

Палата по патентным спорам в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части 4 Гражданского кодекса Российской Федерации, введённой в действие с 01.01.2008 в соответствии с Федеральным законом от 18.12.2006 № 231-ФЗ (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 Черепанова Петра Алексеевича, Россия (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее в палату по патентным спорам 13.10.2008, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2319502, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2319502 на группу изобретений выдан по заявке № 2006139187/15 на имя Общества с ограниченной ответственностью «ФАРМАПАРК», Россия (далее – патентообладатель) и действует со следующей формулой изобретения:

«1. Раствор для инъекций, включающий интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, инертный полимерный стабилизирующий агент, неионогенное поверхностно-активное вещество, буферную систему, регулятор осмотического давления и воду для инъекций и содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее динатриевую соль, в качестве полимерного стабилизирующего агента - декстран или реополиглюкин с молекулярной массой декстрана 30-50 кД, в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества - твин 80, в качестве буферной системы включает натрия ацетат или натрия цитрат для обеспечения pH раствора 4,5-5,5, а в качестве регулятора осмотического давления - натрия хлорид при следующем соотношении компонентов, мкг/мл:

Интерферон альфа	(1-15)·10 <sup>6</sup> МЕ
Натрия ацетат или натрия цитрат	1230-1640 1470-1960
ЭДТА или ее динатриевая соль	60-80
Натрия хлорид	5800-7500
Твин 80	100-150
Декстран или реополиглюкин (в пересчете на декстран)	40000-100000
Вода для инъекций	До 1 мл

2. Раствор по п.1, отличающийся тем, что интерферон альфа представляет собой интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный.

3. Рекомбинантная плазмидная ДНК рSX50, кодирующая синтез рекомбинантного человеческого альфа-2b интерферона по п.1, имеет 3218 пар оснований (п.о.), и характеризуется наличием следующих фрагментов ДНК: последовательность с 1 нуклеотида по 176 нуклеотида (н.) включает фрагмент ДНК размером 176 п.о., содержащий триптофановый промотор ( $P_{trp}$ ), последовательность с 177 н. по 194 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о., содержащий последовательность Шайн Дельгарно, ответственный за инициацию трансляции, последовательность с 195 н. по 695 н. включает фрагмент ДНК размером 501 п.о., содержащий ген интерферона с нуклеотидными заменами: 37 (A $\rightarrow$ C), 39 (G $\rightarrow$ T), 40 (A $\rightarrow$ C), 42 (G $\rightarrow$ T), 67 (A $\rightarrow$ C), 69 (G $\rightarrow$ T), 70 (A $\rightarrow$ C), 72 (A $\rightarrow$ T), 96 (G $\rightarrow$ A), 100 (A $\rightarrow$ C), 102 (A $\rightarrow$ T), 114 (A $\rightarrow$ C), 120 (C $\rightarrow$ G), 126 (G $\rightarrow$ A), 129 (G $\rightarrow$ A), 330 (C $\rightarrow$ G), 339 (G $\rightarrow$ A), 342 (G $\rightarrow$ A), 487 (A $\rightarrow$ C), 489 (A $\rightarrow$ T), 495 (G $\rightarrow$ A), последовательность с 696 н. по 713 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о.,

содержащий синтетический полилинкер, последовательность с 714 н. по 1138 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рКК223-3 с 4129 н. по 4553 н. размером 425 п.о., содержащий последовательность строгого терминатора транскрипции  $gntVT_1T_2$ , последовательность с 1139 н. по 1229 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 2487 н. по 2577 н. размером 91 п.о., содержащий промотор гена  $\beta$ -лактомазы (ген устойчивости к ампициллину - Amp<sup>R</sup>), последовательность с 1230 н. по 2045 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC4K с 720 н. по 1535 н. размером 816 п.о., содержащий структурную область гена *kan*, последовательность с 2046 н. по 3218 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 1625 по 453 н. размером 1173 п.н., содержащий последовательность, ответственную за репликацию плазмиды (*ori*) и *lac* промотора ( $P_{lac}$ ).

4. Штамм бактерий *Escherichia coli* SX50, содержащий плазмиду рSX50 по п.3, депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (коллекционный номер В-8550) - продуцент рекомбинантного лейкоцитарного альфа-2b интерферона человека.

