

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции действующей на дату подачи возражения и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 г. № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Общества с ограниченной ответственностью «Медицинская Исследовательская Компания «МИК»» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 14.04.2023, против выдачи патента Российской Федерации на группу изобретений № 2734876, при этом установлено следующее.

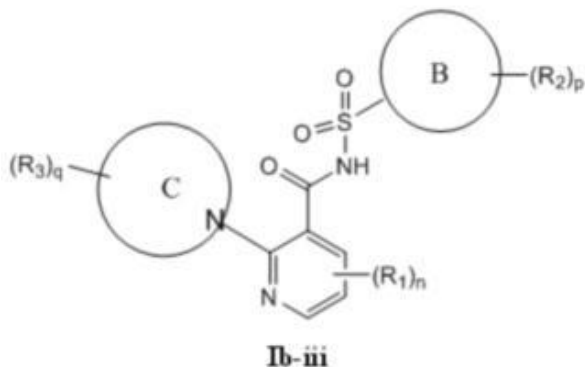
Патент Российской Федерации № 2734876 на группу изобретений «Модуляторы регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе» выдан по заявке № 2017115711 на имя ВЕРТЕКС ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ИНКОРПОРЕЙТЕД (US) (далее – патентообладатель).

По заявке № 2017115711 установлены конвенционные приоритеты от 06.10.2014 согласно заявке US 62/060,182, от 11.02.2015 согласно заявке US 62/114,767 и от 27.04.2015 согласно заявке US 62/153,120.

Дата подачи заявки № 2017115711 установлена по дате подачи международной заявки PCT/US 2015/054316 от 06.10.2015.

Патент действует со следующей формулой:

«1. Соединение формулы Ib-iii:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из них,

где:

кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором какой-либо из от 1 до 4 атомов кольца необязательно представляет собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, O или S, и где один атом азота на кольце С является точкой присоединения к пиридиновому кольцу;

и где независимо для каждого случая:

R₁ представляет собой галоген; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR; C6-С10 арил; C3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; C6-С10 арил; C3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или C6-С10 арил; C3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; C6-С10 арил, C3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов

независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-C6 алкил; C1-C6 алкил; C2-C6 алкенил; C2-C6 алкинил; C6-C10 арил; C3-C10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-C10 циклоалкил;

p равно 0, 1, 2 или 3;

r равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

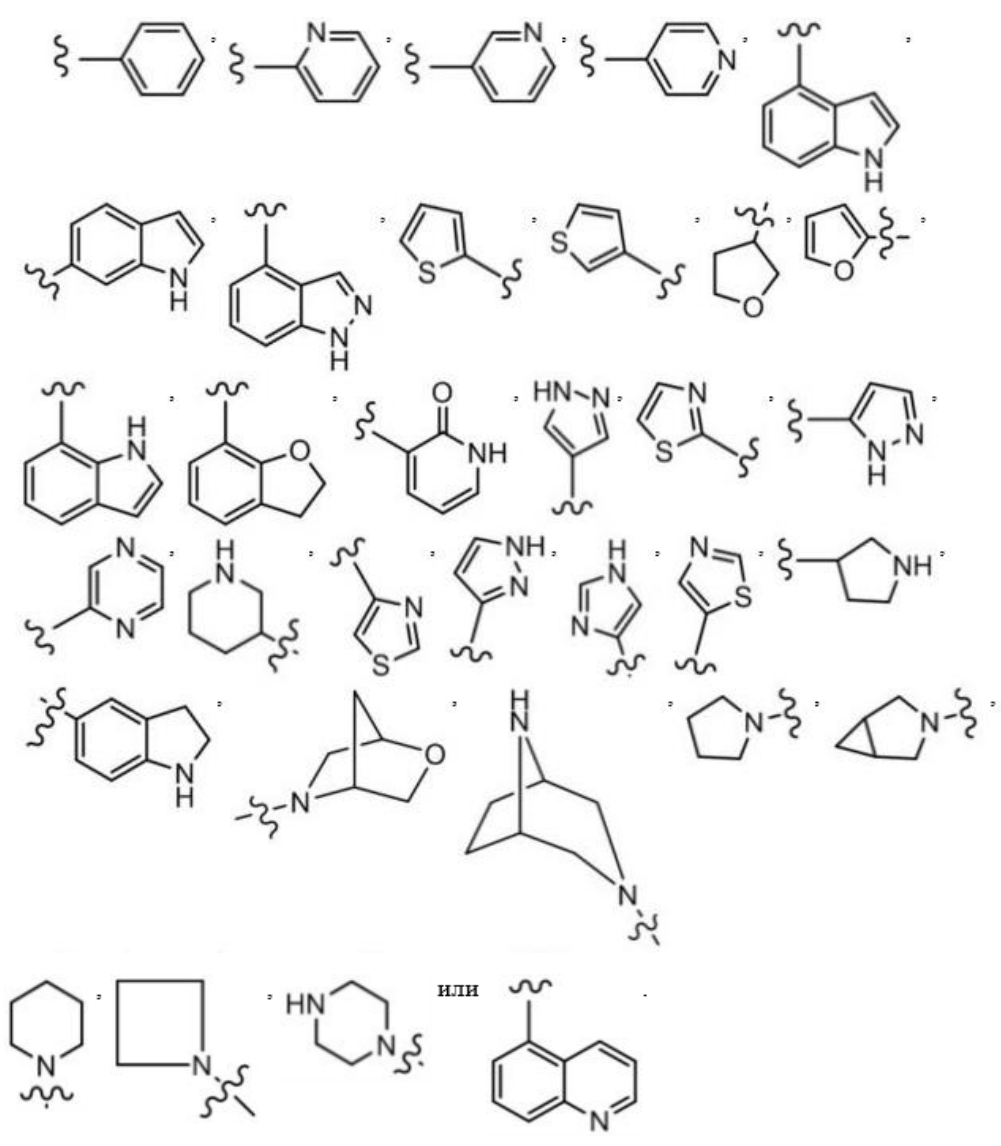
где каждая из конкретных групп для переменных R₁-R₄ необязательно может быть замещена одной или несколькими группами, выбранными из галогена, фосфо, OH, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, фторалкила, алкила, алкенила, алкинила, нитро, CN, гидроксила и (C1-C9 алкилен)-E, где до 4 звеньев CH₂ независимо заменены на O, S, SO₂, SO, CO, NH, N-алкил, N-алкенил или N-алкинил, и E представляет собой H, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, алкокси, CN или CF₃, кроме того, где каждый из арила, циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, алкила, амина, CN, алкенила, алкинила и алкокси; и

