

## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

### **коллегии по результатам рассмотрения возражения**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса Российской Федерации, с изменениями и дополнениями, внесенными Федеральным законом № 35-ФЗ от 12 марта 2014 г. (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение, поступившее 04.03.2016 от компании Акционерное общество «Фармасинтез» (далее – лицо, подавшее возражение), против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2478104.

При этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2478104 на группу изобретений «НУКЛЕОЗИДФОСФОРАМИДАТЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ» выдан по заявке 2009139968/04 с приоритетами от 30.03.2007, 24.10.2007 и 21.03.2008. Данный патент выдан на имя компании «ГИЛЕАД ФАРМАССЕТ ЛЛС», США (далее – патентообладатель). Патент действует со следующей формулой:

1. Изопропиловый эфир

(S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино]-пропионовой кислоты или его стереоизомер.

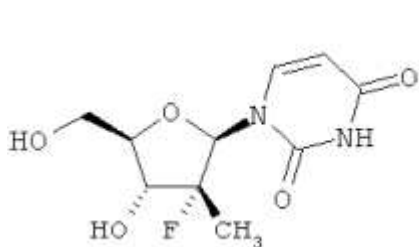
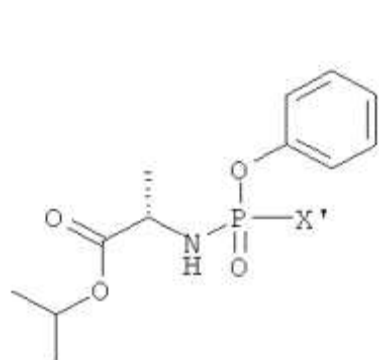
2. Антивирусная композиция, содержащая соединение или его стереоизомер по п.1 и фармацевтически приемлемую среду.

3. Композиция для лечения вируса гепатита С, содержащая эффективное количество соединения или его стереоизомера по п.1 и фармацевтически приемлемую среду.

4. Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1, причем вирус выбран из вируса гепатита С, вируса лихорадки Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита.

5. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1.

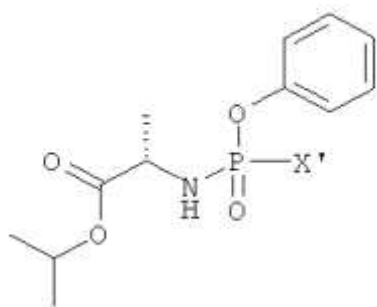
6. Способ получения соединения или его стереоизомера по п.1, включающий: взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'



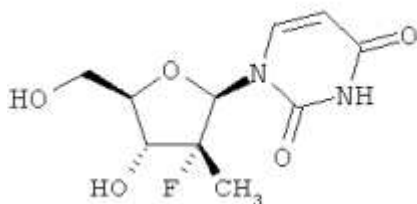
где X' представляет собой уходящую группу.

7. Продукт, содержащий соединение или его стереоизомер по п.1, полученные способом, включающим: взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'

4''



5'



где X' представляет собой уходящую группу.

8. (S)-Изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат.

9. Антивирусная композиция, содержащая соединение по п.8 и фармацевтически приемлемую среду.

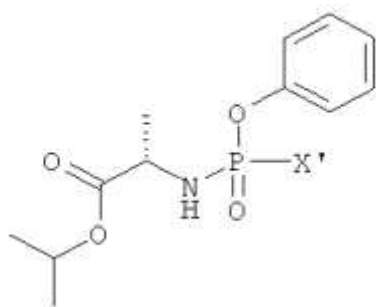
10. Композиция для лечения вируса гепатита С, содержащая эффективное количество соединения по п.8 и фармацевтически приемлемую среду.

11. Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.8, причем вирус выбран из вируса гепатита С, вируса лихорадки Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита.

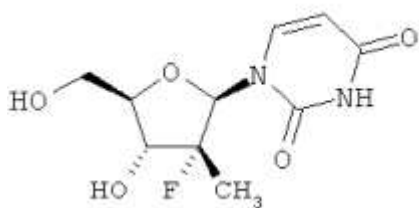
12. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения по п.8.

13. Способ получения соединения по п.8, включающий: взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'

4''



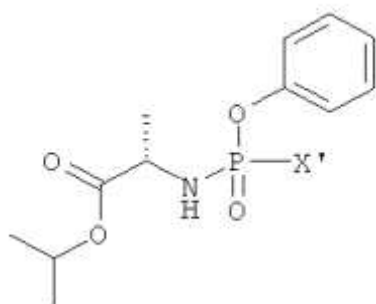
5'



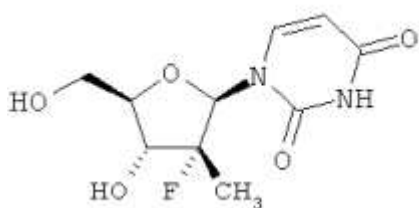
где X' представляет собой уходящую группу.

14. Продукт, содержащий соединение по п.8, полученное способом, включающим: взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'

4''



5'



где X' представляет собой уходящую группу.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса поступило возражение, мотивированное несоответствием

группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» (по всем пунктам формулы – пункты 1-14).

К возражению приложены следующие материалы (копии):

- опубликованная заявка RU 2005141176 (ФАРМАССЕТ, ИНК., US), 27.06.2006 (далее [1]);
- опубликованная заявка ЕА 200300188 (ДЖИЛИД САЙЭНС, ИНК., US), 26.06.2003 (далее [2]);
- статья DOMINIQUE CAHARD et al.: “Aryloxy phosphoramidate triesters as pro-tides”, Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, v.4, p.371-381 (далее [3]);
- Материалы конференции «The Nineteenth International Conference on Antiviral Research», abstract 100, «Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Novel Nucleoside Phosphoramidates as Potential Anti-HCV Agent», которая состоялась 7-11 мая 2006, позже данные материалы были опубликованы 13.03.2006 в Antiviral Research, 70, 2006, с.А1-А99 (далее [4]);
- статья JEREMY L.CLARK et al.: “Design, synthesis, and antiviral activity of 2'-deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a potent inhibitor of hepatitis C virus replication”, J.Med.Chem., 2005, vol.48, p.5504-5508 (далее [5]);
- статья «Application of the Phosphoramidate ProTide Approach to 4'-Azidouridine Confers Sub-micromolar Potency versus Hepatitis C Virus on an Inactive Nucleoside», J.Med.Chem., 2007, 50, p.1840-1849, опубликована 17.03.2007 (далее [6]).

По мнению лица, подавшего возражение, технический результат в оспариваемом патенте не определен. Однако отмечено, что на с.10 строки 27-29 описания оспариваемого патента указано, на что направлено оспариваемое изобретение: на новые фосфорамидатные пролекарства на основе нуклеозидных производных, которые подходят для лечения таких вирусных инфекций у млекопитающих, как: вирус Денге, желтая лихорадка, риновирус, лихорадка Западного Нила, и наибольшее внимание обращено на вирус

гепатита С (далее HCV). В возражении также отмечено, что в описании патента (с.10 строки 13-25) указано на низкую эффективность нуклеозидов из-за их слабого поглощения целевыми клетками и тканями, плохой системной абсорбции. При этом введение фосфорамидатной группы к нуклеозидам позволит улучшить их эффективность в части ингибирования репликации HCV. В таблице на с.653-656 оспариваемого патента, как отмечено в возражении, продемонстрирована активность и эффективность заявленных соединений в отношении HCV.