5. Способ получения интерферона альфа-2b человека, характеризующийся тем, что штамм *Escherichia coli* SX50 по п.4, культивируют в питательной среде, с постоянным добавлением субстратов в процессе биосинтеза, далее клетки микроорганизма механически разрушают при высоком давлении, отделяют растворимые клеточные компоненты от нерастворимого интерферона, далее растворяют интерферон в 6М буферном растворе гуанидин гидрохлорида или 8М мочевины, затем проводят его ренатурацию физиологическим буферным раствором в присутствии хаотропных агентов и/или детергентов и далее четырехстадийную хроматографическую очистку интерферона.

6. Способ по п.5, где использование нового штамма позволяет получать при биосинтезе большее количество интерферона с 1 л культуральной среды.
7. Способ по п.5, где глубинное культивирование проводят на питательной среде с пониженным содержанием триптофана при непрерывном добавлении питательных субстратов.
8. Способ по п.5, где разрушение клеточной биомассы осуществляют механически при высоком давлении.
9. Способ по п.5, где отделение растворимых клеточных компонентов (ДНК, РНК, белков, липополисахаридов) от нерастворимой формы интерферона проводят промыванием нерастворимой формы интерферона буферными растворами, содержащими детергенты и хаотропные агенты (Тритон X100, мочевины) при высоком давлении.
10. Способ по п.5, где использование физиологических буферных растворов при ренатурации в присутствии хаотропных агентов и/или детергентов позволяет повысить выход корректно ренатурированной формы интерферона.
11. Способ по п.5, где применяют контролируемое окисление интерферона с помощью пар окисленного и восстановленного глутатиона, сульфата меди и кислорода воздуха или перекиси водорода при постоянном контроле редокс-потенциала позволяет обеспечить правильное формирование дисульфидных связей в белке.
12. Способ по п.5, где проводят четырехстадийную хроматографическую очистку интерферона, что позволяет получать субстанцию интерферона более 99% чистоты по данным электрофореза в редуцирующих и

нередуцирующих условиях и более 98% по данным RF HPLC и не содержащую пирогенов (LAL-тест).»

Против выдачи данного патента в Палату по патентным спорам в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условиям патентоспособности "новизна" и/или "изобретательский уровень".

Для подтверждения доводов, указанных в возражении, представлены следующие источники информации:

- патент РФ № 22255729 (далее- [D1]);
- патент РФ № 2242516 (далее- [D2]);
- патент РФ № 2020941 (далее- [D3]);
- патент РФ № 2286157 (далее- [D4]);
- В.М. Степанов. Молекулярная биология. Структура и функции белков. М., «Высшая школа», 1996, стр. 128-139. (далее- [D5]);
- Y. Shechter and al. Увеличение времени полужизни интерферона альфа-2 человека в кровотоке: конструирование, получение и анализ (2-сульфо-9-флуоренилметоксикарбонил) 7-интерферона- альфа-2. PNAS, 30.01.2001, vol. 98, p. 1212-1217, (далее- [D6]);
- патент РФ № 2165455 (далее- [D7]);
- патент РФ № 2122549 (далее- [D8]);
- патент РФ № 2105011 (далее- [D9]);
- патент РФ № 4765903 (далее- [D10]);
- патент РФ № 4432985 (далее- [D11]).

По мнению лица, подавшего возражение, группа изобретений по пунктам 1-2 (в части альтернативы «натрия ацетат»), 3, 4 формулы по оспариваемому патенту не соответствуют условию патентоспособности «новизна», поскольку:

- раствор для инъекций по пунктам 1-2 формулы изобретения по оспариваемому патенту, содержащий в качестве буферной системы ацетат натрия, известен из патентного документа [D1].

- рекомбинантная плазмидная ДНК pSX50 по пункту 3 и штамм бактерий *Escherichia coli* SX50 по пункту 4 формулы изобретения по оспариваемому патенту известны из патентного документа [D2].

По мнению лица, подавшего возражение, группа изобретений по пунктам 1 (при использовании альтернативного признака «цитрат натрия») и 5-12 формулы по оспариваемому патенту не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку:

- раствор для инъекций по пункту 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту, содержащий в качестве буферной системы цитрат натрия, раскрыт в патентных документах [D1], [D3], [D4].

