

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам рассмотрения
 возражения **заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 01 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 321-ФЗ, в редакции Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты Российской Федерации» (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, регистрационный № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение ООО «МОСОБЛМЕДИЦИНА» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 19.09.2018, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2616976, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2616976 на группу изобретений «Кристаллическая β -модификация 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диола, способ ее получения и фармацевтическая композиция на ее основе» (далее – оспариваемый патент) выдан по заявке № 2016113305/04 с приоритетом от 07.04.2016, на имя Михайлова Олега Ростиславовича.

В настоящее время, согласно договору № РД0253655 от 29.05.2018 (см. Бюл. № 16) об отчуждении исключительного права, патентообладателем является ООО «Натива» (далее – патентообладатель).

Оспариваемый патент действует со следующей формулой:

«1. Кристаллическая β -модификация 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона, характеризующаяся следующим набором межплоскостных расстояний (d , Å) и соответствующих им интенсивностей ($I_{\text{отн.}}$, %): 12,358 - 8,39%; 11,893 - 29,79%; 11,551 - 100,00%; 8,606 - 8,39%; 7,641 - 4,62%; 7,024 - 8,05%; 5,927 - 8,05%; 5,811 - 19,86%; 5,262 - 28,42%; 5,117 - 9,42%; 4,850 - 5,99%; 4,595 - 5,99%; 4,215 - 10,45%; 4,011 - 6,68%; 3,948 - 11,47%; 3,877 - 51,88%; 3,843 - 39,73%; 3,698 - 16,44%; 3,426 - 6,51%; 3,316 - 4,97%; 3,201 - 5,14%; 3,103 - 4,45%; 3,025 - 3,42%; 2,989 - 2,91%; 2,905 - 9,93%; 2,846 - 5,99%; 2,826 - 5,65%; 2,702 - 10,27%; 2,640 - 7,88%; 2,555 - 10,27%; 2,478 - 7,19%; 2,339 - 6,51%; 2,647 - 23,12%; 2,282 - 11,82%; 2,243 - 9,93%; 2,168 - 5,82%; 2,107 - 9,08%; 2,081 - 7,36%; 2,066 - 10,96%; 2,027 - 9,76%; 1,943 - 5,65%; 1,912 - 24,83%; 1,795 - 4,45%; 1,719 - 4,62%; 1,694 - 5,72%; 1,659 - 7,19%; 1,634 - 3,94%, и кривой ДСК с двумя тепловыми эффектами: экзотермическим эффектом при температуре $(174,9 \pm 0,5)^\circ\text{C}$ и эндотермическим эффектом при температуре $(267,7 \pm 0,5)^\circ\text{C}$.

2. Способ получения кристаллической β -модификации 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона по п. 1, характеризующийся тем, что раствор 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона в смешанном водно-органическом растворителе в соотношении 10:1-10:3 при $25-80^\circ\text{C}$ замораживают при скорости охлаждения не ниже 60 град/мин и подвергают сублимационной сушке.

3. Способ по п. 2, характеризующийся тем, что сублимационную сушку замороженного раствора леналидомида проводят при температурах: на конденсаторе $(-43 \dots -75)^\circ\text{C}$; на продукте $(-196 \dots +50)^\circ\text{C}$, и остаточном давлении в камере $(9-3) \times 10^{-2}$ Торр в течение 22-26 ч.

4. Применение кристаллической β -модификации 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона по п. 1 в качестве активного агента, обладающего иммуномодулирующими, антиангиогенными

свойствами, для приготовления фармацевтической композиции для лечения множественной миеломы».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Гражданского кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих источников информации:

