

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
КОЛЛЕГИИ
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса 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 № 4520 с изменениями, внесенными приказом Роспатента от 11.12.2003 зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 18.12.2003 № 5339, и решением Верховного Суда Российской Федерации от 09.06.2008 № ГКПИ08-846 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение, поданное КудОС Фармасьютикалс Лимитед и Де Инститьют оф Кансер Ресерч, Великобритания (далее - лицо, подавшее возражение), поступившее в Роспатент 20.01.2017, на решение Федеральной службы по интеллектуальной собственности (далее - Роспатент) от 20.07.2016 об отказе в выдаче патента на изобретение по заявке № 2010149166/15.

При этом установлено следующее.

Заявлено изобретение "ИНГИБИТОРЫ РЕПАРАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЙ ДНК ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА", совокупность признаков которого изложена в формуле изобретения, представленной в корреспонденции, поступившей в Роспатент 15.07.2015, в следующей редакции:

1. Применение ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) для получения медикамента, предназначенного для лечения у индивидуума рака, при этом указанный рак является дефектным по пути репарации двухнитевого разрыва (ДНР) ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, имеющих пониженную способность или утративших способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются

дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

4. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации; или указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

5. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

6. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный ингибитор PARP выбран из группы, включающей никотинамиды, бензамиды, изохинолины, дигидроизохинолины, бензоимидазолы, индолы, фталазин-1(2H)-оны, хиназолиноны, изоиндолиноны, фенантридины, бензопироны, производные ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеин, теофиллин и тимидин.

7. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный медикамент содержит дополнительно химиотерапевтический агент, повреждающий ДНК, или указанное лечение включает также введение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК.

8. Способ лечения рака у индивидуума, включающий:

введение ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) указанному индивидууму, при этом указанный рак является дефектным по пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что включает операцию идентификации индивидуума, как страдающего раковым заболеванием, которое дефектно по пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

10. Способ по п. 8 или п. 9, отличающийся тем, что включает обеспечение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК, пригодного для введения указанному индивидууму.

11. Способ по п. 8 или п. 9, отличающийся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, которые имеют пониженную способность или утратили способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

13. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанный рак идентифицирован как рак, дефектный по репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, путем определения активности репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, раковых клеток, полученных у индивидуума, по сравнению с нормальными клетками; или путем определения наличия в раковых клетках, полученных от индивидуума, одной или нескольких мутаций или полиморфизмов в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

14. Способ по любому из пп. 8, 9, 12, 13, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

15. Способ по любому из пп. 8, 9, 12, 13, отличающийся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

16. Способ по любому из пп. 8, 9, 12, 13, отличающийся тем, что указанный ингибитор полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) выбран из группы, включающей: никотинамиды, бензамиды, изохинолины, дигидроизохинолины, бензоимидазолы, индолы, фталазин-1(2H)-оны, хиназолиноны, изоиндолиноны, фенантридины, бензопироны, производные ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеин, теofilлин и тимидин.

При экспертизе заявки по существу была принята данная формула изобретения.

По результатам проведения экспертизы по существу Роспатентом было принято решение от 20.07.2016 об отказе в выдаче патента на изобретение (далее - Решение об отказе).

Данное решение мотивировано тем, что изобретения по пункту 1 с зависимыми п.п.2-7 и по пункту 8 с зависимыми пп.9-16 не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» с учетом информации, раскрытой в следующих источниках:

- патентный документ WO 0155106 A2, опубл.02.08.2001 (далее - Д1);

- статья VIRAG L. et al., The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. Pharmacol.Rev., 2002, v. 54, n.3, p. 375-429 (далее - Д2);

- патентный документ WO 9841648 A2, опубл.24.09.1998 (далее – Д3);

а также с учетом источников, которые экспертиза приводила в целях однозначной трактовки признаков Д1-Д3 и в поддержку доводов о невозможности достижения технического результата для заявленной в формуле изобретения совокупности признаков:

- МИХАЙЛОВА Л.М. и др. Методические указания по изучению общетоксического действия противоопухолевых фармакологических веществ, Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ, стр.90-104;

- статья JASIN M., Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection, Oncogene, 2002, v.21, n.58, p.8981-8993;

- статья TUTT A. et al., The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition, Trends Mol. Med., 2002, v.8, n.12, p.571-576;

- Краткий курс молекулярной фармакологии. Под общей редакцией профессора П.В. Сергеева. М.: II Московский медицинский институт им. Н.И.Пирогова, 1975, 338 с. ;

- статья ХОЛОДОВ Л.Е. и др. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина, 1985, 464 с.

