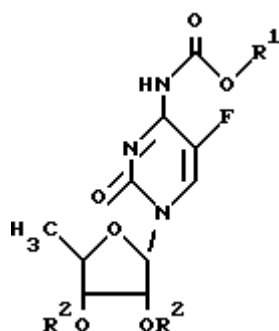


ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия палаты по патентным спорам 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 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Общества с ограниченной ответственностью «Генфа» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее в палату по патентным спорам 28.09.2011, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2135511, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2135511 на группу изобретений «N-оксикарбонилзамещенные 5'-деокси-5-фторцитидины фармацевтический препарат» выдан по заявке № 93056196/04 на имя компании «Ф.Хоффманн-Ля Рош АГ», Швеция (далее – патентообладатель). Патент № 2135511 действует со следующей формулой изобретения:

«1. N-оксикарбонилзамещенные 5'-деокси-5-фторцитидины общей формулы



в которой R^1 представляет насыщенный или ненасыщенный нормальный или разветвленный углеводородный радикал, в котором число атомов углерода в самой длинной прямой цепи составляет три-семь, или радикал формулы $-(CH_2)_n-Y$, где $n = 0 - 4$; если Y представляет циклогексил, или $n = 2 - 4$, если Y представляет низшую алкокси C_1-C_4 группу или фенил; R^2 представляет атом водорода или ацил, легко гидролизуемый в физиологических условиях.

2. Соединения по п. 1, отличающиеся тем, что R^1 выбирают из группы, включающей: н-пропил, н-бутил, изобутил, 2-этилбутил, 3,3-диметилбутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, аллил, циклогексил, циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, 2-метоксиэтил, фенэтил, 4-фенилбутил.

3. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что выбраны из группы, включающей:

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(пропоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(гексилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(изопентилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(неопентилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси- N^4 [(3,3-диметилбутоксикарбонил)]-5-фторцитидин,

5'-деокси- N^4 [(2-этилбутил)оксикарбонил]-5-фторцитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -[2-фенилэтоксикарбонил]цитидин,

2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-5-фтор- N^4 -(пропоксикарбонил)-цитидин,

2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-5-фтор- N^4 -(пентилоксикарбонил)-цитидин,

2',3'-ди-О-ацетил- N^4 -(бутоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитидин,

2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-5-фтор- N^4 -(изопентилоксикарбонил)-цитидин,

2',3'-ди-О-бензоил-N⁴-(бутоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитидин,
2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-5-фтор-N⁴-(гексилоксикарбонил)-цитидин,
2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-N⁴-[(2-этилбутил)оксикарбонил]-5-фторцитидин,
2',3'-ди-О-ацетил-N⁴-[(циклогексилметокси)карбонил]-5'-деокси-5-
фторцитидин,
2',3'-ди-О-ацетил-5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(2-фенилэтокси)карбонил]-цитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(2-пропилпентил)оксикарбонил]-цитидин,
5'-деокси-N⁴-[(2-этилгексил)оксикарбонил]-5-фторцитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-(гептилоксикарбонил)-цитидин,
N⁴-[(2-циклогексилэтокси)карбонил]-5'-деокси-5-фторцитидин,
N⁴-[(3-циклогексилпропил)оксикарбонил]-5'-деокси-5-фторцитидин,
N⁴-(циклогексиллоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(3-фенилпропил)оксикарбонил]-цитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(2-метоксиэтокси)карбонил]-цитидин,
особенно N⁴-(бутоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитидин и
5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пентилоксикарбонил)цитидин.

4. Соединения по пп. 1, 2 или 3, обладающие противоопухолевой активностью.

5. Соединение по пп. 1 - 3 или 4, представляющее собой 5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пентилоксикарбонил)цитидин с противоопухолевой активностью.

6. Фармацевтический препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержащий активный компонент и фармацевтически

приемлемый носитель, отличающийся тем, что в качестве активного компонента он содержит соединение общей формулы I по п.1, или гидрат, или сольват этого соединения».