- патент РФ № 2177944, дата публикации 10.01.2002 (далее – [1]);
- международная заявка WO2012/127493, дата публикации 27.09.2012 (далее – [2]);
- международная заявка WO2011/050590, дата публикации 05.05.2011 (далее – [3]);
- евразийский патент EA 009922, дата публикации 28.04.2008 (далее – [4]);
- международной заявки WO2011/111053 A1, дата публикации 15.09.2011 (далее – [5]);
- международная заявка WO2010/061209 A1, дата публикации 03.06.2010 (далее – [6]);
- международная заявка WO2011/034504 A1, дата публикации 24.03.2011 (далее – [7]);
- международная заявка WO2010/129636 A1, дата публикации 11.11.2010 (далее – [8]);
- учебник Гаврилов А.С. «Фармацевтическая технология», Москва, ГЕОТАР-Медиа, 2010, стр.129-139 (далее – [9]);
- заявка на патент США US2012/0046315, дата публикации 23.02.2012 (далее – [10]);
- международная заявка WO2009/114601 A1, дата публикации 17.09.2009 г. (далее – [11]);
- патент РФ № 2567535, дата публикации 10.11.2015 (далее – [12]);
- статья Смирнова И.Г., Гильдеева Г.Н., Чистяков В.В. «Анализ кристаллической пространственной структуры лекарственных веществ»,

Вестник Московского Университета, Сер.2. Химия, 2012, т.53, №4, с. 234-240
(далее – [13]);

Суть представленных в возражении доводов сводится к следующему.

В возражении отмечено, что соединение 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2Н-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-дион являющееся исходным соединением для получения любых его кристаллических модификаций имеет Международное непатентованное наименование леналидамид (далее - леналидамид) и известно из патента [1].

Лицо, подавшее возражение отмечает, что из уровня техники известны многочисленные кристаллические модификации леналидамида. Кристаллические модификации А, В, С, D, E, F, G и Н раскрыты в евразийском патенте [4]. При этом, модификация А, известная из евразийского патента [4] в оспариваемом патенте используется в качестве исходного соединения для получения β модификации леналидомида и является продуктом для сравнения. По мнению лица, подавшего возражение, в евразийском патенте [4] сделан вывод о том, что форма А является нестабильной и в различных растворителях, в том числе в водных, легко превращается в форму В, С и Е в отличие от формы В, которая является предпочтительной для использования в качестве активного фармацевтического ингредиента.

Также, в возражении отмечается, что из международной заявки [2] известна, обладающая высокой стабильностью, Н1 модификация леналидамида в свободной форме и в форме сольвата. Из международной заявки [3] известны три кристаллические модификации леналидамида – полиморфы I, II и III, обладающие высокой стабильностью. Также в [3] приведены данные, подтверждающие более высокую стабильность полиморфа I по сравнению с формой А леналидамида, известной из евразийского патента [4].

Кроме того, лицо, подавшее возражение, отмечает, что из международной заявки [5] известна кристаллическая Форма I леналидомида, которая

превосходит модификацию В, известную из евразийской заявки [4] по скорости растворимости.

Также лицо, подавшее возражение, отмечает, что из международной заявки [6] известна новая кристаллическая модификация леналидамида, которая имеет более высокую растворимость в водных растворах и более высокую стабильность по сравнению с модификацией В, известной из евразийской заявки [4].

Помимо этого, в возражении, указывается на известность кристаллической Формы I леналидомида, раскрытой в международных заявках [7] и [8], также обладающей превосходными свойствами и высокой стабильностью.

В возражении сделан вывод о том, что оспариваемая группа изобретений не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень». При этом, по мнению лица, подавшего возражение, кристаллическая форма по оспариваемому патенту является селективным изобретением по отношению к известному уровню техники, поскольку не демонстрирует наличия каких-либо новых в качественном или количественном отношении свойств у новой кристаллической β модификации леналидамида. Далее, лицо, подавшее возражение, отмечает, что в описании к оспариваемому патенту имеются данные («легкие и пушистые порошки»), с очевидностью свидетельствующие о том, что кристаллическая β модификация леналидомида существенно хуже по скорости растворения известной кристаллической Формы I леналидомида. В подтверждение данного довода, лицо, подавшее возражение, приводит учебник [9].

Кроме того, в возражении отмечается, что техническим результатом группы изобретений по оспариваемому патенту является «...новая, не известная ранее, кристаллическая β модификация» леналидамида, которая отличается «повышенной биологической активностью в составе фармацевтической композиции по сравнению с действием известной кристаллической модификации леналидамида (Форма А), которую использовали в качестве исходного вещества». При этом, по мнению лица, подавшего возражение,

специалисту в данной области техники известно, что биологическая активность соединения определяется исключительно его структурой, составом и взаимным расположением атомов и химических групп, которые совпадают для всех кристаллических модификаций одного и того же соединения. При этом, в возражении подчеркнуто, что упомянутый выше технический результат достигнут ранее, в решениях [2]-[8] и [11].