В Решении об отказе сделан вывод о том, что изобретения по пункту 1 с зависимыми п.п.2-7 и по пункту 8 с зависимыми пп.9-16 не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку, они явным образом следуют для специалиста из уровня техники Д1-Д3. При этом, отмечено, что технический результат, заключающийся в селективной клеточной летальности, не достигается, поскольку в материалах заявки как в первоначальных, так и в дополнительных отсутствуют данные, подтверждающие достижение указанного технического результата в эксперименте на адекватной модели для той совокупности признаков изобретений, которая указана в формуле, исходя из чего, подтверждения известности влияния отличительных признаков на технический результат не требуется.

В соответствии с пунктом 3 статьи 1387 Кодекса заявителем 20.01.2017 было представлено возражение на решение Роспатента, в котором было выражено несогласие с мнением экспертизы и отмечено, что указанный технический результат, получаемый при

реализации данного изобретения, а именно, селективная клеточная летальность, достигается ввиду того, что эффективность ингибирования PARP для устранения клеток рака, дефектного по пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, продемонстрировано в заявке № 2010149166/15 как в отношении культивируемых клеточных линий в условиях *in vitro*, так и в условиях *in vivo*, с отсылкой на фиг.16. Также заявитель отмечает, что приведенные экспериментальные данные *in vivo* на с.37 описания изобретения по заявке № 2010149166/15 ясно показывают, что достижение технического результата изобретения - селективной клеточной летальности - не связано с конкретным соединением или его химической природой, а наоборот, технический результат достигается посредством именно ингибирования PARP в раковых клетках с указанным генотипом любым подходящим способом, например с использованием любого из соединений, раскрытых на с. 13-17 описания изобретения по заявке № 2010149166/15. Также заявитель приводит доводы о неочевидности для специалиста создания заявленных изобретений в свете известности источников Д1-Д3. При этом заявитель отмечает несогласие с экспертизой относительно вывода о том, что изменённая формула, представленная в ответ на протокол экспертного совещания, изменяет сущность заявленного изобретения.

Изучив материалы дела и, заслушав участников рассмотрения возражения, коллегия установила следующее. Заявка на изобретение № 2010149166/15, поступила в Роспатент 30.11.2010, дата подачи заявки 30.11.2004 согласно дате подаче заявки 2006121459, из которой данная заявка выделена. На момент подачи материалов заявки действовал Патентный закон РФ от 23.09.1992г N 3517-I с изменениями и дополнениями, внесенными Федеральным законом от 07.02.2003г. N 22-ФЗ, введенным в действие с 11.03.2003г (далее – Патентный закон), оценка доводов заявителя касательно мотивов отказа проводилась с учетом норм, изложенных в Патентном законе, с раскрытием данных норм в Правилах составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденных Приказом Роспатента № 82 от 6 июня 2003г. и зарегистрированных Министерством юстиции Российской Федерации 30 июня 2003г. под № 4852 (далее - Правила), и Правил ППС.

Согласно пункту 1 статьи 4 Патентного Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо. При этом изобретение имеет изобретательский уровень, если

для специалиста оно явным образом не следует из уровня техники. Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения. Раскрывая данные положения Патентного Закона, подпункт 1 пункта 19.5.3 Правил указывает, что 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 2 пункта 19.5.3 Правил, проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

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

В соответствии с подпунктом 3 пункта 19.5.3 Правил не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности, на создании средства, состоящего из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основании известных правил, рекомендаций и достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами частей этого средства и связей между ними.