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 условию патентоспособности «промышленная применимость».

Для подтверждения доводов, указанных в возражении, представлены следующие материалы:

- Михайлов А.Д. и др. «Метастазирование меланомы человека на иммунодефицитных мышах. Опухолевые клетки в кровотоке». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1994, стр. 188-191 (далее- [1]);

- Михайлов А.Д. и др. «Диссеминация клеток солидных опухолей человека в кровотоке иммунодефицитных животных». Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995, № 12, стр. 615-618 (далее- [2]);

- Михайлов А.Д. «Факторы, модулирующие каскады передачи сигналов, и мониторинг спонтанного метастазирования в условиях экспериментальных моделей». Автореферат докторской диссертации. 2002 (далее- [3]);

- патентный документ RU № 2264217 (далее- [4]);

- Соловьев В.Н. и др. Фармакокинетика, М., 1980, стр. 104-107 (далее- [5]).

По мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют сведения, подтверждающие эффективность активного метаболита 5-ФУ и эффективность метаболизирования 5'-ДФУР для всех соединений общей формулы I. Исходя

из описания к оспариваемому патенту, фармакокинетические показатели 5'-ДФУР определены лишь для 10 соединений, в то время как «правомерность структуры Маркуша (общая структура, имеющая общность строения) определяется наличием одинаковых свойств у всех соединений в целом, заявленных в пределах этой структуры». При этом химическая формула I по оспариваемому патенту не позволяет идентифицировать структуру всех соединений, подпадающих под эту формулу, так как включает неопределенное количество соединений благодаря многообразию различных комбинаций радикалов-заместителей.

Как отмечено в возражении, согласно данным, представленным в таблицах 3 и 4 к оспариваемому патенту, на противоопухолевую активность тестировались только соединения 12, 13, 24, 10, 11, 14 и 27. При этом противоопухолевая активность определялась только по проценту ингибирования роста опухоли. По мнению лица, подавшего возражение, эти данные противоречат сведениям, известным из источников информации [1]-[3], где говорится о том, что модели опухолей, включая ксенотрансплантанты человеческих опухолей на иммуносупрессированных животных, отличаются высоким уровнем роста злокачественной ткани и не учитывают основной характеристики протекания заболевания у человека, а именно, постепенной эволюции опухолевых клеток. То есть, протекание опухолевого процесса в организме человека отличается от его протекания на моделях опухолей.

В возражении обращается внимание на то, что представленные в описании к оспариваемому патенту данные тестирования противоопухолевой активности на ксенотрансплантанте CXF280 рака ободочной кишки человека определялись по проценту ингибирования роста опухоли. Однако, из патентного документа [4] известно, что уменьшение в опухоли в объеме не приводит к ее разрушению даже на фоне сильных

противоопухолевых агентов. То есть, данные тестирования противоопухолевой активности на ксенотрансплантате CXF280 рака ободочной кишки человека, противоречат известным из уровня техники сведениям, поскольку уменьшение объема опухоли, наблюдаемое в процессе описанных в изобретении по оспариваемому патенту экспериментов, не является свидетельством ее разрушения.

По мнению лица, подавшего возражение, данные об уровне 5' ДФУР в крови не доказывают возможность реализации назначения группы изобретений по оспариваемому патенту, а именно, получения соединений с необходимыми фармакокинетическими показателями, поскольку 5' ДФУР является лишь промежуточным метаболитом процесса биоконверсии N-оксикарбонил замещенных 5'-деокси-5-фторцитидинов общей формулы I в активный метаболит 5-ФУ (5-фторурацил), который известен в качестве противоопухолевого средства.

На основании изложенных в возражении доводов лицо, подавшее возражение считает, что в материалах заявки, по которой был выдан оспариваемый патент «не показана возможность осуществления изобретения с реализацией указанного назначения» и не приведены сведения, подтверждающие возможность получения технического результата, указанного в описании изобретения к оспариваемому патенту.