- способ получения интерферона альфа-2b человека по независимому пункту 5 и зависимым от него пунктам 6-12 формулы изобретения по оспариваемому патенту раскрыт в патентных документах [D2], [D5]- [D11].

На основании изложенного лицо, подавшее возражение, просит признать патент Российской Федерации № 2319502 на изобретение недействительным полностью.

В адрес патентообладателя было направлено уведомление с приложением экземпляра вышеупомянутого возражения согласно пункту 3.1 Правил ППС.

Патентообладатель 26.01.2009 представил до заседания коллегии отзыв по мотивам возражения, где привел следующие аргументы.

По мнению патентообладателя, изобретение по пунктам 1-2, 3 и 4 формулы по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «новизна», поскольку оно отличается от

технических решений, описанных в противопоставленных патентных документах [D1] и [D2], а именно:

- изобретение по пункту 1 формулы по оспариваемому патенту содержит три отличительных от технического решения, известного из патентного документа [D1], признака: «натрия цитрат», его количественное значение – «1470-1960 мкг/мл» и «интерферон», полученный с помощью плазмидной ДНК по пунктам 3, 5-12 формулы по оспариваемому патенту и имеющий определенные характеристики;

- в изобретении по пункту 3 формулы оспариваемого патента имеется «фрагмент ДНК плазмиды рИС19 с 2487 н по 2577 н размером 92 п.о. содержит промотор гена бета-лактамазы», в то время как в противопоставленном патентном документе [D2] указан «промотор гена альфа-лактамазы»;

- в изобретении по пункту 4 формулы оспариваемого патента штамм бактерий *Escherichia coli* SX50 содержит новую плазмиду рSX50, охарактеризованную в пункте 3 указанной формулы, в отличие от технического решения, известного из противопоставленного патентного документа [D2].

По мнению патентообладателя, изобретение по пунктам 1, 5 формулы по оспариваемому патенту соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку:

- «натрия цитрат» в изобретении по пункту 1 формулы оспариваемого патента используется для стабилизации рекомбинантного лейкоцитарного альфа -2в интерферона человека, полученного с использованием новой рекомбинантной плазмидной ДНК по пункту 3 формулы оспариваемого патента, в то время как в противопоставленных источниках [D3] и [D4] - для стабилизации растворов мочевины;

- на основании противопоставленных источников информации [D2], [D5]- [D11] не установлена известность влияния выявленных в них технических решений на указанный в изобретении по пунктам 5-12 формулы оспариваемого патента технический результат.

Учитывая изложенное, патентообладатель считает, что группа изобретений по оспариваемому патенту соответствует условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень».

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

С учетом даты подачи заявки (08.11.2006), по которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки охраноспособности заявленной группы изобретений включает Патентный закон Российской Федерации от 23 сентября 1992 г. № 3517-1 с изменениями и дополнениями, внесенными Федеральным законом от 07.02.2003 № 22-ФЗ(далее – Закон), Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента от 06.06.2003, № 82 и зарегистрированным Минюстом Российской Федерации 30.06.2003, № 4852 с изменениями, внесенными приказом Роспатента от 11.12.2003, № 161, зарегистрированным Минюстом Российской Федерации 17.12.2003, № 5334 (далее – Правила ИЗ) и Правила ППС.

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

Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники.



Согласно подпункта 1 пункта 19.5.2 Правил ИЗ, проверка новизны изобретения проводится в отношении всей совокупности признаков, содержащихся в независимом пункте формулы изобретения.

Согласно подпункта 4 пункта 19.5.2 Правил ИЗ, изобретение признается известным из уровня техники и не соответствующим условию патентоспособности «новизна», если в уровне техники выявлено средство, которому присущи признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в предложенной заявителем формуле изобретения, включая характеристику назначения.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.3 Правил ИЗ 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 установлена известность влияния отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий включает:

- 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 установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.3 Правил ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности:

- на замене какой-либо части (частей) известного средства другой известной частью для достижения технического результата, в отношении которого установлено влияние именно такой замены;

- 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;

Согласно подпункта 5 пункта 19.5.3 Правил ИЗ, изобретение не рассматривается как не соответствующее изобретательскому уровню из-за его кажущейся простоты и раскрытия в материалах заявки механизма достижения технического результата, если такое раскрытие стало известно не из уровня техники, а только из материалов заявки.