В соответствии с подпунктом 6 пункта 19.5.3 Правил известность влияния отличительных признаков заявленного изобретения на технический результат может быть подтверждена как одним, так и несколькими источниками информации.

В соответствии с подпунктом 7 пункта 19.5.3 Правил в случае наличия в формуле изобретения признаков, в отношении которых заявителем не определен технический результат, или в случае, когда установлено, что указанный им технический результат не достигается, подтверждения известности влияния таких отличительных признаков на технический результат не требуется.

В соответствии с подпунктом (1.1) пункта 3.2.4.3 Правил технический результат представляет собой характеристику технического эффекта, явления, свойства и т.п., объективно проявляющихся при осуществлении способа или при изготовлении продукта либо при использовании продукта, в том числе при использовании продукта, полученного непосредственно способом, воплощающим изобретение.

Согласно пункту 3.2.4.2 Правил, в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения, которому присуща совокупность признаков, наиболее близкая к совокупности существенных признаков изобретения.

Исходя из сведений, представленных в материалах заявки, наиболее близким аналогом для заявленных изобретений, в соответствии с пунктом 3.2.4.2 Правил, следует признать техническое решение, раскрытое в патентном документе Д1, который был использован в качестве прототипа экспертизой при вынесении Решения об отказе.

В источнике Д1 (формула пп.1, 9, 40-43, Пр.1 и 2 описания) раскрывается применение соединений никотинамида (соединения 1:21, 1:22, 1:25, 2:47, 2:48 и 2:49, имеющие амидную группу, присоединенную к пиридину, т.е. собственно никотинамиды), для получения медикамента, предназначенного для лечения у индивидуума рака и способ лечения рака при помощи данных соединений.

Поскольку никотинамиды могут быть использованы в качестве ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP), как это следует из материалов заявки № 2010149166/15 (см. зависимый п.6 формулы изобретения), то отличием заявленных изобретений по п.1 и п.8 от Д1 является то, что рак является дефектным по пути репарации двухнитевого разрыва (ДНР) ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

Следует согласиться с экспертизой в том, что такие отличительные признаки как рак, дефектный по пути репарации двухнитевого разрыва (ДНР) ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, следуют из Д2 (стр.376 левая колонка, стр.381 левая колонка, стр.413 правая колонка - стр.414 левая колонка), где раскрыто, что такой механизм находится под контролем молекул PARP-1, которые отслеживают повреждения ДНК при двунитевых разрывах ДНК и зависят от гомологичной рекомбинации, на основании чего ингибиторы PARP, в частности никотинамид, используются для селективного уничтожения клеток опухоли, а также Д3 (стр.6 строки 14-16, стр.324 строки 4-20, стр.107 строки 19-29 – стр.108 строка 3), откуда следует, что молекулы PARP

индуцируют двухнитевые разрывы ДНК и являются мишенями для репарации, при этом опухолевые клетки пациентов с дефектным по пути репарации двухнитевого разрыва генотипом более чувствительны к терапии.

Также следует согласиться с экспертизой в отношении вывода о недостижении технического результата для той совокупности признаков, которой охарактеризованы заявленные по п.п.1 и 8 изобретения. Так, исходя из доводов заявителя, в качестве технического результата следует рассматривать селективную летальность в отношении опухолей, дефектных по пути репарации двухнитевого разрыва. В подтверждение достижения такого технического результата в материалах заявки приведены данные о трех ингибиторах PARP, являющихся производными одного и того же соединения - фталазин-1(2H)-она (KU0058684, KU0058948 и KU0051529). Однако одно из этих соединений (KU0051529), которое обладало ингибирующей PARP активностью, не обеспечивало достижение технического результата - селективную клеточную летальность (см. с.37 описания изобретения по заявке № 2010149166/15). Из чего можно сделать вывод, что не все ингибиторы PARP, даже входящие в одну группу химических соединений, позволят достичь указанный заявителем технический результат.