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

Патентообладатель 16.03.2012 до даты заседания коллегии (20.03.2012) представил отзыв по мотивам возражения. К отзыву приложены следующие материалы:

- Comparative Antitumor Activity and intestinal Toxicity of 5'-Deoxy – 5 – fluorouridine and its фторцитидинов Prodrug Trimethoxybenzoyl - 5'-deoxy-

5- fluorocytidine. Yasuyuki Ninomiya et al. Jpn. J. Cancer Res. 81, 188-195, February 1990 (далее- [6]);

- Purification and Properties of Cytidine Deaminase from Normal and Leukemic Granulocytes. Bruce A. Chabner et.al. J. Clin. Invest. 1974 March, 53(3), 922-931 (далее- [7]);

- Aktivation of 5'-Deoxy- 5- fluorocytidine by Thymidine Phosphorylase in Human Tumors. Akira Kono et al. Chem. Pharm. Bull. 31(1) 175-178, 1983 с переводом релевантных частей (далее- [8]);

- Miwa M et al., Nippon Roche Research Center Kajiwara-200, Kanagawa. Gan To Kagaku Ryoho. 1987, Oct., 14(10), 2924-9 с переводом релевантных частей (далее- [9]);

- Tumor inhibitory Effects of New Fluorouracil Derivative: 5'-Deoxy- 5- fluorocytidine. W. Bollac and H.R. Hartmann. Pharmaceutical Research Department, F. Hoffmann-La Roche and Co., Ltd., CH-4002 Basel, Switzerland. Europ. J. Canser, Vol. 16, pp. 427-432. Pergamon Press 1980, с переводом релевантных частей (далее- [10]).

Суть представленных в отзыве аргументов сводится к следующему.

По мнению патентообладателя, получение производных общей структурной формулы I раскрыто в описании к оспариваемому патенту.

Сведения о реализации биологической активности соединений структурной формулы I представлены в таблице 1 описания к оспариваемому патенту. Так, испытания по фармакокинетическим показателям на обезьянах проиллюстрированы в таблице 2, противоопухолевое действие – в таблице 3, а улучшение вызванного опухолью общего истощения фторированными пиримидинами у мышей – в таблице 4.

В отзыве отмечено, что подтверждения возможности достижения технического результата при оценке условия патентоспособности «промышленная применимость» не требуется, если соблюдено условие

осуществления изобретения и реализации его назначения.

В отношении данных уровня 5' ДФУР в отзыве обращается внимание на то, что превращение предшественников 5-ФУ в 5'-ДФЦТ под действием фермента ациламидазы, обнаруживаемого преимущественно в печени, описано в источнике информации [6] и подтверждено экспериментально в таблице 1 описания к оспариваемому патенту.

Об обнаружении цитидиндезаминазы в большинстве тканей, включая печень, плазму и опухолевые ткани свидетельствует источник информации [7], а о проявлении противоопухолевой активности 5'-ДФУР после его расщепления до фторурацила и о селективном противоопухолевом действии 5'-ДФУР, обусловленном высокой активностью пиридиннуклеозидной фосфоорилазы в опухолях, свидетельствуют соответственно источники информации [8] и [9].

По мнению патентообладателя, применение данных, полученных для любого из известных промежуточных метаболитов, в частности, для 5'-ДФЦТ и 5'-ДФУР, служит подтверждением биологической активности соединений общей формулы I по оспариваемому патенту, принимая также во внимание сведения из источников информации [6]-[10].

На заседании коллегии лицо, подавшее возражение, представило дополнительные доводы к поданному возражению. Данные доводы касаются уточнения ранее поданного возражения, и сводятся к тому, что представленные в описании экспериментальные данные противоопухолевой активности для перечисленных в формуле изобретения соединений, обеспечивают возможность реализации назначения изобретения лишь в ряде случаев, на которые распространяется объем правовой охраны.