Согласно подпункту 6 пункта 19.5.3 Правил ИЗ, известность влияния отличительных признаков заявленного изобретения на технический результат может быть подтверждена как одним, так и несколькими источниками информации. Допускается привлечение аргументов, основанных на общеизвестных в конкретной области техники знаниях, без указания каких-либо источников информации.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.4 Правил ИЗ, если заявлена группа изобретений, проверка патентоспособности проводится в отношении каждого из входящих в нее изобретений. Патентоспособность группы может быть признана только тогда, когда патентоспособны все изобретения группы.

Согласно п. 4.9 Правил ППС при рассмотрении возражения коллегия Палаты по патентным спорам вправе предложить лицу, подавшему заявку на выдачу патента на изобретение внести изменения в формулу изобретения, если эти изменения устраняют причины, послужившие единственным основанием для вывода о несоответствии рассматриваемого

объекта условиям патентоспособности, а также основанием для вывода об отнесении заявленного объекта к перечню решений (объектов), не признаваемых патентоспособными изобретениями.

Группе изобретений по оспариваемому патенту представлена правовая охрана в объеме признаков, содержащихся в независимых пунктах 1, 3, 4, 5 формулы изобретения по оспариваемому патенту, приведенной выше.

При анализе доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся несоответствия изобретения по независимому пункту 1 (в отношении альтернативы «натрия ацетат») формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна» установлено следующее.

Из патентного документа [D1] (см. пп.1, 2 формулы, стр. 3 описания) известен раствор для инъекций, содержащий интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, инертный полимерный стабилизирующий агент, неионогенное поверхностно-активное вещество, буферную систему, регулятор осмотического давления и воду для инъекций и содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее динатриевую соль, в качестве полимерного стабилизирующего агента - декстран или реополиглукин с молекулярной массой декстрана 30-50 кД, в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества - твин 80, в качестве буферной системы включает натрия ацетат для обеспечения pH раствора 4,5-5,5, а в качестве регулятора осмотического давления - натрия хлорид при следующем соотношении компонентов, мкг/мл:

Интерферон альфа	(1-15)·10 <sup>6</sup> МЕ
Натрия ацетат	1230-1640
ЭДТА или ее динатриевая соль	60-80

Натрия хлорид	5800-7500
Твин 80	100-150
Декстран или реополиглукин (в пересчете на декстран)	40000-100000
Вода для инъекций	До 1 мл

Раствор для инъекций по патентному документу [D1] содержит признаки, включающие родовое понятие, отражающее назначение, идентичные всем признакам в части альтернативы «натрия ацетат», содержащимся в изобретении по пункту 1 формулы по оспариваемому патенту.

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать один из вариантов изобретения по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту, содержащей в качестве буферной системы «натрия ацетат», не соответствующим условию патентоспособности «новизна».

При анализе доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся несоответствия изобретения по независимому пункту 3 формулы к оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна» установлено следующее.

Из патентного документа [D2] (см. п.1 формулы и описание) известна рекомбинантная плазмидная ДНК рSX50, кодирующая синтез рекомбинантного человеческого альфа-2b интерферона, имеющая 3218 пар оснований (п.о.), и состоящая из следующих фрагментов ДНК: последовательность с 1 нуклеотида по 176 нуклеотида (н.) включает фрагмент ДНК размером 176 п.о., содержащий триптофановый промотор ( $P_{trp}$ ), последовательность с 177 н. по 194 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о., содержащий последовательность Шайн