Лицо, подавшее возражение, также отмечает этот момент (см. с.9-10 доводов возражения от 20.01.2017, с.2-5 доводов дополнения к возражению от 22.05.2017 и на с.5 доводов дополнения к возражению от 11.10.2017), объясняя это тем, что соединение KU0051529, которое не обеспечивало достижение технического результата, имело недостаточно высокую ингибирующую PARP активность для селективной гибели специфических раковых клеток и было использовано в качестве контроля. Однако в формуле изобретения не уточняется степень ингибирования PARP, которая будет достаточна для достижения указанного заявителем технического результата. Также характеристики ингибиторов в п.п.1 и 8 относятся не к индивидуальным химическим соединениям, для которых приведены данные о достижении технического результата, например, соединения KU0058684 или KU0058948, а представлены в общем виде – ингибиторы PARP (п.п.1 и 8) или в виде указания классов химических соединений, в которые входит множество химических соединений с различными группировками, но с общим элементом, определяющим их принадлежность к этому классу (зависимые п.п.6 и 16). При этом заявителем не показано достижение технического результата для всего объема притязаний, а приведены противоположные данные о том, что технический

результат не достижим даже для близкородственных по химической структуре соединений.

Исходя из этого, подтверждения известности влияния отличительных признаков на технический результат не требуется и изобретения по п.1 с зависимыми пп.2-7 и п.8 с зависимыми п.п. 9-16 явным образом следуют из уровня техники (Д1-Д3), что не позволяет их признать соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень» (п.19.5.3(1)-(2) Правил с учетом п.19.5.3(7) Правил).

Следует согласиться с экспертизой и относительно вывода о том, что дополнительные материалы от 12.07.2016 признаны изменяющими сущность заявленного изобретения в части альтернативы «или соединение, которое уменьшает рост опухолей, дефектных по BRCA2, у мышей «nude», в той же степени, что и KU0058684», которую заявитель вводит в п.1 и п.9 уточненной формулы, а также уточнения в п.п.2 и 10, что «ингибитор PARP обладает по существу такой же активностью, что и KU0058684 или KU0058948 в отношении клеток, дефектных по BRCA1 или BRCA2». Согласно п.24.7(3) Административного регламента 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, утвержденного приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 29 октября 2008 г. № 327, зарегистрированного Министерством юстиции Российской Федерации 20 февраля 2009г. № 13413 (Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, 2009, № 21), действовавшего в период рассмотрения материалов заявки, при поступлении дополнительных материалов, представленных заявителем и принятых к рассмотрению, проверяется, не изменяют ли они сущность заявленного изобретения. Дополнительные материалы признаются изменяющими сущность заявленного изобретения, если они содержат подлежащие включению в формулу признаки, не раскрытые на дату подачи заявки в описании, а также в формуле, если она содержалась в заявке на дату ее подачи. Признаки активности некоего соединения, которое в той же степени уменьшает рост опухолей, дефектных по BRCA2, у мышей «nude», что и KU0058684, или обладает по существу такой же активностью, что и KU0058684 или KU0058948 в отношении клеток, дефектных по BRCA1 или BRCA2, невозможно признать раскрытыми в первоначальных материалах заявки, ввиду того, что в материалах заявки не

раскрыты такие соединения, более того, приведены данные, что даже на модели ксенотрансплантантов опухолей у мышей соединения KU0058684, KU0058948 и KU0051529 обладают разной активностью (см. стр.37 описания изобретения по заявке № 2010149166/15), что не позволяет установить достаточность степени схожей активности для каких-либо иных соединений.

Исходя из вышеизложенного, возможно признать, что экспертиза правомерно вынесла решение об отказе в отношении формулы изобретения от 15.07.2015, не приняв к рассмотрению формулу, представленную в корреспонденции от 12.07.2016.

Согласно пункту 5.1 Правил ППС в случае отмены оспариваемого решения при рассмотрении возражения, принятого без проведения информационного поиска или по результатам поиска, проведенного не в полном объеме, а также в случае, если патентообладателем, по предложению палаты по патентным спорам, внесены изменения в формулу изобретения, решение по патентным спорам должно быть принято с учетом результатов дополнительного информационного поиска, проведенного в полном объеме. Поскольку на заседании коллегии от 10.04.2017 лицом, подавшим возражение, была предложена измененная формула изобретения, то материалы заявки были направлены на дополнительный информационный поиск в отраслевой отдел.