Так, по мнению лица, подавшего возражение, подтверждение проявления противоопухолевой активности имеется только для некоторых соединений общей формулы I по оспариваемому патенту, а именно для соединений 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28 и 29.

Лицо, подавшее возражение, обращает внимание на то, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют данные противоопухолевой активности для соединений по независимому пункту 1 формулы изобретения, в которых R1 является радикалом формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, где Y представляет циклогексил, или низшую алкокси C₁-C₄ группу или фенил, а R2 представляет ацил.

При этом в качестве сведений, подтверждающих возможность получения группы соединений, в которых R1 представляет ненасыщенный нормальный или разветвленный углеводородный радикал с числом атомов углерода в самой длинной прямой цепи три-семь, в описании приведен пример (пример 18) только для радикала аллил.

От лица, подавшего возражение, поступило заявление с просьбой признать недействительным патент в части «соединений, представленных в независимом пункте 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту, в которых радикал R1 представляет формулу $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, где $n = 0 - 4$, если Y представляет циклогексил или $n = 2 - 4$, если Y представляет низшую алкокси C₁-C₄ группу или фенил и радикал R² представляет ацил; и соединений, представленных в зависимом пункте 3 формулы по оспариваемому патенту, за исключением:

5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пропоксикарбонил)цитидина,

5'-деокси-5-фтор-N⁴-(гексилоксикарбонил)цитидина и

5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пентилоксикарбонил)цитидина».

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

С учетом даты подачи заявки (16.12.1993), по которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по указанному патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23.09.1992 №3517-1 (далее – Закон), Правила

составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные Роспатентом 20 сентября 1993 года, зарегистрированные в Минюсте РФ 05 ноября 1993 года, рег. № 386, (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 является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

Согласно пункту 3.2.1 Правил ИЗ описание изобретения должно раскрывать изобретение с полнотой, достаточной для осуществления.

Согласно подпункту 3 пункта 3.2.4.5 Правил ИЗ для изобретения, относящегося к новому индивидуальному химическому соединению с установленной структурой, приводится структурная формула, доказанная известными методами, физико-химические константы и описывается способ, которым новое соединение впервые получено. Подтверждается возможность использования этого соединения по определенному назначению, а для биологически активного соединения приводятся показатели количественных характеристик активности и токсичности, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

Если изобретение относится к группе (ряду) новых индивидуальных химических соединений с установленной структурой, описываемых общей структурной формулой, подтверждается возможность получения всех соединений группы (ряда) путем приведения общей схемы способа получения, а также примера получения конкретного соединения группы (ряда), а если группа (ряд) включает соединения с разными по химической природе радикалами - примеров, достаточных для

подтверждения возможности получения соединений с этими разными радикалами.

Для полученных соединений приводятся также их структурные формулы, подтвержденные известными методами, физико-химические константы, доказательства возможности реализации указанного назначения с подтверждением такой возможности в отношении некоторых соединений с разными по химической природе радикалами.

Если новые соединения являются биологически активными, приводятся показатели активности и токсичности для этих соединений, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

Если изобретение относится к промежуточному соединению, показывается также возможность его переработки в известный конечный продукт либо возможность получения из него нового конечного продукта с конкретным назначением или биологически активными свойствами.

Согласно подпункту 1 пункта 19.5.1 Правил ИЗ изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.1 Правил ИЗ при установлении возможности использования изобретения проверяется, содержат ли материалы заявки указание назначения заявленного объекта изобретения.

Проверяется также, описаны ли средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте формулы изобретения. При отсутствии таких сведений допустимо, чтобы указанные средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Кроме того, следует убедиться, что в случае осуществления

изобретения действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.1 Правил ИЗ если установлено, что на дату приоритета изобретения соблюдены все указанные требования, изобретение, охарактеризованное в данном независимом пункте формулы, признается соответствующим условию промышленной применимости.

