран документ [1], в котором описана композиция, предназначенная для профилактики и лечения диабета, или связанных с ним осложнений (документ [1]). Из данного документа [1] следует, что данная композиция включает сочетание усилителя чувствительности к инсулину и других противодиабетических препаратов.

Отличительными признаками различных вариантов независимого пункта 1 измененной формулы изобретения является то, что композиция для лечения диабета и связанных с ним осложнений, включает усилитель чувствительности к инсулину, в сочетании с одним из веществ, выбранных из группы: ингибитором альдозоредуктазы, бигуанидом, статиновым соединением и ингибитором фермента конверсии ангиотензина.

Что касается документов, приведенных в отчете дополнительного информационного поиска, то необходимо отметить следующее.

В документе [3] раскрыты лишь соединения, принадлежащие к классу тиазолидиндионов, и являющимися усилителями чувствительности к инсулину. В данном документе приводятся сведения об их действии на снижение уровня глюкозы в крови, в частности для соединений пиоглитазона, троглитазона и розиглитазона (BRL 49653), которые подпадают под общую структурную формулу I.

Из документа [6] известно использование ингибиторов альдозоредуктазы при лечении инсулинозависимого диабета.

Из документа [7] известно использование ингибиторов ангиотензина, в частности эналаприла при нефропатии - болезни, сопутствующей диабету II типа.

Из документа [8] известно использование статинов, в частности правастатина для снижения риска коронарных заболеваний у больных неинсулинзависимым диабетом, а также при гиперлипидемии у недиабетических пациентов.

Однако ни один из данных источников информации не дает оснований считать варианты предложенных комбинаций очевидными, поскольку из них не известны конкретные комбинации противодиабетических средств, указанные в формуле изобретения. При этом ввиду сложности влияния различных противодиабетических препаратов на показатели метаболизма и непредсказуемости их взаимодействия, специалист на дату приоритета изобретения не мог предполагать возможность получения не только синергетического, но и как такового положительного лечебного эффекта при использовании указанных комбинаций. При этом необходимо отметить то, что в материалах заявки содержатся экспериментальные данные, подтверждающие достижение неожиданного технического результата, выражющегося в появлении синергетического эффекта и уменьшении побочных эффектов комбинаций, в состав которых входят представители активных соединений, выбранных из групп веществ независимого пункта 1 формулы изобретения.

В указанных источниках информации [3], [6] - [8] отсутствуют сведения о влиянии вышеуказанных комбинаций (каждой совокупности лекарственных средств в сочетании с усилителем чувствительности к инсулину) на достижение технического результата изобретения – синергического эффекта в отношении снижения уровня глюкозы, триглицеридов, снижения побочных эффектов, связанных с введением вышеуказанных конкретных комбинаций противодиабетических средств, и снижения веса тела. То есть указанный технический результат достигается в случае осуществления изобретения, нельзя считать очевидным.

Таким образом, изобретение по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности "изобретательский уровень",

Проверка данной формулы изобретения показала, что внесенные заявителем изменения соответствуют Правилам ИЗ. При этом отчет о поиске, содержащийся в деле заявки, проведен в полном объеме и соответствует требованиям пункта 22.4 Правил ИЗ.

Приведенная выше уточненная заявителем формула изобретения отвечает требованиям пункта 3.3 Правил ИЗ по ее составлению.

Каких-либо иных обстоятельств, препятствующих признанию заявленного изобретения охраноспособным, Палатой по патентным спорам не выявлено.

Учитывая изложенное, Палата по патентным спорам решила:

удовлетворить возражение, поступившее 08.06.2006, признать патент Российской Федерации № 2198682 на изобретение недействительным частично и выдать новый патент Российской Федерации на изобретение "Фармацевтическая композиция" с измененной формулой, представленной на заседании коллегии 07.03.2007 в следующей редакции:

(21) 96111958/14

(51) МПК

A 61K 45/06, 31/33, 31/4439, 31/426; A 61P 3/08, 3/10, 5/50

(57)

1. Фармацевтическая композиция для профилактики и лечения диабета или связанных с ним осложнений, включающая усилитель чувствительности к инсулину (исключая троглитазон), в сочетании с по меньшей мере одним членом из группы, в которую входят: ингибитор альдозоредуктазы, бигуанид, статиновое соединение и ингибитор фермента конверсии ангиотензина.