Дополнительный информационный поиск был проведен по формуле изобретения в следующей редакции от 10.04.2017:

1. Применение ингибитора полиаденозиндифосфоррибоза-полимеразы (PARP) для получения медикамента, предназначенного для лечения у индивидуума рака, причём указанный ингибитор PARP выбран из группы, включающей никотинамиды, бензамиды, изохинолины, дигидроизохинолины, бензоимидазолы, индолы, хиназолиноны, изоиндолиноны, фенантридины, бензопироны, производные ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеин, теofilлин и тимидин, при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, имеющих пониженную способность или утративших способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются

дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

4. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации; или указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

5. Применение по любому из пп. 1 - 3, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

7. Применение по любому из пп. 1 - 3, отличающееся тем, что указанный медикамент содержит дополнительно химиотерапевтический агент, повреждающий ДНК, или указанное лечение включает также введение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК.

8. Способ лечения рака у индивидуума, включающий:

введение ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) указанному индивидууму, причём указанный ингибитор PARP выбран из группы, включающей никотинамиды, бензамиды, изохинолины, дигидроизохинолины, бензоимидазолы, индолы, хиназолиноны, изоиндолиноны, фенантридины, бензопироны, производные ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеин, теofilлин и тимидин, при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

9. Способ по п. 8, отличающийся тем, что включает операцию идентификации индивидуума, как страдающего раковым заболеванием, которое дефектно по пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

10. Способ по п. 8 или п. 9, отличающийся тем, что включает обеспечение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК, пригодного для введения указанному индивидууму.

11. Способ по п. 8 или п. 9, отличающийся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, которые имеют пониженную способность или утратили способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

12. Способ по п. 11, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются

дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

13. Способ по п. 9, отличающийся тем, что указанный рак идентифицирован как рак, дефектный по репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, путем определения активности репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, раковых клеток, полученных у индивидуума, по сравнению с нормальными клетками; или путем определения наличия в раковых клетках, полученных от индивидуума, одной или нескольких мутаций или полиморфизмов в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

14. Способ по любому из пп. 8, 9, 12, 13, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

15. Способ по любому из пп. 8, 9, 12, 13, отличающийся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

По результатам информационного поиска экспертизой 13.06.2017 были дополнительно представлены: заключение экспертизы и следующие источники информации:

- патентный документ DE 2707069 A1, опубл.24.08.1978 (далее – Д4);
- статья VIRAG L. et al., The therapeutic potential of poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors. *Pharmacol.Rev.*, 2002, v. 54, n.3, p. 375-429 (далее - Д2);
- статья ISCOVICH J. et al., Prevalence of the BRCA2 6174 del T mutation in Israeli uveal melanoma patients, *Int. J. Cancer.*, 2002, v.98,n.1,p. 42-44 (далее - Д5);
- патентный документ EP 839026 B1, опубл.26.09.2001 (далее - Д6);
- патентный документ WO 2003020748 A1, опубл. 13.03.2003 (далее – Д7).
- статья TUTT A. et al., The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition, *Trends Mol. Med.*, 2002, v.8, n.12,p.571-576 (далее - Д8).
- БЕЛИКОВ В.Г. Фармацевтическая химия. В 2 ч. 4.1. Общая фармацевтическая химия: Учеб. для фармац. Ин-тов и фак. Мед. ин-тов. - М.: Высш. шк., 1993. - 432 с (далее –Д9).