Таким образом, лицо, подавшее возражение делает вывод о том, что применение леналидамида и различных его модификаций для лечения множественной миеломы по п.4 формулы оспариваемого патента также известно из уровня техники [2]-[8] и [11] и с очевидностью ожидаемо для любой новой кристаллической модификации леналидомида, в том числе раскрытой в п.1 формулы оспариваемого патента.

Относительно способа получения кристаллической β модификации леналидамида, описанного в независимом п.2 формулы оспариваемого патента и зависимом от него п.3 лицо, подавшее возражение обращает внимание, что при условии известности большого количества различных кристаллических модификаций леналидомида, путем подбора условий и приемов перекристаллизации из известных ранее, осуществление изобретения по п.п.2-3 совершенно очевидно. При этом, технический результат для способа по п.п.2-3 не определен. Лицо, подавшее возражение обращает внимание на решение, раскрытое в заявке [10], по отношению к которому выявляет отличительные признаки, которые, по его мнению, известны из решения [3] (соотношения растворителей), из решений [8] и [11] (температура) и из решения [12] (замораживание и сублимационная сушка).

Второй экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя.

На дату рассмотрения возражения отзыв от патентообладателя представлен не был.

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

С учетом даты подачи заявки (07.04.2016), по которой выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по упомянутому патенту включает Кодекс, Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденного приказом Министерства образования и науки РФ от 29 октября 2008 № 327, зарегистрированного в Минюсте РФ 20 февраля 2009, рег. № 13413 (далее – Регламент ИЗ).

Согласно п.1 статьи 1350 Кодекса изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно п.2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники.

Уровень техники для изобретения включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно подпункту 1 пункта 24.5.3. Регламента изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и/или общих знаний специалиста.

Согласно подпункту 3 пункта 24.5.3. Регламента не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности, на выполнении известного средства или его части из известного материала для достижения технического результата, обусловленного известными свойствами этого материала.

Не могут быть признаны соответствующими изобретательскому уровню также изобретения, основанные на изменении количественного признака (признаков), представлении таких признаков во взаимосвязи, либо изменении ее вида, если известен факт влияния каждого из них на технический результат и новые значения этих признаков или их взаимосвязь могли быть получены исходя из известных зависимостей, закономерностей.

Согласно подпункту 3 пункта 24.5.3. Регламента проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 10.7.4.2 Регламента;

выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков); при наличии признаков, характеризующих иное решение, не считающееся изобретением, эти признаки не принимаются во внимание как не относящиеся к заявленному изобретению;

выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения;

анализ уровня техники с целью подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 6 пункта 24.5.3. Регламента известность влияния отличительных признаков заявленного изобретения на технический результат может быть подтверждена как одним, так и несколькими источниками информации.

Согласно пункту 10.7.4.2. Регламента в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения.

Согласно подпункту 4 пункта 24.5.3. Регламента условию изобретательского уровня соответствуют, в частности, 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).

Группе изобретений по оспариваемому патенту представлена охрана в объеме признаков, содержащихся в приведенной выше формуле.

Анализ доводов возражения, касающихся несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» с учетом материалов заявки показал следующее.

В возражении сделан вывод о том, что оспариваемая группа изобретений не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень». При этом, лицо, подавшее возражение, ошибочно относит изобретение по независимому п.1 формулы к «селективному». Действительно, в возражении обоснование несоответствия условию патентоспособности изобретательский уровень основано на сравнении объекта по независимому п.1 формулы с другими конкретными известными средствами (не с соединением, которое является частью группы известных химических соединений, описываемых общей структурной формулой, что требуется при установлении того, является ли заявленное решение селективным), т.е. доводы возражения по существу приведены исходя из того, что независимый п.1 формулы не соответствует условию патентоспособности изобретательский уровень, так как явным образом следует из уровня техники ввиду известности других конкретных химических соединений (средств) того же назначения.

Соединение 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-дион (леналидомид) известно из патента [1] (с.20, пункт 4 формулы изобретения). При этом в патенте [1] леналидамид представлен без ограничения его какими-либо специфическими кристаллическими или аморфными формами.