Таким образом, в возражении заключается, что техническим результатом оспариваемого патента является повышение эффективности нуклеозидов как противовирусного средства, особенно против HCV, за счет введения к нуклеозидам пролекарственной фосфорамидатной группы, а также повышения поглощения веществ целевыми клетками и тканями, улучшения системной абсорбции, хотя примеры такого поглощения и системной абсорбции не приведены.

Цитируя формулу изобретения оспариваемого патента, лицо, подавшее возражение, отмечает, что соединение по п.8 является частным вариантом соединения по п.1 формулы изобретения – его S-изомером, где атом фосфора пролекарственной феноксифосфорамидатной части имеет определенную стереоконфигурацию.

В возражении далее отмечено, что соединение по п.1 (соответственно, и по п.8) оспариваемого патента образовано из двух фрагментов: нуклеозидного и пролекарственного феноксифосфорамидатного фрагмента. Для демонстрации этого приведена ретросинтетическая схема соединения по п.1 формулы патента.

В качестве ближайшего аналога оспариваемого патента (прототипа) в возражении рассмотрена заявка [1] (пп.1,5 формулы), где раскрыто противовирусное соединение, представляющее собой пиримидиновое основание, нуклеозид, имеющий аналогичную оспариваемой структурную формулу соединения при следующих значениях радикалов: R1, R2', R6, R3 = H, R4 =

ОН, с учетом статьи [5], в котором, исходя из анализа рентгеновской структуры, по мнению лица, подавшего возражение, можно определить пространственное расположение всех заместителей у пятичленного цикла этого соединения (из заявки [1] при указанных значениях радикалов).

При этом в возражении отмечено также, что соединение из статьи [5] практически идентично соединению из заявки [1], «за исключением замены аминогруппы на кислород в пиримидиновом цикле».

Исходя из этих рассуждений, лицо, подавшее возражение, делает вывод, что для соединения из статьи [5] будет характерно следующее расположение заместителей у пятичленного цикла (пиримидиновый цикл, метил и гидроксиметил находятся над плоскостью пятичленного цикла, а гидроксигруппа и фтор – под плоскостью пятичленного цикла).

То есть, по мнению лица, подавшего возражение, соединение, раскрытое в заявке [1], эквивалентно соединению из статьи [5], известного под химическим наименованием 2'-деокси-2'-фтор-2'-метилуридин, для которого в статье [5] показана противовирусная активность, как и в оспариваемом патенте, в том числе против:

- гепатита С (лицо, подавшее возражение, в данном случае ссылается на пп.31-35, 39-40 формулы по заявке [1]),
- риновируса (пп.46-55 формулы по заявке [1]),
- вируса Денге (пп.91-100 формулы по заявке [1]),
- лихорадки Западного Нила (пп.76-85 формулы [1]),
- желтой лихорадки (пп.61-70 формулы по заявке [1]).

В заявке [1] (п.1 формулы), как отмечено в возражении, также указано на возможность представления нуклеозидных соединений в виде пролекарств, но конкретные пролекарства не раскрыты.

В качестве отличительного признака соединения по оспариваемому патенту от соединения по заявке [1] в возражении указано наличие в этом соединении дополнительного пролекарственного феноксифосфорамидатного фрагмента структурной формулы, в которой используется аминокислота L-

аланин в виде изопропилового эфира, а также фенил в фенокси-остатке при атоме фосфора.

Далее в возражении идет речь об известности этого отличительного признака и его влиянии на реализуемый технический результат.

Так, возражение приводит евразийскую заявку [2], где раскрыто использование феноксифосфорамидатных пролекарств тенофовира (РМРА), структура которого, как отмечено в возражении, включает пролекарственный феноксифосфорамидатный остаток соединения, идентичный феноксифосфорамидатному остатку по оспариваемому патенту. Причем отмечено, что его присоединение используют для улучшения антивирусной активности, улучшения доступности вещества для целевых клеток и тканей, высокой всасываемости.

Также в возражении отмечено, что заявка [2] указывает на возможность выбора более активного стереоизомера – с S-конфигурацией при атоме фосфора (абз.2 с.6, структурная формула б на с.8 [2]), как и в п.8 формулы в оспариваемом патенте.

В статье [3], как отмечено в возражении, раскрыто присоединение арилоксифосфорамидатных пролекарственных фрагментов к нуклеозидам, что позволяет повысить антивирусную активность последних более чем в 1000 раз и улучшить их внутриклеточную доставку (см. статью [3]: Выводы). Причем отмечено, что наибольшее повышение этих эффектов наблюдается при присоединении к нуклеозидам арилоксифосфорамидатного остатка, формула которого идентична фосфорамидатному остатку в оспариваемом патенте (см. рис.4 с.380 статьи [3]). Согласно графику 2 в статье [3], в данном пролекарственном фрагменте важно использование остатков природных (L-)аминокислот, наиболее эффективна из которых для повышения активности нуклеозидов аминокислота аланин.

На основании этого, в возражении сделан вывод, что одним из пролекарственных арилоксифосфорамидатных фрагментов для чрезвычайно



сильного повышения (более чем 1000-кратной) активности нуклеозидов может служить именно такой фрагмент по оспариваемому патенту.

В статье [3] также упомянуто использование такого феноксифосфорамидатного фрагмента для повышения активности препарата тенофовира, причем S-изомер при атоме фосфора имеет большую активность, чем R-изомер (статья [3]: с.378 – раздел Стереохимия фосфата).

В материалах конференции [4] раскрыто использование арилфосфорамидатных фрагментов для повышения более чем в 1000 раз антивирусной активности таких нуклеозидов, как замещенные уридины, в отношении HCV.

В связи с этим, лицо, подавшее возражение, делает вывод, что специалисту очевидна необходимость присоединения пролекарственного арилоксифосфорамидатного фрагмента к нуклеозидам для повышения их антивирусной активности в отношении HCV.

Также, согласно возражению, в статье [6] раскрыто повышение антивирусной активности против HCV для малоактивных нуклеозидов, таких как 4'-азидоуридины, в структурной формуле которых в фуранозном кольце имеются заместители  $-N_3$  и  $-OH$ . Такое повышение активности осуществляется за счет присоединения к ним вышеупомянутого феноксифосфорамидатного фрагмента, идентичного тому, что приведен в оспариваемом патенте.

С учетом этого, в возражении подчеркивается, что в статье [6] получали нуклеозид, модифицированный фосфорамидатной группой, формула которой включает L-аланин в виде изопропилового эфира (статья [6]: рисунок 1, с.1841 левая колонка, таб.1 правая колонка на с.1841), как и в оспариваемом патенте.

Причем это неизменно позволяет повысить антивирусную активность нуклеозидов против HCV более чем в 450 раз (статья [6]: см. Заключение).

Таким образом, в возражении сделан вывод, что специалист на основе перечисленных публикаций мог бы создать изобретение по оспариваемому

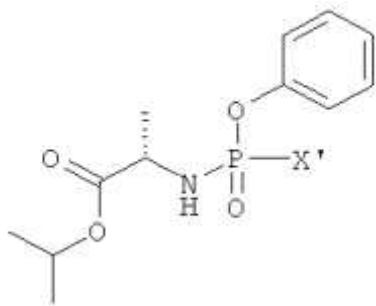
патенту, а именно: усилил бы соединение 2'-деокси-2'-фтор-2'-метилуридин (ближайший аналог из заявки [1]) соответствующим пролекарственным феноксифосфорамидатным остатком для достижения вышеупомянутых аспектов технического результата оспариваемого патента. В связи с этим, лицо, подавшее возражение, считает соединения по пп.1 и 8 формулы оспариваемого патента не соответствующими условию «изобретательского уровня».