Ввиду того, что п.п.1 и 8 измененной формулы уточнены признаками зависимых пунктов, а именно, раскрывают ингибитор PARP, как выбранный из группы, включающей никотинамиды, бензамиды, изохинолины, дигидроизохинолины, бензоимидазолы, индолы, хиназолиноны, изоиндолиноны, фенантридины, бензопироны, производные ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеин, теофиллин и тимидин, а рак уточен как дефектный по BRCA1 или BRCA2, то по результатам дополнительного информационного поиска были обнаружены новые источники информации и экспертизой был сделан вывод о несоответствии заявленных изобретений, выраженных через альтернативы, условию патентоспособности «промышленная применимость» в части изохинолинов, дигидроизохинолинов, бензоимидазолов, индолов, изоиндолинонов, фенантридинов, бензопиранов, производных ненасыщенных гидроксамовых кислот, кофеина, теофиллина и тимидина и «изобретательский уровень» в части никотинамидов, бензамидов и хиназолинонов. Также экспертиза высказала замечание относительно некорректной нумерации пунктов формулы (пропущен пункт б). Выявленный недостаток был исправлен лицом, подавшим возражение, а также на заседании коллегии от 11.10.2017 были исключены альтернативы, касающиеся кофеина, теофиллина и тимидина.

Таким образом, на заседании коллегии от 11.10.2017 была рассмотрена следующая измененная формула изобретения:

1. Применение ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) для получения медикамента, предназначенного для лечения у индивидуума рака, при этом указанный ингибитор PARP выбран из группы, состоящей из никотинамидов, бензамидов, изохинолинонов, дигидроизохинолинонов, бензимидазолов, индолов, хиназолинонов, изоиндолинонов, фенантридинов, бензопиранов и производных ненасыщенной гидроксамовой кислоты, и при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

2. Применение по п. 1, отличающееся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, имеющих пониженную способность или утративших способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

3. Применение по п. 2, отличающееся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются

дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

4. Применение по любому из пп. 1-3, отличающееся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации; или указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

5. Применение по любому из пп. 1 - 3, отличающееся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

6. Применение по любому из пп. 1 - 3, отличающееся тем, что указанный медикамент содержит дополнительно химиотерапевтический агент, повреждающий ДНК, или указанное лечение включает также введение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК.

7. Способ лечения рака у индивидуума, включающий: введение ингибитора полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) указанному индивидууму, при этом указанный ингибитор полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP) выбран из группы, состоящей из: никотинамидов, бензамидов, изохинолинонов, дигидроизохинолинонов, бензимидазолов, индолов, хиназолинонов, изоиндолинонов, фенантридинов, бензопиранов и производных ненасыщенной гидроксамовой кислоты, и при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что включает операцию идентификации индивидуума, как страдающего раковым заболеванием, которое дефектно по пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

9. Способ по п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что включает обеспечение химиотерапевтического агента, повреждающего ДНК, пригодного для введения указанному индивидууму.

10. Способ по п. 7 или п. 8, отличающийся тем, что указанный рак содержит одну или несколько раковых клеток, которые имеют пониженную способность или утратили способность к репарации ДНР ДНК посредством гомологической рекомбинации по сравнению с нормальными клетками.

11. Способ по п. 10, отличающийся тем, что указанные раковые клетки имеют фенотип, дефектный по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются

дефектными по BRCA1 или BRCA2; или указанные раковые клетки являются гомозиготными по мутации в BRCA1 или BRCA2.

12. Способ по п. 8, отличающийся тем, что указанный рак идентифицирован как рак, дефектный по репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, путем определения активности репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, раковых клеток, полученных у индивидуума, по сравнению с нормальными клетками; или путем определения наличия в раковых клетках, полученных от индивидуума, одной или нескольких мутаций или полиморфизмов в последовательности нуклеиновой кислоты, кодирующей компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации.

13. Способ по любому из пп. 7, 8, 11, 12, отличающийся тем, что указанный рак представляет собой рак молочной железы, яичника, поджелудочной железы или простаты.

14. Способ по любому из пп. 7, 8, 11 или 12, отличающийся тем, что указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в гене, кодирующем компонент пути репарации ДНР ДНК, зависимой от гомологической рекомбинации, указанный индивидуум является гетерозиготным по мутации в BRCA1 и/или BRCA2.