При несоблюдении хотя бы одного из указанных требований делается вывод о несоответствии изобретения условию промышленной применимости.

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

Согласно пункту 4.9 Правил ППС, при рассмотрении возражения против выдачи патента на изобретение коллегия палаты по патентным спорам вправе предложить патентообладателю внести изменения в формулу изобретения, если без указанных изменений оспариваемый патент должен быть признан недействительным полностью, а при их внесении - может быть признан недействительным частично.

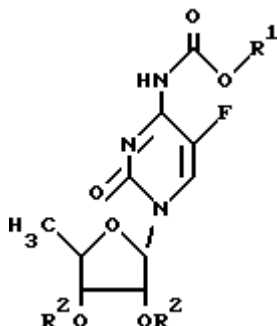
Группе изобретений по оспариваемому патенту представлена охрана в объеме совокупности признаков, содержащихся в формуле изобретения, приведенной выше.

Анализ доводов лица, подавшего возражение и доводов патентообладателя, показал следующее.

Формула изобретения по оспариваемому патенту содержит два (1 и б) независимых пункта формулы изобретения.

Изобретение по независимому пункту 1 формулы по

оспариваемому патенту относится к группе химических соединений, описанных общей структурной формулой (I)



и относящихся к производным N⁴-(замещенный оксикарбонил) - 5'-дезоксидеокси-5-фторцитидина общей формулы (I), в которой радикал R¹ охарактеризован как насыщенный или ненасыщенный нормальный или углеводородный радикал с числом атомов углерода в самой длинной цепи 3-7; радикал R¹ охарактеризован как -(CH₂)_n-Y, где n = 0 – 4, если Y представляет циклогексил; радикал R¹ охарактеризован как -(CH₂)_n-Y, где n = 2 – 4, если Y представляет низшую алкокси C₁-C₄ группу или фенил; радикал R² охарактеризован атомом водорода; радикала R² охарактеризован ацилом, легко гидролизуемый в физиологических условиях.

Изобретение по независимому пункту 6 формулы по оспариваемому патенту относится к противоопухолевым фармацевтическим препаратам, содержащим в качестве активного компонента соединения общей формулы (I) по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту.

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту, указаны N-оксикарбонилзамещенные 5'-деокси-5-фторцитидины общей формулы (I) (см. выше). При этом в описании к оспариваемому патенту

сказано, что данные соединения «применимы в качестве противоопухолевых средств».

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте б формулы изобретения по оспариваемому патенту указано на фармацевтический препарат, обладающий противоопухолевым действием. В описании к оспариваемому патенту содержатся сведения об утилитарном назначении фармацевтических препаратов по независимому пункту б формулы по оспариваемому патенту, а именно, «для лечения опухолей».

Таким образом, в описании и формуле изобретения по оспариваемому патенту содержится указание на назначение группы изобретений по указанному патенту.

В отношении получения соединений общей формулы I необходимо отметить следующее.

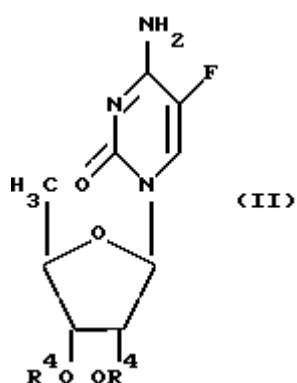
Группа соединений общей структурной формулой I охарактеризована в формуле и описании к оспариваемому патенту близкими по своей структуре и свойствам соединениями.

Так, согласно примерам 1-4, 9-11, 13, 27, содержащимся в описании к указанному патенту, к группе насыщенных нормальных углеводородов с атомами углерода в цепи от 3-7 относят пропил, бутил, пентил, гексил, гептил. К группе насыщенных разветвленных углеводородов C3-C7 относят изо-пентил, 2-этилбутил, изо-пентил, изобутил, 2-пропилэтил, 2-этилгексил, нео-пентил, 3,3-диметилбутил (примеры 5, 6, 14, 15, 24-26, 28, 29). К группе ненасыщенных нормальных или разветвленных углеводородов C3-C7 относят аллил (пример 18).