В отношении независимых пунктов 2-3, 9-10 формулы по оспариваемому патенту, которые направлены на фармацевтические композиции противовирусных веществ по пп.1 и 8 формулы, в возражении отмечено, что они могут быть приготовлены по известным методикам, в том числе, указанным в самом оспариваемом патенте (с.621-624), т.е. так же не соответствуют условию «изобретательский уровень».

Пункты 4-5, 11-12 формулы изобретения по оспариваемому патенту направлены на способы лечения вирусных заболеваний соединениями по пп. 1 и 8, соответственно. При этом, как отмечено в возражении, осуществление способов не предполагает каких-либо сложных процедур лечения, а включает стандартные режимы введения пациенту веществ по изобретению, индивидуальный подбор дозы (с.625, 626 оспариваемого патента), что, по мнению лица, подавшего возражение, также не позволяет признать их соответствие условию патентоспособности «изобретательский уровень».

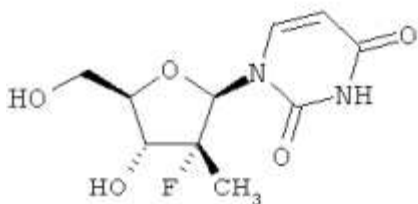
Пункты 6 и 13 формулы изобретения по оспариваемому патенту направлены на способ получения соединений по пп. 1 и 8 формулы изобретения, а пп. 7 и 14 – на продукты, содержащие, соответственно, соединение по п.1 и по п.8, полученные способом синтеза, соответственно, идентичным способом по п.6 и п.13 формулы изобретения. При этом способ получения таких соединений заключается во взаимодействии нуклеозида формулы

4''



с фенилоксифосфорным соединением формулы:

5'



где X – уходящая группа (см.с.629-630 оспариваемого патента).

При этом, ссылаясь на описание оспариваемого патента (с.629-630), в возражении утверждается, что таким способом, с использованием тех же условий реакции, приведенных в оспариваемом патенте, могут прореагировать любой подходящий нуклеозид и фенилоксифосфорное соединение с уходящей группой.

Причем аналогичный способ синтеза раскрыт в статье [6] на примере 4'-азидоуридина в качестве нуклеозида и различных феноксифосфорамидатных групп в качестве пролекарственных (схема 1 в статье [6]). В возражении приведена подробная сравнительная таблица реагентов и условий, используемых для синтеза соединений по оспариваемому патенту и согласно статье [6]. В схеме отличаются лишь исходное и получаемое соединение по двум радикалам в химической структуре, а условия и реагенты для синтеза практически совпадают. В возражении также отмечено, что сам патентообладатель указал на известность из уровня техники процедуры взаимодействия фосфорамидатного соединения и нуклеозида (абз.3 с.631 оспариваемого патента).

Таким образом, лицо, подавшее возражение, просит признать оспариваемый патент в части пунктов 1-14 формулы изобретения по оспариваемому патенту недействительным.

Один экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя, от которого 19.09.2016 поступил отзыв на указанное возражение. В отзыве процитированы следующие документы, которые представлены в приложении к отзыву (копии):

- статья Talal и др. *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2013, 37(4), 473-481 (далее [7]),
- статья Klebl и др., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 2005, 16, 69-90 (далее [8]),
- статья Kaplan, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2006, 3(4), 471-477 (далее [9]),
- статья De Francesco и др., *Nature*, 2005, 436, 953-960 (далее [10]),
- Пресс-релиз Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), «Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендует одобрить использование софосбувира для лечения хронического гепатита С», 22 ноября 2013 г (далее [11]),
- Листовка для потребителей, опубликованная Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США, «Более быстрое и простое лечение Гепатита С», июль 2014 (далее [12]),
- Sovaldi®, «Краткое изложение характеристик продукта». Приложение I. ЕМА (далее [13]),
- статья Klumpp et al., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 7, 3793-3799 (далее [14]),
- статья Furman и др., *Discovery and Development of PSI-6130/RG7128, Antiviral Drugs: From Basic Discovery Through Clinical Trials*, First Ed, 2011, pages 305-315 (далее [15]).

В своем отзыве патентообладатель приводит ряд фактов и документов в отношении неочевидности, экстраординарного вклада настоящей группы изобретений в уровень техники, демонстрируя эффективность софосбувира –

препарата, в котором использовано изобретение по оспариваемому патенту. Отмечается (см. публикации [7]-[10]), что как предыдущие варианты лечения инфекции HCV к 2007 году, так и начиная с 2007 года, были не эффективны, вызывали токсические побочные эффекты, и существовала реальная необходимость в разработке новых средств против HCV, с улучшенной клинической эффективностью и большей переносимостью. Патентообладатель отметил, что в 2007 году в качестве потенциальных агентов против HCV исследовали разнообразные препараты как прямого противовирусного действия, так и вспомогательные агенты (статья [8] таблица 1 с.74, статья [9] таблица 1 с.473).

В отзыве патентообладателя, в частности, отмечено, что на дату приоритета настоящего изобретения шесть нуклеозидных соединений проходили клинические испытания для лечения HCV, как кульминация разработки и тестирования тысяч других соединений для решения поставленной задачи – разработки эффективных и безопасных (хорошо переносимых) соединений против HCV. В отзыве приведены химические структуры шести соединений, наиболее перспективных для этого направления, в том числе – соединения, включающие в качестве нуклеозидного остатка – не уридиновый, а цитидиновый.

Однако отмечено, что клинические испытания по всем этим соединениям были прекращены ввиду либо высокой токсичности соединения, либо неадекватного профиля антивирусной активности *in vivo*.

То есть наиболее перспективные, согласно уровню техники, соединения против HCV оказались непригодными для лечения HCV.

Согласно отзыву патентообладателя, другие нуклеозидные соединения против HCV, в частности, действующие как ингибиторы белка NS5B – адениновые производные также показали либо высокую токсичность, либо неадекватный профиль антивирусной активности, недостаточной активности *in vivo*, в связи с чем, их клинические испытания также были прекращены.

Таким образом, по мнению патентообладателя, на основании данного уровня техники на дату приоритета изобретения было трудно получить соединение, которое на самом деле работает в клинических условиях против HCV.

Кроме того, патентообладатель отметил, что ни одна фармацевтическая компания даже с тех пор, как было получено разрешение на применение софосбувира – препарата, использующего соединение по оспариваемому изобретению, не получила разрешения на применение против HCV какого-либо иного нуклеозида-ингибитора РНК-полимеразы NS5В.

Патентообладатель также отмечает, что многие соединения, которые прошли отбор и находятся на стадии клинических испытаний, не являются фосфорамидатами, как в оспариваемом патенте. В то же время, иные соединения, как раз являющиеся фосфорамидатами, например, такие как GS6620 и ALS-2158, не прошли испытаний из-за недостаточной активности. Это также показывает, насколько трудно и неочевидно получить эффективный препарат против HCV. Патентообладатель приводит также многие отзывы об эффективности софосбувира (Sovaldi), действующим веществом которого является соединение по оспариваемому патенту (публикации [11]-[13]).