Дельгарно, ответственный за инициацию трансляции, последовательность с 195 н. по 695 н. включает фрагмент ДНК размером 501 п.о., содержащий ген интерферона с нуклеотидными заменами: 37 (A $\rightarrow$ C), 39 (G $\rightarrow$ T), 40 (A $\rightarrow$ C), 42 (G $\rightarrow$ T), 67 (A $\rightarrow$ C), 69 (G $\rightarrow$ T), 70 (A $\rightarrow$ C), 72 (A $\rightarrow$ T), 96 (G $\rightarrow$ A), 100 (A $\rightarrow$ C), 102 (A $\rightarrow$ T), 114 (A $\rightarrow$ C), 120 (C $\rightarrow$ G), 126 (G $\rightarrow$ A), 129 (G $\rightarrow$ A), 330 (C $\rightarrow$ G), 339 (G $\rightarrow$ A), 342 (G $\rightarrow$ A), 487 (A $\rightarrow$ C), 489 (A $\rightarrow$ T), 495 (G $\rightarrow$ A), последовательность с 696 н. по 713 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о., содержащий синтетический полилинкер, последовательность с 714 н. по 1138 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рКК223-3 с 4129 н. по 4553 н. размером 425 п.о., содержащий последовательность строгого терминатора транскрипции  $gntVT_1T_2$ , последовательность с 1139 н. по 1229 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 2487 н. по 2577 н. размером 91 п.о., содержащий промотор гена  $\alpha$ - лактамазы (ген устойчивости к ампициллину - Amp<sup>R</sup>), последовательность с 1230 н. по 2045 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC4К с 720 н. по 1535 н. размером 816 п.о., содержащий структурную область гена  $kan$ , последовательность с 2046 н. по 3218 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 1625 по 453 н. размером 1173 п.н., содержащий последовательность, ответственную за репликацию плазмиды ( $ori$ ) и  $lac$  промотора ( $P_{lac}$ ).

Отличием изобретения по независимому пункту 3 формулы к оспариваемому патенту от технического решения, известного из противопоставленного патентного документа [D2] является признак «промотор гена  $\beta$ -лактамазы», в то время как в документе [D2] указан «промотор гена  $\alpha$ - лактамазы».

Таким образом, в возражении не представлено доводов, позволяющих признать изобретение по независимому пункту 3 формулы по

оспариваемому патенту несоответствующим условию патентоспособности «новизна».

При анализе доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся несоответствия изобретения по независимому пункту 4 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности «новизна» установлено следующее.

Из патентного документа [D2] (см. п.2 формулы, стр. 3 описания) известен штамм бактерий *Escenchia coli* SX50, содержащий плазмиду pSX50 и который депонирован во Всероссийской коллекции промышленных микроорганизмов (коллекционный номер В-8550), являющийся продуцентом рекомбинантного лейкоцитарного альфа-2b интерферона человека.

Штамм бактерий *Escenchia coli* SX50 по патентному документу [D2] содержит признаки, включающие родовое понятие, отражающее назначение, идентичные всем признакам, содержащимся в изобретении по независимому пункту 4 формулы по оспариваемому патенту.

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать изобретение по пункту 4 формулы к оспариваемому патенту несоответствующим условию патентоспособности «новизна».

При анализе доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся несоответствия изобретения по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту (в отношении альтернативы «цитрат натрия») условию патентоспособности «изобретательский уровень» установлено следующее.

Как следует из описания к оспариваемому патенту техническим результатом изобретения, охарактеризованного пунктом 1 формулы по оспариваемому патенту является «высокая стабильность и активность раствора для инъекций при хранении и не вызывающих побочных эффектов при его использовании».

В качестве ближайшего аналога рассматривается известный из патентного документа [D1] раствор для инъекций, содержащий интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, инертный полимерный стабилизирующий агент, неионогенное поверхностно-активное вещество, буферную систему, регулятор осмотического давления и воду для инъекций и содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее динатриевую соль, в качестве полимерного стабилизирующего агента - декстран или реополиглукин с молекулярной массой декстрана 30-50 кД, в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества - твин 80, а в качестве регулятора осмотического давления - натрия хлорид при следующем соотношении компонентов, мкг/мл:

Интерферон альфа	(1-15)·10 <sup>6</sup> МЕ
Натрия ацетат	1230-1640
ЭДТА или ее динатриевая соль	60-80
Натрия хлорид	5800-7500
Твин 80	100-150
Декстран или реополиглукин (в пересчете на декстран)	40000-100000
Вода для инъекций	До 1 мл

Отличием данного изобретения от технического решения, известного из патентного документа [D1] является использование в качестве буферной системы цитрата натрия в количестве 1470 - 1960 мкг/мл для обеспечения рН раствора 4,4-5,5.