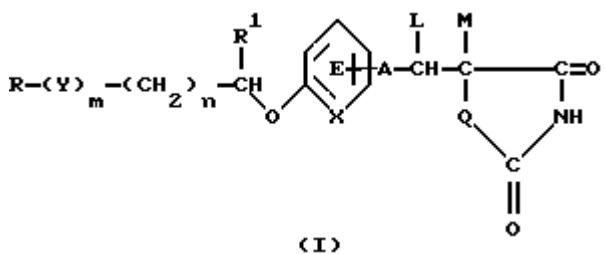
2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что проявляет синергитический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

3. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

4. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что обладает пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

5. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой соединение формулы I



где R представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -CO-, -CH(OH)- или -NR₃- (где R₃ представляет собой возможно замещенную алкильную группу);

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

X представляет собой CH или N;

A представляет собой связь или C₁₋₇ двухвалентную алифатическую углеводородную группу;

Q представляет собой атом кислорода или серы;

R₁ представляет собой атом водорода или алкильную группу; кольцо E может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть соединены с R₁ с образованием кольца; L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть соединены друг с другом с образованием связи, или фармакологически приемлемую соль этого соединения.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.

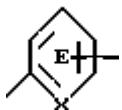
8. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что m равно 0.

9. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что X является CH.

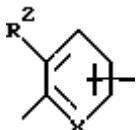
10. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R? является атомом водорода.

11. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что часть

формулы



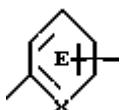
представляет собой формулу



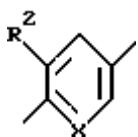
где R₂ представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

12. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

13. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что R является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH; A представляет собой связь или -(CH₂)₂-; R₁ представляет собой атом водорода, часть формулы



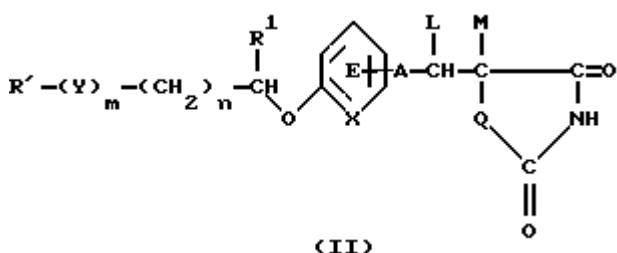
представляет собой формулу



и R2 представляет собой атом водорода или C1-4алкоксильную группу, а L и M оба представляют собой атом водорода.

14. Фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что соединение формулы I представляет собой пиоглитазон.

15. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения диабета или связанных с ним осложнений, которая включает соединение формулы II



где R' представляет собой возможно замещенную углеводородную или гетероциклическую группу;

Y представляет собой группу формулы -CO-, -CH(OH)- или NR₃- (где R₃ представляет собой возможно замещенную алкильную группу);

m равно 0 или 1;

n равно 0, 1 или 2;

X представляет собой CH или N;

A представляет собой связь или C1-7 двухвалентную алифатическую углеводородную группу;

Q представляет собой атом кислорода или серы;

R1 представляет собой атом водорода или алкильную группу;

кольцо Е может иметь от 1 до 4 заместителей, причем заместители могут быть объединены с R1 с образованием кольца;

L и M соответственно представляют собой атом водорода или L и M могут быть объединены друг с другом, образуя связь;

при условии, что R' не является бензопирианильной группой, когда m и n равны 0, X представляет собой CH, A представляет собой связь, Q представляет собой атом серы, R1, L и M представляют собой атомы водорода, а кольцо E не имеет дополнительных заместителей, или фармакологически приемлемую соль этого соединения (исключая троглитазон) в сочетании с усилителем секреции инсулина и/или инсулиновым препаратом.