В отзыве патентообладателя отмечено, что, действительно, соединение по п.1 включает, согласно его химической формуле, две части: аналог нуклеозида – урацила с сахаром (дезоксирибозы, где позиция 2' содержит две модификации: 2'-метил в положении «вверх» и 2'-фтор в положении «вниз»), и остаток пролекарственной части (фосфорамидата), присоединенный к позиции 5' аналога нуклеозида.

Таким образом, заключает патентообладатель, соединение по настоящему изобретению представляет собой комбинацию конкретного основания, конкретного модифицированного дезоксирибозного кольца и конкретного остатка фосфорамидатного пролекарства. Эта комбинация и обеспечивает получение соединения, имеющего баланс ключевых факторов

успешного препарата против HCV: хорошую активность, низкую токсичность и хорошие фармакокинетические свойства, в частности, фармакокинетический профиль, позволяющий пероральное введение.

Патентообладатель отмечает, что упомянутые эффекты софосбувира, действующим веществом которого является соединение по оспариваемому изобретению, признаны научным и врачебным сообществами (публикации [7]-[13]).

Патентообладатель в отзыве также пояснил, что техническим результатом оспариваемого патента является предоставление нового фосфорамидатного пролекарства на базе производного нуклеозида, подходящего, то есть пригодного для лечения HCV и других подобных вирусных инфекций.

В отзыве также отмечено, что на дату приоритета изобретения действительно была известна возможность введения фосфорамидатной группы в нуклеозид, но использование высокоэффективного фосформатидатного пролекарства, основанного на производном нуклеозида, пригодного для лечения вирусных инфекций, таких как HCV, не было известно и не было очевидно.

Далее патентообладатель в отзыве приводит собственный анализ аргументов, представленных в возражении.

Так, в частности, согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса, при анализе изобретения в отношении его соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень», согласно п.19.5.3.(2) Правил, отмечена необходимость выявления решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками изобретения, с учетом определенной задачи с достижением определенного технического результата.

С учетом этого, патентообладатель отмечает, что заявка [1], предлагаемая в возражении в объеме опубликованной формулы в качестве ближайшего аналога изобретения по пп.1 и 8, раскрывает множество модифицированных фторированных аналогов нуклеозида общей формулы,

где основанием является пурин или пиримидиновое основание с возможностью включения в него множества различных заместителей.

Пункт 5 формулы в заявке [1] раскрывает аналог нуклеозида, имеющий либо цитозин, либо урацил в качестве основания, но, в то же время, вопреки утверждению лица, подавшего возражение, не раскрывает аналог уридина по оспариваемому патенту без пролекарства как таковой.

В отношении статьи [5], отмечает патентообладатель, в возражении отмечено, что аналог уридина согласно оспариваемому патенту практически идентичен аналогу цитидина из статьи [5], за исключением замены аминогруппы на кислород в пиримидиновом кольце, а также имеется эквивалентность стереохимии сахарного (фуранозного) кольца в каждом из этих нуклеозидов (в оспариваемом патенте и в статье [5]).

Однако патентообладатель не согласен, утверждая, что в статье [5] рассмотрены сравнительные данные по эффективности против HCV аналогов нуклеозидов: цитидина и уридина (таблица 2 статье [5], соединения 1 и 9, соответственно). При этом в статье [5] показано, что соединение 9 – аналог уридина выглядит совершенно неактивным и бесперспективным.

Таким образом, заключает патентообладатель, соединение, являющееся аналогом для настоящего изобретения, ясно показано в статье [5] как соединение уридина, не эффективное против HCV, бесперспективное.

Патентообладатель приводит статью [14] (с.3797 правый столбец последний абзац), из которого так же следует, что 2'- $\alpha$ -фтор-нуклеозиды ввиду отсутствия селективности к полимеразе являются бесперспективными для лечения HCV, в связи с чем, у специалиста в данной области техники не было мотивации по использованию аналога уридина (или 2'- $\alpha$ -фтор-нуклеозидов) в качестве исходных соединений для получения, разработки пролекарств с улучшенной эффективностью против вирусов, в частности, против HCV.

Патентообладатель приводит статью [15] для демонстрации исследования ряда пролекарственных групп для нуклеозидов, в том числе,



различных фосфорамидатных пролекарственных групп. Однако на дату приоритета не было намеков или предложений об использовании конкретной фосфорамидатной пролекарственной части, раскрытой в соединениях по оспариваемому патенту. То есть такой выбор не был очевиден.

Патентообладатель отмечает, что в возражении цитирована евразийская заявка [2]. Однако в ней раскрыты соединения, имеющие иную химическую структуру и природу (связь P-CH<sub>2</sub>) – это фосфонамидаты (фосфонатные аналоги нуклеозидов), отличающиеся от фосфорамидатов, согласно оспариваемому патенту, имеющих связь P-O с фрагментом сахара. Кроме того, соединения в заявке [2] предлагаются для лечения ВИЧ-инфекции, но не HCV. В заявке [2] нет указаний на объединение аналога уридина с пролекарственной частью для получения фосфорамидата.

В статье [3], как отмечено в отзыве, так же не раскрыта конкретная фосфорамидатная группа оспариваемого патента.

В материалах конференции [4] упомянуты арилфосфорамидаты в виде класса соединений, однако, феноксифосфорамидаты, согласно оспариваемому патенту, как таковые не приведены.

В статье [6], по мнению патентообладателя, показано, что активность низкоактивного 4'-азидоуридина может быть увеличена за счет использования феноксифосфорамидатного фрагмента, химическая структура которого идентична приведенной в оспариваемом патенте. Однако в статье [6] описаны аналоги иного производного уридина, чем в оспариваемом патенте, а именно – 4'-азидоуридина с широким спектром активности (таблицы 1 и 2 статьи [6]). Однако в дальнейшем эти аналоги не прошли клинические испытания из-за высокой токсичности (статья [15], с.306 правый столбец первый абзац).

Таким образом, заключает патентообладатель, специалист в данной области техники на дату приоритета изобретения столкнулся бы с возможностью огромного выбора при поиске эффективного лекарственного средства против HCV, но не было никаких предложений и намеков, что

именно фосфорамидатная группа, присутствующая в соединениях по настоящему изобретению, является очевидным выбором пролекарственной группы, как в оспариваемом патенте.

Комбинация урацила, 2'-метила и 2'-фтора в фуранозном кольце и конкретной фосфорамидатной группы, осуществленная патентообладателем, привела к созданию соединения с необходимым балансом свойств для эффективного лечения HCV: хорошая активность, низкая токсичность, хорошие фармакокинетические свойства, позволяющие осуществлять пероральное введение, что подтверждается в настоящее время соединением, присутствующим на рынке – софосбувиром. Таким образом, полагает патентообладатель, возражение было составлено ретроспективно, с учетом знаний о сущности настоящего изобретения.

В отношении остальных независимых пунктов формулы оспариваемого патента патентообладатель полагает, что, поскольку соединения по пунктам 1 и 8 удовлетворяют условию «изобретательский уровень», остальные объекты данной группы изобретений, как основанные на использовании данных соединений, так же удовлетворяют этому условию патентоспособности.