Из патентного документа [D3] известно использование цитрата натрия в качестве буферной системы для улучшения стабильности растворов при производстве фармацевтических композиций, что позволяет добиться стабилизации и активности раствора для инъекций при хранении, не вызывающих при этом побочных эффектов при его использовании.

При этом, учитывая известность использования ацетата натрия в качестве буферной системы для обеспечения рН раствора 4,4-5, следует согласиться с доводами лица, подавшего возражение, в том, что подбор цитрата натрия в количестве 1470 - 1960 мкг/мл для обеспечения рН раствора 4,4-5, является очевидным приемом для создания того же рН, как и в известной композиции с использованием ацетата натрия (см. описание к патентному документу [D4]).

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать изобретение по независимому пункту 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту (в отношении альтернативы «цитрат натрия») несоответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень».

При анализе доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся несоответствия изобретения по независимому пункту 5 формулы изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» установлено следующее.



В качестве ближайшего аналога рассматривается известный из патентного документа [D2] способ получения интерферона альфа-2b человека, включающий культивирование штамма *Escherichia coli* SX50 в питательной среде, постоянное добавление субстратов в процессе биосинтеза, клетки микроорганизма механически разрушают при высоком давлении, отделяют растворимые клеточные компоненты от нерастворимого интерферона, растворяют интерферон в 6 М буферном растворе гуанидин гидрохлорида, ренатурацию интерферона физиологическим буферным раствором в присутствии хаотропных агентов, трехстадийную хроматографическую очистку интерферона.

Отличием изобретения по независимому пункту 5 формулы по оспариваемому патенту от технического решения, известного из патентного документа [D2], являются следующие признаки:

- использование для растворения интерферона 8М мочевины в качестве альтернативы гуанидин гидрохлориду;
- ренатурация интерферона физиологическим буферным раствором в присутствии детергентов в дополнение к хаотропным агентам или вместо них;
- четырехстадийная хроматографическая очистка интерферона.

Из источника информации [D5] известно использование 8М мочевины для растворения веществ белковой природы, каким является интерферон с целью его очистки.

В отношении признака, касающегося четырехстадийной хроматографической очистки интерферона, следует отметить, что поскольку в независимом пункте 5 формулы изобретения по оспариваемому патенту

не указаны конкретные виды хроматографии, то в части данного признака можно согласиться с доводами лица, подавшего возражение в том, что он раскрыт в технических решениях по патентным документам [D8] - [D10]. В патентном документе [D2] используются три стадии хроматографической очистки интерферона, причем две последние стадии совпадают с указанными в примере реализации изобретения по оспариваемому патенту. Так, выбор катионообменной и обратнофазной хроматографии (первые две стадии изобретения по оспариваемому патенту) вместо аффинной хроматографии (первая стадия хроматографической очистки, раскрытой в патентном документе [D2]) является очевидным для специалиста в данной области техники (см. патентный документ [D8], стр. 2 описания; [D9], стр.1). Более того, использование и обратнофазной и катионообменной хроматографии для очистки именно интерферона в целях фармацевтического применения известно из патентного документа [D10] (см. реферат, фиг. 1,2,4).

Из патентного документа [D7] известна ренатурация альфа-2b интерферона физиологическим буферным раствором в присутствии детергентов.

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать изобретение по независимому пункту 5 формулы по оспариваемому патенту (в отношении альтернатив «хаотропных агентов» или «детергентов») несоответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В отношении альтернативы «хаотропных агентов и детергентов», следует отметить, что в противопоставленных источниках информации [D1] - [D11] отсутствуют сведения о ренатурации интерферона физиологическим

буферным раствором именно в присутствии детергентов в дополнение к хаотропным агентам.

Таким образом, в возражении не представлено доводов, позволяющих признать изобретение по независимому пункту 5 формулы по оспариваемому патенту (в отношении альтернативы «хаотропных агентов и детергентов») несоответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Учитывая вышеизложенное, на заседании коллегии палаты по патентным спорам 26.01.2009 патентообладателю было предложено для признания патента недействительным частично в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС откорректировать формулу изобретения.