Сведения, подтверждающие получение соединений общей формулы

I по оспариваемому патенту представлены в описании к данному патенту и проиллюстрированы в примерах и таблицах (примеры 1, 10, 19, 28, 29, А, В, С, таблицы 5, 6, 7).

В описании к оспариваемому патенту содержатся сведения о том, что соединения общей формулы (I) получены по известным методикам. В частности, сказано, что «N⁴-(замещенный оксикарбонил) - 5'-ДФЦТ общей формулы (I), а также их гидраты или сольфаты могут быть получены реакцией соединения общей формулы (II)



в которой R⁴ представляет радикал для защиты гидроксигруппы, такой как: ацетил, бензоил, триметилсилил, трет-бутилдиметилсилил и так далее, с соединением общей формулы (III): R¹OCOC1, в которой R¹ принимает вышеуказанные значения, с последующим, если необходимо, удалением защитного радикала» (стр. 4, 5 описания к оспариваемому патенту).

При этом, как указано в описании к оспариваемому патенту (стр. 5), «...соединения вышеприведенной формулы (II) могут быть получены... по известной методике, приведенной, например, в патенте США № 4966891».

В описании к оспариваемому патенту представлены конкретные примеры получения соединений общей формулы (I).

Так, соединение 2',3'-ди-О-ацетил-5'-дезоксидезокси-5-фторцитидин получают из 5'-дезоксидезокси-5-фторцитидина (стр. 6 описания, пример «а») и из 5 – фторцитозина и 1, 2, 3-три-О-ацетил-5-дезоксидезокси – В-D- рибофуранозы (пример «б»).

На примере 1 (стр. 7 описания к оспариваемому патенту) показано получение 2',3'-ди-О-ацетил-5'-дезоксидезокси-5-фтор-N⁴(пропоксикарбонил)-цитидина. Аналогично получены соединения, приведенные в таблице 5 к оспариваемому патенту (соединения 2-9 со значениями радикалов R1 и R2: н-бутил и ацетил; н-пентил и ацетил; н-гексил и ацетил; изопентил и ацетил; 2-этилбутил и ацетил; циклогексилметил и ацетил; фенэтил и ацетил; н-бутил и бензоил). При этом, соединение 9 со значениями радикалов R1 и R2: н-бутил и бензоил получено из 2',3'-ди-О-бензоил-5'-дезоксидезокси-5-фторцитидина.

На примере 10 (стр. 7 описания к оспариваемому патенту) показано получение 5'-дезоксидезокси-5-фтор-N⁴(пропоксикарбонил)-цитидина. Аналогично получены соединения, приведенные в таблице 6 к оспариваемому патенту (соединения 11-18 со значениями радикалов R1 - н-бутил, н-пентил, н-гексил, изопентил, 2-этилбутил, циклогексилметил, фенэтил, аллил и R2 – Н).

На примере 19 (стр. 7,8 описания к оспариваемому патенту) показано получение N⁴(циклогексилоксикарбонил)-5'-дезоксидезокси-5-фторцитидина.

Аналогично получены соединения, приведенные в таблице 7 к оспариваемому патенту (соединения со значениями радикалов R1 и R2: 2-циклогексилэтил и Н; 3-циклогексилпропил и Н; 3-фенилпропил и Н; 2-метоксиэтил и Н; изобутил и Н; 2-пропилэтил и Н; 2-этилгексил и Н; н-

гептил и Н).

На примере 28 показано получение 5'-дезоксипенто-5-фтор-N⁴(неопентилоксикарбонил)-цитидина (стр. 8 описания к оспариваемому патенту).