Анализ материалов заявки с учетом доводов, содержащихся в решении Роспатента об отказе, возражении, дополнениях к возражению от 22.05.2017 и 11.10.2017 и заключении экспертизы по результатам дополнительного информационного поиска, показал следующее.

Согласно приведенным заявителем экспериментальным данным ингибиторы PARP вызывают летальность раковых клеток, независимо от наличия или отсутствия дефектов генов BRCA1 или BRCA2 (см. с.37-38 описания и фиг.3-4 заявки № 2010149166/15). Исходя из этого, ингибиторы PARP могут применяться для получения медикамента для лечения рака, в том числе с дефектами генов BRCA1 или BRCA2 (п.1 формулы), или вводиться индивидууму в ходе осуществления способа лечения указанного рака (п.7 формулы).

Таким образом, действительно возможна реализация указанного заявителем назначения для всех представленных изобретений. Следовательно, заявленная группа изобретений может быть признана соответствующей условию патентоспособности «промышленная применимость» (согласно п.1 ст.4 Патентного закона).

В качестве технического результата заявитель указывает «селективную летальность». Достижение указанного технического результата заявитель объективно подтверждает исключительно в отношении индуцирования сильным ингибитором PARP селективной летальности раковых клеток, имеющих гомозиготные мутации BRCA1 или BRCA2 (быстрая гибель клеток при низких концентрациях ингибитора). Так, в материалах заявки показано (см. с.37 описания и фиг.3 и 4 заявки № 2010149166/15), что ингибиторы PARP не обеспечивают селективную летальность в случае клеток, гетерозиготных по мутации BRCA1 или BRCA2, а также, что слабый ингибитор PARP (KU0051529) не проявляет селективную летальность, которую демонстрируют только сильные ингибиторы PARP (KU0058684 и KU0058948).

Формула изобретения охватывает любые ингибиторы PARP, как сильные, так и слабые, а также любые клетки рака с дефектами генов BRCA1 или BRCA2, как гомозиготные по мутации указанных генов, так и гетерозиготные.

Таким образом, установлено, что указанный заявителем технический результат не достигается для всего заявленного объема прав, который охватывает применение ингибитора PARP, выбранного из группы, состоящей из никотинамидов, бензамидов, изохинолинонов, дигидроизохинолинонов, бензимидазолов, индолы, хиначолинонов, изоиндолинонов, фенантридинов, бензопиранов и производных ненасыщенной гидроксамовой кислоты, для получения медикамента для лечения рака с дефектами генов BRCA1 или BRCA2 (п.1 формулы), или введение указанного ингибитора PARP индивидууму в ходе осуществления способа лечения указанного рака (п.7 формулы).

Исходя из этого, в соответствии с подпунктом 7 пункта 19.5.3 Правил не проводился анализ подтверждения известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на технический результат (подпункт 2 пункта 19.5.3 Правил).

Учитывая вышеизложенное, следует согласиться с выводами экспертизы, изложенными в заключении по дополнительному поиску, в отношении несоответствия заявленной группы изобретений в части альтернатив никотинамидов, бензамидов и хиначолинонов условию патентоспособности «изобретательский уровень» ввиду известности всей совокупности признаков указанных альтернативных вариантов заявленных изобретений из источников Д2, Д4-Д8.

В части альтернативы никотинамидов наиболее близким аналогом заявленной группы изобретений по п.1 и п.7, является документ (Д4), в котором раскрывается применение никотиламида для получения медикамента, предназначенного для лечения рака, в частности меланомы, и способ лечения рака у индивидуума (реферат, стр.5 последний абзац - стр.6 первый абзац, стр.7 первый абзац, стр.8 абзацы 2-3 и 5, формула пп.8-9,14).

Отличием заявленных изобретений по п.1 и п.7 от Д4 является то, что никотинамид является ингибитором полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP), при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

В части альтернативы бензамидов наиболее близким аналогом заявленной группы изобретений по п.1 и п.7 является документ Д6, в котором раскрывается применение бензамида для получения медикамента, предназначенного для лечения рака груди, рака яичника и меланомы и способ лечения рака у индивидуума (формула пп.1, 17, 19-21,26).