27.03.2009 патентообладатель представил уточненную формулу изобретения в следующей редакции:

«1. Рекомбинантная плазмидная ДНК рSX50, кодирующая синтез рекомбинантного человеческого альфа-2b интерферона, имеет 3218 пар оснований (п.о.), и характеризуется наличием следующих фрагментов ДНК: последовательность с 1 нуклеотида по 176 нуклеотида (н.) включает фрагмент ДНК размером 176 п.о., содержащий триптофановый промотор ( $P_{trp}$ ), последовательность с 177 н. по 194 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о., содержащий последовательность Шайн Дельгарно, ответственный за инициацию трансляции, последовательность с 195 н. по 695 н. включает фрагмент ДНК размером 501 п.о., содержащий ген интерферона с нуклеотидными заменами: 37 (A $\rightarrow$ C), 39 (G $\rightarrow$ T), 40 (A $\rightarrow$ C), 42 (G $\rightarrow$ T), 67 (A $\rightarrow$ C), 69 (G $\rightarrow$ T), 70 (A $\rightarrow$ C), 72 (A $\rightarrow$ T), 96 (G $\rightarrow$ A), 100 (A $\rightarrow$ C), 102 (A $\rightarrow$ T), 114 (A $\rightarrow$ C), 120 (C $\rightarrow$ G), 126 (G $\rightarrow$ A), 129 (G $\rightarrow$ A), 330 (C $\rightarrow$ G), 339 (G $\rightarrow$

A), 342 (G $\rightarrow$ A), 487 (A $\rightarrow$ C), 489 (A $\rightarrow$ T), 495 (G $\rightarrow$ A), последовательность с 696 н. по 713 н. включает синтетический фрагмент ДНК размером 18 п.о., содержащий синтетический полилинкер, последовательность с 714 н. по 1138 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рКК223-3 с 4129 н. по 4553 н. размером 425 п.о., содержащий последовательность строгого терминатора транскрипции  $\text{gntBT}_1\text{T}_2$ , последовательность с 1139 н. по 1229 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 2487 н. по 2577 н. размером 91 п.о., содержащий промотор гена  $\beta$ -лактомазы (ген устойчивости к ампициллину - Amp<sup>R</sup>), последовательность с 1230 н. по 2045 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC4K с 720 н. по 1535 н. размером 816 п.о., содержащий структурную область гена *kan*, последовательность с 2046 н. по 3218 н. включает фрагмент ДНК плазмиды рUC19 с 1625 по 453 н. размером 1173 п.н., содержащий последовательность, ответственную за репликацию плазмиды (*ori*) и *lac* промотора (P<sub>lac</sub>).

2. Штамм бактерий *Escherichia coli* SX50, содержащий плазмиду рSX50 по п.1 - продуцент рекомбинантного лейкоцитарного альфа-2b интерферона человека.

3. Способ получения рекомбинантного интерферона альфа-2b человека, характеризующийся тем, что штамм *Escherichia coli* SX50 по п.2, содержащий рекомбинантную плазмидную ДНК рSX50 по п.1, культивируют в питательной среде, с постоянным добавлением субстратов в процессе биосинтеза, далее клетки микроорганизма механически разрушают при высоком давлении, отделяют растворимые клеточные компоненты от нерастворимого интерферона, далее растворяют интерферон в буферном растворе 8М мочевины, затем проводят его ренатурацию физиологическим буферным раствором в присутствии детергентов и хаотропных агентов, применяют контролируемое окисление интерферона с помощью пар

окисленного и восстановленного глутатиона, сульфата меди и кислорода воздуха или перекиси водорода при постоянном контроле редокс-потенциала и далее проводят четырехстадийную хроматографическую очистку интерферона.

4. Способ по п.3, отличающийся тем, что использование нового штамма позволяет получать при биосинтезе большее количество интерферона с 1 л культуральной среды.

5. Способ по п.3, отличающийся тем, что глубинное культивирование проводят на питательной среде с пониженным содержанием триптофана при непрерывном добавлении питательных субстратов.