Изучив материалы дела и заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия на заседании 20.10.2016 установила следующее.

С учетом даты подачи заявки (26.03.2008) правовая база для оценки соответствия заявленного изобретения условиям патентоспособности включает Кодекс, Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение (утверждены приказом Роспатента от 06.06.2003 г. № 82, зарегистрированы в Минюсте РФ 30 июня 2003 г., рег.№ 4852, опубликованы в «Российской газете» от 08.10.2003 г. № 202 (далее – Правила).

В соответствии с пунктом 1 статьи 1350 Кодекса, изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса, изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники, и изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники.

При этом уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.3 Правил изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в частности, в том случае, когда не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий может включать следующее: определение наиболее близкого аналога, выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков), выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения, и анализ уровня техники с целью установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 4 пункта 19.5.3 Правил условию изобретательского уровня соответствуют, в частности:

- способы получения новых химических соединений с установленной структурой,
- химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное

и исследованное, и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

Изобретению по оспариваемому патенту предоставлена правовая охрана в объеме совокупности признаков, содержащихся в приведенной выше формуле.

На заседании коллегии были представлены дополнительные пояснения со стороны лица, подавшего возражение (от 21.09.2016 г. и от 19.10.2016 г.), в которых сделан акцент на известность входящего в состав софосбувира уридинового нуклеозида (2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридина) – из заявки [1] (пункты 1,5 формулы, при следующих значениях радикалов: R1, R2', R6, R3=H, R4=OH), для лечения HCV (пункты 31-35, 39-40 формулы заявки [1]), риновируса (пункты 46-55 формулы заявки [1]), вируса Денге (пункты 91-100 формулы заявки [1]), желтой лихорадки (пункты 61-70 формулы заявки [1]), лихорадки Западного Нила (пункты 76-85 формулы заявки [1]).

В пояснениях также утверждается, что 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридин, входящий в состав софосбувира, известен из статьи [5], согласно которому этот уридин оказался малоактивным (не демонстрировал микромолярную активность в подавлении HCV), и его нужно использовать в очень высокой концентрации, что обязательно вызовет побочный эффект.

В пояснениях лица, подавшего возражение, отмечено, что из статьи [6] известен подход по созданию фосфорамидатных пролекарственных средств из уридиновых нуклеозидов, которые малоактивны против HCV из-за проблем с фосфорилированием (см. Заключение в статье [6]). Полученные пролекарственные средства уридина, утверждается в пояснениях, обладают суб-микромолярной активностью (таблица 1 статьи [6]) и содержат в пролекарственном остатке эфиры аминокислот и фенокси-группу, причем пролекарственная группа в статье [6] соответствует таковой из оспариваемого патента.

Кроме того, среди всех полученных фосфорамидатных пролекарств уридинового нуклеозида именно уридиновый нуклеозид с пролекарственным остатком, как в оспариваемом патенте, проявляет наибольшую активность против HCV.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, известный из статьи [6] подход по созданию фосфорамидатных пролекарств уридинового нуклеозида позволяет получить из малоактивного в отношении HCV уридинового нуклеозида очень эффективное средство против HCV.

В дополнительных пояснениях лица, подавшего возражение, также отмечено, что евразийская заявка [2] указывает на пользу выбора пролекарственного фосфорамидатного остатка именно по оспариваемому патенту, как наиболее эффективного в отношении распределения активного вещества по клеткам-мишеням (с.9 первый абзац, пример 11 в заявке [2]), а именно – в печени (первый абзац с.15 заявки [2]), чем при использовании других пролекарственных остатков с активным веществом.

Лицо, подавшее возражение, резюмирует, что соединение софосбувир является классическим примером создания изобретения из двух известных частей (уридиновый нуклеозид и пролекарственный остаток) с общим назначением (лечение вирусной инфекции, такой как HCV) для достижения ожидаемого технического результата (более эффективного лечения HCV). Причем для этого используют известный из статьи [6] подход к созданию фосфорамидатных пролекарств для устранения известных недостатков уридинового нуклеозида, раскрытого в заявке [1] и статье [5].

Соответственно, в пояснениях отмечено, что остальные объекты группы изобретений по оспариваемому патенту, как использующие соединение софосбувир, которое, как показано выше, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», также не соответствуют этому условию патентоспособности.

Так, способы получения софосбувира по пунктам 6 и 13 формулы оспариваемого патента используют известные из статьи [6] реагенты и

условия. И сам патентообладатель не отрицает, что использует в своем изобретении известный способ получения соединений (абзац 3 с.631 оспариваемого патента), что более подробно рассмотрено в возражении.

Необходимо отметить, что ряд приведенных патентообладателем источников информации ([7], [11]-[13], [15]) стал общедоступным позже даты приоритета изобретения. Таким образом, данные источники информации не могут быть включены в уровень техники для оспариваемого патента.

Следует отметить, что основой аргументов возражения является ретросинтетическая схема соединения п.1 формулы оспариваемого патента, а именно: соединение по п.1 формулы (как и его S-изомер – соединение по п.8) состоит из двух структурных частей: 1) нуклеозида уридина, включающего пиримидиновое кольцо с определенными заместителями, связанного с фуранозным кольцом с определенными заместителями, 2) феноксифосфорамидатной группы.

В заявке [1], раскрывающей множество модифицированных фторированных аналогов нуклеозида общей формулы Маркуша, отмечено множество значений радикалов этих нуклеозидов, их фармацевтические композиции и их использование для лечения вирусных заболеваний, в том числе, таких как гепатит С и родственных ему заболеваний (пункты 31, 32 формулы заявки [1]).

При этом в качестве ближайшего аналога соединений по пунктам 1 и 8 оспариваемого патента рассмотрено соединение, раскрытое в п.1 и п.5 формулы заявки [1], а именно: (2'R)-2'-дезоксидеокси-2'-фтор-2'-С-метилнуклеозид с пиримидиновым основанием, который при значениях радикалов R1, R2', R6, R3=H и R4=OH представляет собой изомер, а именно – таутомер основания уридина в оспариваемом патенте.

Отличительными признаками оспариваемого соединения по пункту 1 (как и пункту 8) формулы от вышеупомянутого соединения по заявке [1],

позволяющими обеспечить вышеупомянутый технический результат изобретения, является:

-иная таутомерная форма нуклеозидной части оспариваемого соединения,

-присоединение пролекарственного фосфорамидатного остатка к нуклеозидной части соединения.

Отличие таутомерной формы нуклеозидной части заключается в том, что при значении радикала  $R_4=OH$  в нуклеозидном основании по заявке [1] в положении 4 пиримидинового кольца находится группа  $-OH$ , а не  $=O$ , как в соединении по оспариваемому патенту, а в положении 3 атом  $=N-$ , а не группа  $>NH$ , как в оспариваемом патенте (пункты 1 и 8 формулы). Таутомер, раскрытый в оспариваемом патенте, не раскрыт в заявке [1] как специально выделенный и полученный для упомянутого эффективного лечения HCV с достижением упомянутого выше технического результата.

При этом понятие изомерии (Химическая энциклопедия, М., Советская энциклопедия, 1990, т.2, с.187-189), и, соответственно, таутомерии как формы изомерии (Химическая энциклопедия, М., Большая российская энциклопедия, 1995, т.4, с. 990-993), предполагает различие физических и химических свойств изомеров одного и того же соединения, что проявляется различной активностью изомеров одного и того же соединения при их практическом использовании.