На примере 29 показано получение 5'-дезоксипенто-N⁴ [(3,3-диметилбутоксикарбонил) – 5-фторцитидина (стр. 8 описания к оспариваемому патенту).

При этом значение радикала R₁, охарактеризованного как насыщенный или ненасыщенный нормальный или углеводородный радикал с числом атомов углерода в самой длинной цепи 3-7, подтверждено примерами 1-6, 9-15, 18, 24-29, представленных в описании к оспариваемому патенту.

Значение радикала R₁, охарактеризованного как -(CH₂)_n-Y, где n = 0 – 4, если Y представляет циклогексил – подтверждено примерами 7, 16, 19-21. Значение радикала R₁ -(CH₂)_n-Y, где n = 2 – 4, если Y представляет низшую алкокси C₁-C₄ группу или фенил, подтверждено примерами 8, 17, 22, 23, представленных в описании к оспариваемому патенту.

Значение радикала R² с атомом водорода подтверждено примерами 10-29, представленных в описании к оспариваемому патенту.

Значение радикала R² с ацилом, легко гидролизующимся в физиологических условиях подтверждено примерами 1-9, представленных в описании к оспариваемому патенту, относящимися к ацетиловому или бензоильному остаткам.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что получение

производных общей структурной формулы I раскрыто в описании к оспариваемому патенту, где также приведены характеристики полученных соединений.

В отношении отсутствия в описании к оспариваемому патенту сведений, подтверждающих возможность реализации указанного назначения - противоопухолевой активности – для всех соединений, охарактеризованных общей структурной формулой I, необходимо отметить следующее.

Исходя из представленных в таблицах 1-4 к оспариваемому патенту экспериментальных данных, противоопухолевая активность исследована у следующих соединений:

- где радикал R1 представляет насыщенный нормальный углеводородный радикал. в котором число атомов углерода в самой длинной прямой цепи составляет три-семь (в частности, соединения 11, 12, 13, 27);

- где радикал R1 представляет разветвленный углеводородный радикал (в частности, соединения 14, 15, 24, 25, 26);

- где радикал R1 представляет радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, где $n = 2 - 4$, если Y представляет фенил (в частности, соединения 17, 22);

- где радикал R1 представляет радикал формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, где $n = 0 - 4$, где Y представляет циклогексил (в частности, соединения 16, 22, 21).

Таким образом, представленные в указанных к оспариваемому патенту таблицах 1-4 экспериментальные данные позволяют говорить об исследовании противоопухолевой активности лишь у части соединений,

охарактеризованных обобщенной химической структурой общей формулы (I) по независимому пункту 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту.

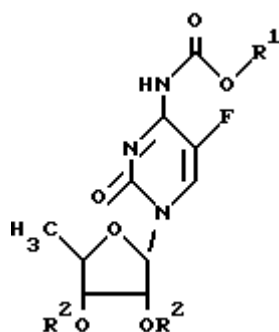
Так, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют сведения о противоопухолевой активности, в частности, соединений общей формулы I, в которых R1 является радикалом формулы $-(\text{CH}_2)_n\text{-Y}$, где Y представляет низшую алкокси C₁-C₄ группу, а R2 представляет ацил.

Что касается протекания активного метаболита 5-ФУ и метаболизирования 5'-ДФУР для всех соединений общей формулы I, то в источнике информации [6] описано превращение предшественников 5-фторурацила (5-ФУ) под действием ациламидазы в 5'-дезоксидеокси-5-фторцитидин (5'-ДФЦТ), с последующим их превращением под действием цитидиндезаминазы в 5'-дезоксидеокси-5-фторуридин (5'-ДФУР) и затем под действием пиридиннуклеозидной фосфорилазы - в 5-фторурацил (5-ФУ).