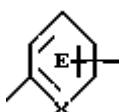
16. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R' представляет собой возможно замещенную гетероциклическую группу.

17. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что m равно 0.

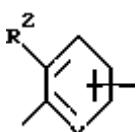
18. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что X является CH.

19. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что R? представляет собой атом водорода.

20. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что часть формулы



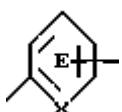
имеет формулу



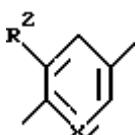
где R² представляет собой атом водорода, алкильную группу, возможно замещенную гидроксильную группу, атом галогена, возможно замещенную ацильную группу, нитрогруппу или возможно замещенную аминогруппу.

21. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что L и M являются атомом водорода.

22. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что R' является пиридильной, оксазолильной или тиазолильной группой, возможно имеющей 1-3 заместителя, выбираемых из С1-Залкила, фурила, тиенила, фенила и нафтила; m равно 0; n равно 0 или 1; X является CH; A представляет собой связь или -(CH₂)₂-; R? представляет собой атом водорода; часть формулы

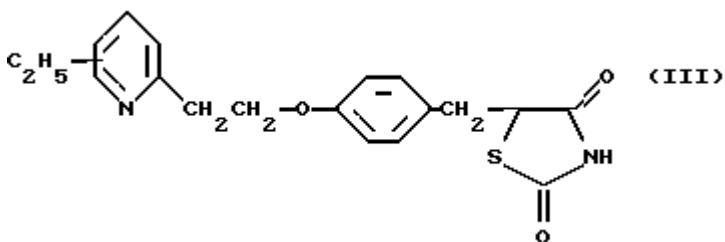


имеет формулу



и R2 представляет собой атом водорода или С1-4алкоксильную группу; а L и M оба представляют собой атом водорода.

23. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II является соединением формулы III



24. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II является пиоглитазоном.

25. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что усилитель секреции инсулина представляет собой глибенкламид.

26. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что соединение формулы II, является пиоглитазоном, а усилитель секреции инсулина является глибенкламидом.

27. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что проявляет синергитический эффект в сравнении с эффектом от применения любого из активных компонентов по отдельности.

28. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что содержит пониженные дозы активных компонентов в сравнении с дозами, необходимыми при применении любого из них по отдельности.

29. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что обладает пониженными побочными эффектами в сравнении с тем, что проявляют при применении по отдельности каждый из активных компонентов.

30. Фармацевтическая композиция по п.15, отличающаяся тем, что усилитель чувствительности к инсулину представляет собой BRL-49653.

(56)

Toshiko Ishida et al., Oral Hypoglycemic Agents – New Oral Drugs and New Strategy of Treatment, Clinic All-Round, 43, 2615-2621, 1994

Harold E. Lebovitz, Oral Antidiabetic Agents (The Emergence of α -Glucosidase Inhibitors), Drugs 44 (Suppl.3): 21-28, 1992

WO 93/03724 (UPJOIN CO, US), 04.03.1993

KUZUA T et al. A pilot clinical trial of new oral hypoglycemic agent, CS-045, in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus// Diabetes Research and Clinical Practice, 11(1991), pp.147-154, Summary – p.147, pp.149-150

Клиническая эндокринология", Руководство под редакцией Н.Т.Старковой, с.236-239, с. 253-255, М.: Медицина, 1991

DE SILVA S.R.ET AL. Metformin and clofibrate in maturity onset diabetes mellitus: advantages of combined treatment//Diabete Metab. 1979 Sep; 5(3):223-9, реферат, он-лайн (www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC574098/) PMID: 574098

PUGLIESE G.ET AL. Effects of combined insulin and sorbinil treatment on

diabetes-induced vascular dysfunction in rats//Metabolism. 1994 Apr;43(4):492-500, реферат, он-лайн (www.pubmed.com) PMID: 8159110.

Примечание: При публикации сведений о выдаче патента будут использованы описание в редакции заявителя и скорректированный ППС реферат.

Приложение: Реферат, скорректированный ППС на 1 листе в 1 экз.