Соответственно, данные об эффективности против HCV такой таутомерной формы нуклеозидной части, как в оспариваемом соединении, в заявке [1] так же отсутствуют.

Что же касается присоединения пролекарственного остатка к нуклеозиду, то в евразийской заявке [2] раскрыто присоединение пролекарственной части к нуклеозидному остатку, для обеспечения эффективности лечения ряда вирусных заболеваний, улучшения доступности вещества для целевых клеток и тканей, высокой всасываемости.

Однако, во-первых, заявка [2] касается лечения лишь ретровирусных инфекций, таких как ВИЧ, поражающих клетки иммунной системы и вызванных вирусами семейства *Hepadnaviridae*, в то время как в оспариваемом патенте (с.6 строки 30-45, с.7) речь идет о лечении инфекций, вызванных другим семейством вирусов, обладающих своими особенностями строения и свойств – *Flaviviridae*, включающих три рода вирусов, вызывающих такие заболевания, как гепатит С, лихорадка Денге, японский энцефалит, желтая лихорадка, вирусная диарея крупного рогатого скота, гепатит G и другие.

Во-вторых, в заявке [2], в отличие от соединений оспариваемого патента, используют не фосфорамидатную группу, а фосфоамидатную (пункты 1,4-7,19,20,28 формулы заявки [2]).

Таким образом, заявка [2] решает иную задачу – при лечении иных типов заболеваний, чем оспариваемый патент, и за счет иного средства – иной химической структуры присоединяемого пролекарственного остатка.

Что касается статьи [3], где раскрыто присоединение арилоксифосфорамидатного пролекарственного фрагмента к нуклеозиду для повышения его противовирусной активности более чем в 1000 раз, улучшения внутриклеточной доставки (см. статью [3]: Выводы), то формула этого арилоксифосфорамидатного фрагмента идентична фосфорамидатному остатку в оспариваемом патенте (см. рисунок 4 с.380 статьи [3]).

Однако, во-первых, в статье [3] снова идет речь о лечении, направленном лишь против ВИЧ, относящегося к другому семейству вирусов, с иными свойствами, чем в изобретениях по оспариваемому патенту, то есть о решении иной задачи, ином техническом результате.

Во-вторых, в статье [3] такое повышение активности показано лишь для некоторых нуклеозидов, структурно отличных от нуклеозидного остатка по оспариваемому патенту (см. разделы: Стереохимия фосфата, Выводы в статье [3]). Соответственно, это не означает, что повышение активности характерно для присоединения идентичной фосфорамидатной группы к



любому малоактивному нуклеозиду при лечении инфекций, вызванных иными семействами вирусов.

В-третьих, нет оснований считать, что раскрытое в статье [3] использование в пролекарственном фосфорамидатном фрагменте остатков природных (L-) аминокислот, с наиболее эффективной при лечении ВИЧ аминокислотой аланин, будет так же проявляться повышением активности и против другой вирусной инфекции – HCV при присоединении к остатку конкретного нуклеозида (уридина) по пунктам 1 и 8 оспариваемого патента.

Также нет оснований считать, что S-изомер при атоме фосфора фосфорамидатного остатка будет придавать большую активность, чем R-изомер (статья [3]: с.378 – раздел Стереохимия фосфата), при использовании присоединения фосфорамидата непосредственно в конкретных соединениях по оспариваемому патенту для лечения уже другой вирусной инфекции – HCV.

В упомянутом разделе «Стереохимия фосфата» статьи [3] неоднозначно показано, что в одних исследованиях различные изомеры демонстрировали повышенную активность, а в других, напротив, оказывались менее активными, причем для S-изомера в разделе «Стереохимия фосфата» лишь указано на перспективу возможности дальнейших исследований в плане клинического использования (цитата из раздела «Стереохимия фосфата» статьи [3]: «...недавнее раскрытие крупномасштабного синтеза и очистки активного изомера открывает путь для клинической оценки одного изомера фосфорамидаттриэфира»; цитата из раздела Выводы: «Поскольку данные в естественных условиях начинают появляться на арилоксифосфорамидаты... с клинической оценкой, в ближайшие несколько лет будет подтверждено, действительно ли они будут играть свою роль в будущем развитии лекарств в борьбе против вирусов и не только»).

Таким образом, использование статьи [3] при анализе «изобретательского уровня» оспариваемого патента, по существу,

представляет собой противопоставление «частного» – присоединение фосфорамидатной группы к ряду конкретных нуклеозидов для повышения их активности против ВИЧ-инфекций – другому «частному»: конкретным соединениям оспариваемого патента, направленным на эффективное лечение гепатита С. Для специалиста в данной области техники нет оснований считать такое присоединение очевидным.

В материалах конференции [4] раскрыто использование арилфосфорамидатных фрагментов для повышения более чем в 1000 раз антивирусной активности таких нуклеозидов, как замещенные уридины, в отношении гепатита С.

Однако, во-первых, в публикации [4] анализировали другие замещенные уридины – 4'-азидоуридины, в отличие от оспариваемого патента, где речь идет о конкретном стереоизомере 2'-деокси-2'-фтор-2'-метилуридина.

Во-вторых, в публикации [4] нет данных, чтобы идентифицировать присоединяемый к нуклеозиду арилфосфорамидатный остаток как идентичный тому, что приведен в оспариваемом патенте.

В-третьих, повышение активности в результате присоединения к нуклеозиду такого остатка продемонстрировано лишь для ряда конкретных нуклеозидов. Все это не дает оснований считать очевидным, что соединение такого фосфорамидатного остатка и другого конкретного нуклеозида, как в оспариваемом патенте, приведет к повышению его активности.

Таким образом, противопоставление материалов [4] оспариваемому патенту также представляет собой противопоставление «частного частному». В связи с этим, нельзя признать очевидность для специалиста упомянутого присоединения для достижения технического результата изобретения.

Статья [6] раскрывает аналогичную материалам [4] информацию о повышении антивирусной активности при HCV для ряда малоактивных нуклеозидов, таких как 4'-азидоуридины, в структурной формуле которых в фуранозном кольце имеются заместители  $-N_3$  и  $-OH$ , в отличие от

оспариваемого патента, где заместители в фуранозном кольце иные, соответственно:  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{OH}$  и  $-\text{F}$  в определенной ориентации относительно фуранозного кольца.

При этом в статье [6] (реферат) говорится, что «были подготовлены двадцать два фосфорамидата, в том числе вариации арила, сложных эфиров и частей аминокислот», но только «ряд соединений показал субмикромольное ингибирование HCV в клеточной культуре без заметной цитотоксичности».

Таким образом, в статье [6] фигурируют производные уридина, структурно отличные от нуклеозида в оспариваемом патенте – 4'-азидоуридины, против HCV, и не для всех из них, а лишь для ряда частных соединений показано повышение противовирусной активности при присоединении фосфорамидатного пролекарственного остатка.

Таким образом, и статья [6] в возражении противопоставлена как «частное частному», не раскрывая универсальной, принципиальной возможности улучшения активности против HCV и доставки химически различных нуклеозидных частей при присоединении к ним конкретной пролекарственной фосфорамидатной части.