При этом, в источнике информации [7] содержатся сведения об обнаружении цитидиндезаминазы в большинстве тканей, включая печень, плазму и опухолевые ткани. Сведения о проявлении противоопухолевой активности 5'-ДФУР после его расщепления до фторурацила содержатся в источнике информации [8], а сведения о селективном противоопухолевом действии 5'-ДФУР, обусловленном высокой активностью пиридиннуклеозидной фосфорилазы в опухолях – в источнике информации [9].

На заседании коллегии 20.03.2012 патентообладатель, в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС, представил уточненный вариант формулы изобретения в следующей редакции:

«1. N-оксикарбонилзамещенные 5'-деокси-5-фторцитидины общей формулы



в которой R^1 представляет насыщенный нормальный или разветвленный углеводородный радикал, в котором число атомов углерода в самой длинной прямой цепи составляет три-семь,

или радикал формулы $-(CH_2)_n-Y$, где $n = 0 - 4$; если Y представляет циклогексил,

или $n = 2 - 4$, если Y представляет фенил;
 R^2 представляет атом водорода.

2. Соединения по п. 1, отличающиеся тем, что R^1 выбирают из группы, включающей: н-пропил, н-бутил, изобутил, 2-этилбутил, 3,3-диметилбутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, н-гептил, циклогексил, циклогексилметил, 2-циклогексилэтил, 3-циклогексилпропил, фенэтил, 4-фенилбутил.

3. Соединения по п.1, отличающиеся тем, что выбраны из группы, включающей:

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(пропоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(гексилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(изопентилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси-5-фтор- N^4 -(неопентилоксикарбонил)цитидин,

5'-деокси- N^4 [(3,3-диметилбутокси)карбонил]-5-фторцитидин,

5'-деокси- N^4 [(2-этилбутил)оксикарбонил]-5-фторцитидин,

5'-деокси-5-фтор-N⁴-[2-фенилэтокси)карбонил]цитидин,
5'-деокси-N⁴-[(2-этилгексил)оксикарбонил]-5-фторцитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-(гептилоксикарбонил)цитидин,
N⁴-[(2-циклогексилэтокси)карбонил]-5'-деокси-5-фторцитидин,
N⁴-[(3-циклогексилпропил)оксикарбонил]-5'-деокси-5-фторцитидин,
N⁴-(циклогексилоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(3-фенилпропил)оксикарбонил]цитидин,
5'-деокси-5-фтор-N⁴-[(2-метоксиэтокси)карбонил]цитидин,
особенно
N⁴-(бутоксикарбонил)-5'-деокси-5-фторцитин и
5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пентилоксикарбонил)цитидин.

4. Соединения по пп. 1, 2 или 3, обладающие противоопухолевой активностью.

5. Соединение по пп. 1 - 3 или 4, представляющее собой 5'-деокси-5-фтор-N⁴-(пентилоксикарбонил)цитидин с противоопухолевой активностью.

6. Фармацевтический препарат, обладающий противоопухолевым действием, содержащий активный компонент и фармацевтически приемлемый носитель, отличающийся тем, что в качестве активного компонента он содержит соединение общей формулы I по п.1, или гидрат, или сольват этого соединения».

Указанная формула была принята коллегией палаты по патентным спорам к рассмотрению и представлена представителю лица, подавшего возражение, для ознакомления.

Представитель лица, подавшего возражение, выразил согласие с совокупностью признаков изобретения, содержащихся в приведенной выше формуле.

При этом, поскольку уточнение формулы произведено путем исключения соединений, не исследованных на противоопухолевую активность, оснований для направления материалов заявки, по которой был выдан оспариваемый патент, на дополнительный информационный поиск не имелось.

Учитывая вышеизложенное, коллегия палаты по патентным спорам пришла к выводу о возможности

удовлетворить возражение, поступившее в Федеральную службу по интеллектуальной собственности 28.09.2011, признать патент Российской Федерации на изобретение № 2135511 недействительным частично и выдать новый патент на изобретение с формулой, уточненной патентообладателем и представленной на заседании коллегии 20.03.2012.