Отличием заявленных изобретений по п.1 и п.7 от Д6 является то, что бензамид является ингибитором полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP), при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

В части альтернативы хиназолинонов наиболее близким аналогом заявленной группы изобретений по п.1 и п.7 является документ (Д7), в котором раскрывается применение хиназолин-4-онов для получения медикамента, предназначенного для лечения рака яичника и способ лечения рака у индивидуума (стр. 25 строки 1-8, формула пп.1,9-11).

Отличием заявленных изобретений по п.1 и п.7 от Д7 является то, что хиназолин-4-он является ингибитором полиаденозиндифосфорибоза-полимеразы (PARP), при этом указанный рак является дефектным по BRCA1 или BRCA2.

Из Д2 известно, что никотинамиды, бензамиды и хиназолиноны могут ингибировать PARP. Так, никотинамид является ингибитором PARP (стр.383 левая колонка строки 14-17, стр.388 правая колонка строки 5-8, стр.413 левая колонка), бензамид является меланома-специфичным ингибитором PARP (стр.386 левая колонка строки 25-28), а хиназолин-4(3H)-оны являются потенциальными ингибиторами PARP (стр.387 правая колонка строки 41-47).

Из Д5 известно, что меланома является раком, дефектным по BRCA2 (реферат).

Из документа Д8 при этом известно, что среди носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 имеется повышенный риск развития рака яичника (стр.571 левая колонка).

Признаки зависимых от п.1 пп.2-6 и признаки зависимых от п.7 пп.8-14 известны из Д2, Д4-Д8.

В соответствии с подпунктами 2 и 7 п.19.5.3 Правил изобретения по п.1 с зависимыми пп.2-6 и п.7 с зависимыми п.п. 8-14 в части совокупностей признаков альтернатив, известных из Д2, Д4-Д8, признаны не соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Согласно подпункту 4 пункта 19.8 Правил если установлено, что одна из совокупностей признаков, включающих разные альтернативные признаки, признаны не соответствующими условиям патентоспособности, принимается решение об отказе в выдаче патента.

Что касается доводов, приведенных заявителем в дополнении к возражению от 22.05.2017 и от 11.10.2017, в отношении селективной активности индивидуальных химических соединений как ингибиторов PARP, то указанные данные не могут быть учтены в отношении приведенной в формуле совокупности признаков изобретений, поскольку альтернативы по п.п.1 и 7 формулы имеют отношение к группам производных химических соединений никотинамидов, бензамидов и изохинолинов, а не к индивидуальным химическим веществам. При этом из уровня техники известно о том, что включение любой новой активной химической группы в известное соединение может сильно изменять его активность и фармакологические эффекты (Д9 стр.43-47). Более того, поскольку сам заявитель привел в материалах заявки № 2010149166/15 данные о трех ингибиторах PARP (см. фиг.2), входящих в группу производных одного и того же соединения - фталазин-1(2H)-она (KU0058684, KU0058948 и KU0051529), одно из которых (KU0051529) не обеспечивало достижение указанного заявителем технического результата - селективную клеточную летальность (см. с.37 описания изобретения по заявке № 2010149166/15), то нельзя сделать вывод о том, что все ингибиторы PARP, даже относящиеся к производным соединения, для которого показана селективная летальность, также будут обеспечивать такую селективную летальность. Указанный заявителем технический результат объективно не проявляется даже в рамках производных одного и того же соединения.

Таким, образом, в возражении отсутствуют доводы, позволяющие признать заявленные изобретения, охарактеризованные в независимом п.1 с зависимыми пп.2-6 и

независимом п.7 с зависимыми п.п. 8-14), соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Учитывая вышеизложенное, коллегия пришла к выводу о наличии оснований для принятия Роспатентом следующего решения: отказать в удовлетворении возражения от 20.01.2017 и оставить в силе решение Роспатента об отказе в выдаче патента на изобретение по заявке №2010149166.