Следует особо остановиться на статье [5], где раскрыты синтез, структура и противовирусная активность такого нуклеозида, как 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-С-метилцитидин, в отношении HCV. В статье [5] раскрыто получение из этого нуклеозида другого, а именно: 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-С-метилуридина (статья [5]: с.5506 левая колонка, схема 3а, обозначено как «соединение 9»).

При этом соединение 9, как и нуклеозидная часть соединения по пп. 1 и 8 оспариваемого патента, в положениях пиримидинового кольца имеет:

-в 3-м положении  $>\text{NH}$ ,

-в 4-м положении  $=\text{O}$ .

Что касается конкретной стереохимии заместителей в структурных формулах соединений, то в статье [5] (с.5506) приведен рентгенструктурный анализ исходного нуклеозида – 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-С-метилцитидина с

конкретным стереохимическим положением заместителей, из которого в статье [5] затем получают соединение 9.

При этом отсутствуют данные, что в получаемом соединении 9 сохранится такая же стереохимия заместителей, что и в исходном нуклеозиде (–F, –ОН под фуранозным кольцом, как в оспариваемом патенте). Без учета стереохимии заместителей общая химическая формула соединения 9 и нуклеозидной части соединения по пунктам 1 и 8 формулы оспариваемого патента одинаковы.

Причем в статье [5], как и в оспариваемом патенте, идет речь об анализе активности этих соединений против HCV.

Так, в статье [5] показана высокая активность против HCV 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-С-метилцитидина и ряда других отдельных нуклеозидов.

Однако в отношении такого нуклеозида, как 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-С-метилуридина – «соединения 9», то есть нуклеозидной части, аналогичной соединению по оспариваемому патенту, в статье [5] показано (с.5506: таблица 2, правая колонка абзац 1) либо полное отсутствие активности этого соединения против гепатита С, либо цитотоксичность в любом анализе.

В то же время, техническим результатом, на которое направлено соединение по оспариваемому патенту, является эффективное лечение таких инфекций, как HCV, и хорошая переносимость лечения, т.е. низкая токсичность. В связи с этим, на основании статьи [5] невозможно считать данный нуклеозид (соединение 9) сколько-нибудь пригодным или перспективным в плане его дальнейших разработок как препарата с активностью против HCV.

С учетом статьи [5], соединение 9 непригодно для лечения гепатита С, поскольку значение термина «лечение» (синоним – терапия) представляет собой «общее название различного рода мероприятий, направленных на восстановление здоровья» (Энциклопедический словарь медицинских терминов, М., Медицина, 2001, с. 432 левая колонка), что исключено при упомянутой в статье [5] цитотоксичности соединения 9.

В связи с этим, статья [5] раскрывает соединение 9 – аналог нуклеозидной части соединений по пп. 1 и 8 оспариваемого патента – как полностью не пригодное для лечения HCV ввиду отсутствия его приемлемой для лечения противовирусной активности.

С учетом этого, на дату приоритета изобретения не очевидно было бы считать такое нуклеозидное соединение, полностью неактивное в отношении HCV, перспективным в плане присоединения пролекарственной фосфорамидатной группы для повышения эффективности против HCV, тем более при наличии и известности иных более активных нуклеозидных соединений – аналогов цитидина, аденина, в отношении которых велись исследования по их эффективности для лечения HCV (см. публикации [4]-[6], статья [9] с.473 таблица 1, статья [10] с.958-959 таблица 1).

Резюмируя изложенное, коллегия пришла к выводу, что соединения, раскрытые в источниках информации, цитированных в возражении:

- либо не подтверждают противовирусную активность в отношении HCV и родственных ему вирусов (семейство Flaviviridae), касаясь лечения иных вирусных инфекций,

- либо имеют иную химическую структуру, являясь производными иных нуклеозидов, которые исследовались в отношении эффективности против HCV,

- либо имеют иные конкретные заместители, с иным пространственным расположением относительно фуранозного кольца.

При этом, хотя из проанализированного уровня техники следует известность перспективы присоединения арилоксифосфорамидатных пролекарственных остатков к различным малоактивным нуклеозидам для повышения их противовирусной активности, в том числе, против HCV, однако, такая активность подтверждена лишь для конкретных нуклеозидов, структурно отличных от нуклеозидов соединения по оспариваемому патенту.

В то же время, раскрытый в статье [5] нуклеозид (соединение 9), идентичный по общей химической структуре нуклеозиду, используемому в

соединениях по оспариваемому патенту, показан как полностью неактивный в отношении гепатита С. Это не могло бы мотивировать специалиста для присоединения к такому неактивному нуклеозиду пролекарственной группы с целью повышения его противовирусной активности, поскольку эта активность отсутствовала как таковая, и, кроме того, на тот момент были известны (из той же статьи [5]) другие более активные нуклеозиды.

Дополнительно следует отметить, что если бы такое присоединение фосфорамидатной группы к мало- или неактивным нуклеозидам было очевидным на дату приоритета изобретения и являлось бы универсальным средством повышения клинической эффективности противовирусных средств на базе широкого ряда различных известных нуклеозидов, в мире в настоящий момент имелось бы множество эффективных соединений против гепатита С и родственных ему инфекций. Однако это не так, и высокая эффективность и безопасность в настоящий момент продемонстрированы лишь для софосбувира, включающего соединение по оспариваемому изобретению.

Таким образом, соединения по пунктам 1 и 8 формулы оспариваемого патента представляют собой комбинацию конкретного основания, конкретного модифицированного дезоксирибозного кольца и конкретного остатка пролекарства. С учетом приведенных в возражении ссылок на публикации [1]-[6], эти соединения не могут быть расценены как техническое решение, созданное путем объединения известных частей для достижения технического результата оспариваемого патента, а именно: эффективного и безопасного лечения инфекции, вызванной HCV и другими вирусами его семейства.

Следовательно, эти объекты соответствуют условию «изобретательский уровень».

В отношении остальных объектов изобретения, охарактеризованных в независимых пунктах 2,3,4,5,6,7 и 9,10,11,12,13,14 формулы оспариваемого патента, необходимо отметить следующее.

Антивирусная композиция охарактеризована в независимом п.2 как содержащая соединение или его стереоизомер по п.1, которые, как следует из изложенного выше, не были известны на дату приоритета изобретения и имеют изобретательский уровень. В связи с этим, такая композиция также соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Охарактеризованная в независимом п.3 композиция для лечения вируса гепатита С содержит, в частности, эффективное количество соединения или его стереоизомера по п.1. Наличие в составе данной композиции такого не известного на дату приоритета и имеющего изобретательский уровень соединения позволяет сделать вывод о соответствии такой композиции условию «изобретательского уровня».

Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, согласно независимому п.4, включает введение субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1, которые, как следует из изложенного выше, не были известны на дату приоритета и соответствуют условию «изобретательского уровня». Таким образом, и способ с использованием такого соединения или его стереоизомера соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, согласно независимому п.5, включает введение субъекту эффективного количества не известного на дату приоритета и имеющего изобретательский уровень соединения или его стереоизомера по п.1. С учетом изложенного, способ, охарактеризованный в п.5, с использованием такого соединения, также соответствует условию «изобретательский уровень».