Из решений, раскрытых в документах [4]-[9] известны различные кристаллические модификации леналидомида как в свободной форме, так и в форме сольватов.

Наиболее близким по технической сущности является решение, раскрытое в патенте [4], из которого известны 8 различных кристаллических модификаций леналидомида, а именно кристаллические модификации А, В, С, D, Е, F, G и H.

При этом, модификация А, известная из патента [4] (с.4, параграф 5.2.1, таблицы) в оспариваемом патенте используется в качестве исходного соединения для получения β модификации леналидомида и является продуктом для сравнения (см. пример 4 оспариваемого патента).

Технический результат в описании к оспариваемому патенту в явном виде не указан, однако раскрыто, что целью изобретения является получение «новой, не известной ранее, кристаллической β -модификации 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона (леналидомида), разработка способа ее получения и применение ее в фармацевтической композиции в качестве представителя нового класса иммуномодуляторов, обладающего как иммуномодулирующими, так и антиангиогенными свойствами для лечения множественной миеломы».

В описании оспариваемого патента приведен пример биологических испытаний в условиях живого организма (*in vivo*) который направлен на определение времени появления леналидомида в крови кроликов.

Так, на странице 13 описания оспариваемого патента приведен пример 4, в котором представлен биологический эксперимент на кроликах по определению времени появления в крови кроликов тестируемых веществ, а именно, известной из решения по патенту [4] кристаллической Формы А леналидомида и новой кристаллической β -модификации леналидомида по оспариваемому патенту:

« ...Биологические эксперименты проводили на кроликах-самцах массой 2,0-2,5 кг. Для получения надежных результатов в параллельных сериях опытов использовали не менее 5ти кроликов. Определение времени появления

леналидомида в крови проводили методом *in vivo* при пероральном введении композиции с последующим забором плазмы из ушной раковины. Во всех случаях количество вводимого в животное действующего вещества составляло 100,00 мг смеси (3,75 мг леналидомида). Оказалось, что для композиции, содержащей новую, не известную ранее, кристаллическую β -модификацию 3-(4-амино-1-оксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)-пиперидин-2,6-диона в крови кроликов равно 16 ± 3 мин, а для известной композиции, содержащей в качестве действующего вещества известную кристаллическую модификацию леналидомида (Форма «А») - 25 ± 3 мин...».

В соответствии с приведенным примером, корректно говорить, что новая кристаллическая β модификация леналидомида должна демонстрировать повышенную биологическую доступность.

При этом, биологическая активность новой кристаллической β -модификации леналидомида в описании к оспариваемому патенту экспериментально не исследовалась.

Следует отметить, что биологическую активность обуславливает растворенная форма леналидомида, в которой любая твердая форма вещества, включая и кристаллическую, и аморфную исчезает. Для специалиста в данной области очевидно, что биологическая активность соединения определяется исключительно его химической структурой, составом и взаимным расположением атомов и химических групп, т.е. не зависит от формы (состояния) в котором находится вещество.

При этом, биологическая активность леналидомида, а именно пригодность его для лечения множественной миеломы известна из уровня техники, а именно из решений [2]-[8] и [11].

Относительно, указания в описании к оспариваемому патенту что кристаллическая β форма отличается повышенной биологической доступностью по сравнению с известной формой А, которую использовали в качестве исходного вещества, необходимо отметить следующее.

С учетом примера, установленная самим патентообладателем погрешность измерений « ± 3 мин.» приводит к тому, что разница во времени между показателями формы А и формы β в одном из вариантов может составлять $(25-3)-(16+3)=3$ минуты.

При этом, целесообразно отметить, что преимущество в 3 минуты не является решающим для активного агента, обладающего иммуномодулирующими, антиангиогенными свойствами, для приготовления фармацевтической композиции для лечения такого хронического состояния как множественная миелома.

Кроме того, из патента [4] известно, что форма А не является предпочтительной для использования в качестве фармацевтического ингредиента. Форма А является нестабильной и химически превращается при растворении в формы В, С и Е (с.4, строки 59-61, с.15 строки 1-11 патента [4]). При этом, согласно сведениям из патента [4] форма В является предпочтительной и обладает лучшими химическими и биологическими свойствами. Таким образом, по отношению к предпочтительным формам леналидамида (см. патент [4]), например, по отношению к такой, как форма В, указанная разница во времени появления леналидомида в крови должна еще более сократиться.