6. Способ по п.3, отличающийся тем, что отделение растворимых клеточных компонентов (ДНК, РНК, белков, липополисахаридов) от нерастворимой формы интерферона проводят буферными растворами, содержащими детергенты и хаотропные агенты (Тритон X100, мочевины) при высоком давлении.

7. Способ по п.3, отличающийся тем, что использование физиологических буферных растворов при ренатурации в присутствии детергентов или детергентов и хаотропных агентов позволяет повысить выход корректно ренатурированной формы интерферона.

8. Способ по п.3, отличающийся тем, что проводят четырехстадийную хроматографическую очистку интерферона, что позволяет получать субстанцию интерферона более 99% чистоты по данным электрофореза в редуцирующих и нередуцирующих условиях и более 98% по данным RF HPLC и не содержащую пирогенов (LAL-тест).

9. Раствор для инъекций, включающий рекомбинантный интерферон альфа-2b человека, полученный способом по п.п. 3-8, инертный полимерный стабилизирующий агент, неионогенное поверхностно-активное вещество, буферную систему, регулятор осмотического давления и воду для инъекций и содержащий этилендиаминтетрауксусную кислоту или ее динатриевую соль, в качестве полимерного стабилизирующего агента - декстран или реополиглюкин с молекулярной массой декстрана 30-50 кД, в качестве неионогенного поверхностно-активного вещества - твин 80, в качестве буферной системы включает натрия ацетат или натрия цитрат для обеспечения pH раствора 4,5-5,5, а в качестве регулятора осмотического давления - натрия хлорид при следующем соотношении компонентов, мкг/мл:

Интерферон альфа -2b рекомбинантный человеческий	(1-15)·10 <sup>6</sup> МЕ
натрия цитрат	1470-1960
ЭДТА или ее динатриевая соль	60-80
Натрия хлорид	5800-7500
Твин 80	100-150
Декстран или реополиглюкин (в пересчете на декстран)	40000-100000
Вода для инъекций	До 1 мл

В связи с тем, что на дату представления уточненной формулы изобретения у коллегии палаты по патентным спорам не было оснований для признания ее непатентоспособной, данная формулы была направлена в Федеральный институт промышленной собственности Федеральной службы

по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам для проведения дополнительного информационного поиска в соответствии с пунктом 5.1 Правил ППС.

В дальнейшем лицо, подавшее возражение в рамках первоначально поданного возражения представило свои доводы, касающиеся данной уточненной формулы. Так, в отношении объекта изобретения по независимому пункту 1 указанной формулы, характеризующего рекомбинантную плазмиду ДНК, была представлена подробная характеристика последовательности ДНК рSX50. Анализ представленной характеристики показал, что последовательность указанной ДНК рSX50 полностью идентична последовательности рекомбинантной плазмидной ДНК, известной из противопоставленного патентного документа [D2]. В ходе обсуждения также было установлено, что признак, содержащий «промотор гена  $\beta$ -лактамазы» по сути является дублирующим признаком определенного фрагмента ДНК плазмиды рUC19. То есть, в изобретении по оспариваемому патенту и в известном из патентного документа [D2] техническом решении, плазмидной ДНК используется один и тот же фрагмент ДНК плазмиды рUC19, а именно – с 2487 н. по 2577 н. размеры 91 п.о. Данные сведения подтверждают известность изобретения по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту из патентного документа [D2]. Патентообладатель не представил аргументов, опровергающих данные доводы как в отношении установленной идентичности последовательностей рекомбинантных плазмидных ДНК – известной из патентного документа [D2] и указанной в изобретении по оспариваемому патенту, так и в отношении того, что в противопоставленном документе [D2] указан другой промотор гена, а именно «промотор гена  $\alpha$ -лактамазы».

Таким образом, лицо, подавшее возражение, представило доказательства того, что формула изобретения не может быть скорректирована в том виде, в каком она представлена патентообладателем.

Исходя из изложенного, можно констатировать, что в возражении содержатся основания, позволяющие признать оспариваемый патент недействительным.

Учитывая изложенное, палата по патентным спорам решила:

**удовлетворить возражение, поступившее 13.10.2008, патент Российской Федерации № 2319502 на изобретение признать недействительным полностью.**