В независимом п.6 охарактеризован способ получения соединения или его стереоизомера по п.1, включающий взаимодействие известного конкретного нуклеозидного аналога 5' и известной фосфорамидатной части 4'' с уходящей группой X'. При этом п. 6 характеризует синтез специально получаемого соединения по п.1, не известного на дату приоритета и не

очевидного для специалиста из уровня техники в плане высокой активности против HCV и родственных вирусов. Хотя лицо, подавшее возражение, утверждает, что способ получения известен из статьи [6], однако, в данной статье раскрыто получение конкретного пролекарства – иного, чем в оспариваемом патенте, нуклеозида, а именно: пролекарства 4'-азодоуридина. Несмотря на аналогичность схемы синтеза соединений по оспариваемому патенту и соединений, известных из статьи [6], а именно: аналогичность условий синтеза и реагентов, - получаемые соединения являются различными. Причем конкретное соединение по п.1 формулы оспариваемого патента является специально полученным и исследованным на предмет высокой эффективности в отношении HCV. Таким образом, в данном случае со стороны лица, подавшего возражение, в отношении статьи [6] имеет место противопоставление «частного частному», что позволяет считать способ получения по независимому п.6 формулы оспариваемого патента соответствующим условию «изобретательского уровня».

Продукт, согласно независимому п.7 формулы, содержит соединение или его стереоизомер по п.1, которые не были известны на дату приоритета и имеют изобретательский уровень. В связи с этим, содержащий такое соединение или его стереоизомер продукт так же соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В независимом п.9 охарактеризована противовирусная композиция, содержащая, в частности, соединение по п.8, которое, как следует из изложенного выше, является не известным на дату приоритета изобретения и имеет изобретательский уровень. В связи с этим, содержащая его композиция также соответствует условию «изобретательского уровня».

Композиция для лечения вируса гепатита С, согласно независимому п.10, содержащая не известное на дату приоритета и имеющее изобретательский уровень соединение по п.8, также соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».



Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, охарактеризованный в независимом п.11, включает введение субъекту соединения по п.8, не известного на дату приоритета и имеющего изобретательский уровень, в связи с чем, этот способ соответствует условию «изобретательского уровня».

Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, согласно независимому п.12, включает введение соединения по п.8, не известного на дату приоритета и имеющего изобретательский уровень, следовательно, такой способ соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Способ получения соединения по п.8, охарактеризованный в независимом п.13, включает взаимодействие известного конкретного нуклеозидного аналога 5' и известной фосфорамидатной части 4'' с уходящей группой X'. Данный пункт характеризует синтез специально получаемого соединения по п.8, которое не известно на дату приоритета и не очевидно для специалиста из уровня техники в плане высокой активности против HCV и родственных вирусов. В отношении указания лицом, подавшим возражение, статьи [6] как раскрывающей такой способ получения, следует отметить, что в данной статье раскрыто получение конкретного пролекарства иного нуклеозида, чем в оспариваемом патенте, а именно: 4'-азодоуридина. Несмотря на аналогичность условий и реагентов для синтеза соединений по оспариваемому патенту и соединений, известных из статьи [6], получаемые соединения являются различными, и конкретное соединение по п.8 формулы оспариваемого патента является специально полученным и исследованным на предмет высокой эффективности в отношении HCV. Таким образом, способ получения по независимому п.6 формулы оспариваемого патента соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Охарактеризованный в независимом п.14 продукт содержит соединение по п.8, специально полученное для эффективного лечения гепатита С, не известное на дату приоритета и имеющее изобретательский уровень. В связи

с этим, такой продукт соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Особое мнение и жалоба от лица, подавшего возражение, поступили, соответственно, 11.11.2016 и 18.11.2016 и содержат ряд доводов, в которых идет речь о том, что на заседании коллегии 20.10.2016 при вынесении решения не были учтены следующие обстоятельства:

1) соединения по оспариваемому патенту являются составными (т.е. составные фрагменты фактически являются признаками изобретения по оспариваемому патенту);

2) известность для подавления гепатита С в уровне техники всех составных фрагментов (признаки изобретения по оспариваемому патенту), образующих соединения по оспариваемому патенту, и, соответственно, известность способа получения этих соединений;

3) известность достижения технического результата при реализации изобретений по оспариваемому патенту при объединении составных фрагментов, образующих соединения по оспариваемому патенту.

Однако, как следует из вышеприведенного анализа материалов дела, данный анализ как раз и проводился на основании ретросинтетической схемы соединения по оспариваемому патенту, т.е. с анализом его составных фрагментов – известной нуклеозидной части и известной пролекарственной фосфорамидатной части, с учетом анализа их влияния на вирус гепатита С, с учетом всех приведенных в возражении ссылок на публикации, анализом сходства и различий известных из публикаций соединений и соединений по оспариваемому патенту, с анализом достижения технического результата изобретения по оспариваемому патенту, анализом способов получения оспариваемых соединений, а также продуктов и композиций, имеющих в своем составе эти соединения, и способов лечения с помощью данных соединений гепатита С и других заболеваний, вызванных вирусами того же семейства.

При этом следует отметить, что приведенные в Особом мнении и Жалобе доводы заявителя повторяют доводы, приведенные в возражении, в отношении источников информации [5], [2], [6], которые были рассмотрены выше.

Дополнительно, в отношении статьи [6], раскрывающей способ получения нуклеозида, модифицированного фосфорамидатной группой, для повышения эффективности такого нуклеозида против гепатита С, следует еще раз подчеркнуть, что статья [6] раскрывает способ получения с использованием иного нуклеозида – 4'-азидоуридина, в отличие от соединения по оспариваемому патенту, где используется 2'-деокси-2'-фтор-2'-метилуридин. Таким образом, несмотря на аналогичность схемы получения фосфорамидатного пролекарства для этих нуклеозидов, в оспариваемом патенте и в статье [6] речь идет о двух различных конкретных химических соединениях. В связи с этим, противопоставление статьи [6] в отношении известности способа получения соединений по оспариваемому патенту, как противопоставление «частного частному», не может порочить «изобретательский уровень» ни самого соединения по п.1 и п.8 оспариваемого патента, ни способа их получения.

Доводы лица, подавшего возражение, в отношении известности подхода по созданию более активных против гепатита С нуклеозидных пролекарств путем присоединения фосфорамидатной группы также нет оснований считать обоснованными, поскольку, как следует из приведенного выше анализа источников информации, такой подход не является универсальным, т.е. подходящим для любых мало- или неактивных против гепатита С нуклеозидов. Так, согласно статье [6], а также материалов конференции [4], лишь в ряде отдельных случаев присоединение конкретной фосфорамидатной части к конкретному нуклеозиду приводило к повышению его активности против гепатита С, причем конкретным нуклеозидом являлся 4'-азидоуридин, т.е. иной нуклеозид, чем используемый в соединениях по оспариваемому патенту.

Таким образом, все доводы, приведенные в возражении, Особом мнении и Жалобе, были рассмотрены и учтены коллегией при вынесении решения. В связи с этим, с точки зрения нарушения процедуры рассмотрения доводов в полном объеме, таковых нарушений не было. Что же касается просьбы лица, подавшего возражение, о новом рассмотрении материалов заявки в ином составе коллегии с участием представителя Роспатента, то состав коллегии является утвержденным, а рассмотрение возражения проходило в строгом соответствии с требованиями, предъявляемыми действующими нормативно-правовыми актами к проведению заседания коллегии.

Резюмируя вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения:

**отказать в удовлетворении возражения, поступившего 04.03.2016, патент Российской Федерации на изобретение № 2478104 оставить в силе.**