В соответствии с изложенным, можно констатировать, что нет каких-либо неожиданных достижений для новой кристаллической β модификации леналидомида по оспариваемому патенту даже по отношению к кристаллической форме А леналидомида, не являющейся предпочтительной в уровне техники [4]. Для специалиста очевидно, что новая кристаллическая модификация β леналидомида будет проявлять биологическую активность вещества, лежащего в ее основе и будет обладать свойствами, характерными для кристаллических тел.

Что касается независимого п.4 формулы оспариваемого патента, раскрывающего применение новой кристаллической β модификации леналидамида для приготовления фармацевтической композиции для лечения

множественной миеломы, целесообразно отметить, что применение леналидамида и различных его модификаций для лечения множественной миеломы известно из уровня техники [2]-[8] и [11], а достижение упомянутого назначения для специалиста с очевидностью вытекает для любой новой кристаллической модификации леналидомида, в том числе, и для новой кристаллической β модификации по оспариваемому патенту как показано выше.

Способ получения новой кристаллической β -модификации леналидомида по независимому п.2 формулы оспариваемого патента характеризуется следующими признаками «...раствор леналидомида в смешанном водно-органическом растворителе в соотношении 10:1-10:3 при 25-80°C замораживают при скорости охлаждения не ниже 60 град/мин и подвергают сублимационной сушке» (см. 5, строки 37-42, стр. 9, строки 32-36 описания), а также представлен перечень растворителей, которые могут быть использованы в указанном способе (см. стр. 9, строки 37-40 описания).

В международной заявке [6] описано получение кристаллической модификации леналидомида путем растворения исходной кристаллической модификации леналидомида в смеси полярного растворителя, такого как метанол, этанол, н-бутанол и воды, последующего нагревания при температуре приблизительно 45-55°C, осаждения полученной формы из раствора и охлаждения до температуры 0-10°C, выделения твердой формы, включая сушку при температуре 50-60°C при пониженном давлении в течении 3 часов (с.7, строки 4-6, 14-15, 21-22, 23-25, 9, с.8, строки 2-5).

Отличительными признаками способа по оспариваемому патенту по отношению к способу, раскрытому в заявке [6], известными из иных источников, являются следующие:

- соотношение водно-органического растворителя 10:1-10:3, известно из решения по международной заявке [3] (с.9, строки 4-29);

- температура раствора 25-80°C, известна из решения по международной заявке [8] (с.7, строки 17-18) и из решения по международной заявке [11] (с.13, строки 28-33, с.14 строки 1-3);

-замораживание раствора при скорости охлаждения 60 град/мин. и сублимационная сушка, известны из патента [12] (с.17, строки 36-37).

Технический результат для способа получения новой кристаллической β модификации леналидомида по оспариваемому патенту не определен.

Таким образом, в соответствии с вышеизложенным, в возражении представлены доводы, позволяющие сделать вывод о том, что оспариваемая группа изобретений, согласно п.2 статьи 1350 Кодекса, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», так как явным образом следует из уровня техники.

От патентообладателя 29.10.2016 поступило "особое мнение".

По мнению патентообладателя при рассмотрении возражения были грубо нарушены процессуальные права, что повлекло принятие коллегией необоснованного решения.

Однако с данными доводами нельзя согласиться по следующим основаниям.

При рассмотрении упомянутого возражения стороны спора были уведомлены надлежащим образом в установленные сроки.

Что касается доводов патентообладателя о неправомерном представлении лицом, подавшим возражение, дополнений к возражению, необходимо отметить следующее.

Действительно лицо, подавшее возражение, представило дополнение к возражению, которое содержало заверенные переводы релевантных частей иностранных документов, цитированных в возражении.

Однако, данные материалы были представлены для подтверждения правомерности процитированных в возражении строк и страниц иностранных документов, приложенных к возражению.

Патентообладателю был передан второй экземпляр указанных материалов, а также предоставлена возможность самостоятельно ознакомиться с данными материалами в рамках технического перерыва.

Таким образом, рассмотрение возражения проходило в полном соответствии с Правилами ППС.

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

удовлетворить возражение, поступившее 19.09.2018, патент Российской Федерации на изобретение № 2616976 признать недействительным полностью.