когда две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовывать кольцо вместе с атомом(ами), с которым(ми) они связаны; и

где «амино» относится к группе NH₂, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

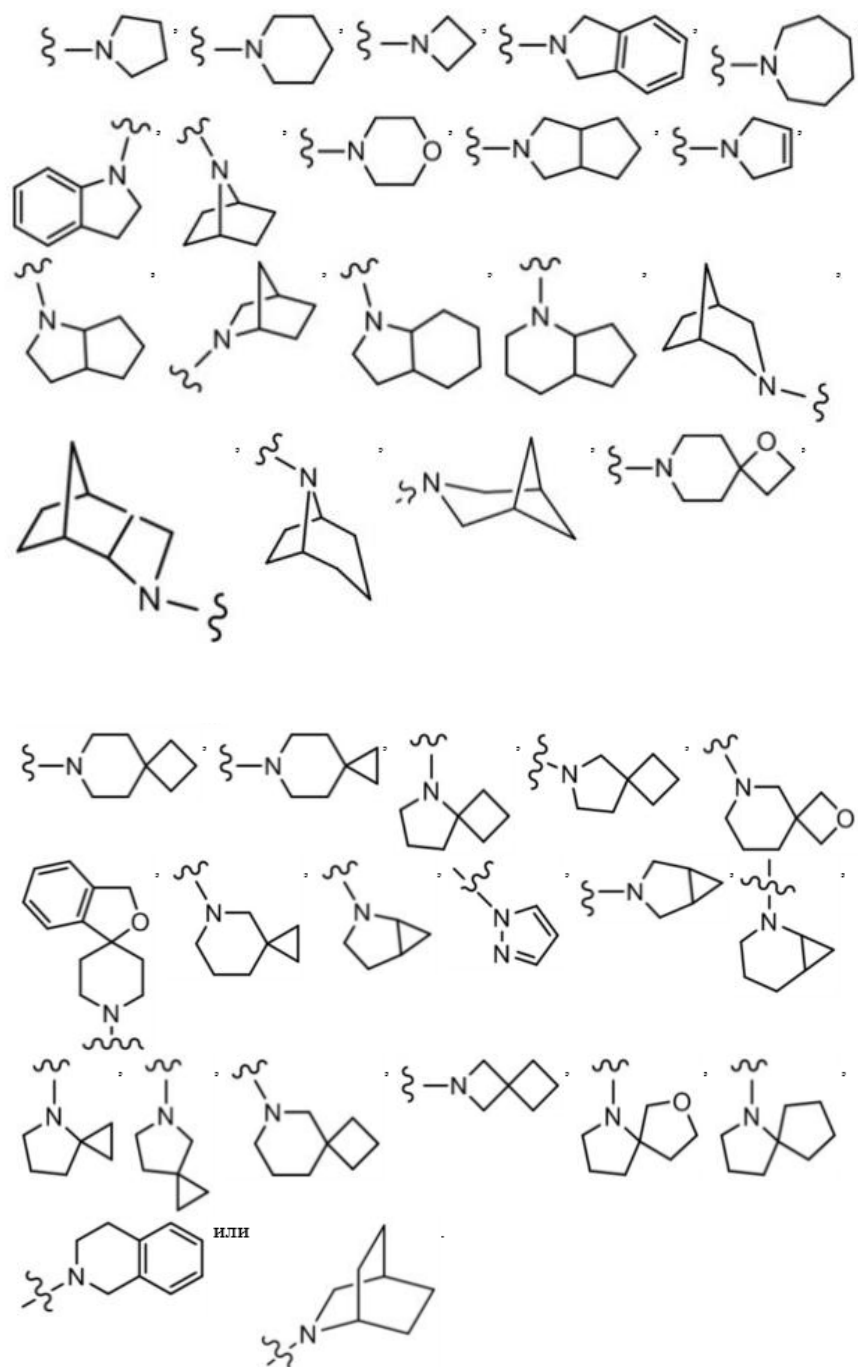
2. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором кольцо В представляет собой фенил, пиридил, пиридин-2(1H)-он, пиразол, индол, аза-индол, тиофен, дигидробензофуран или хинолин.

3. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором кольцо В выбрано из



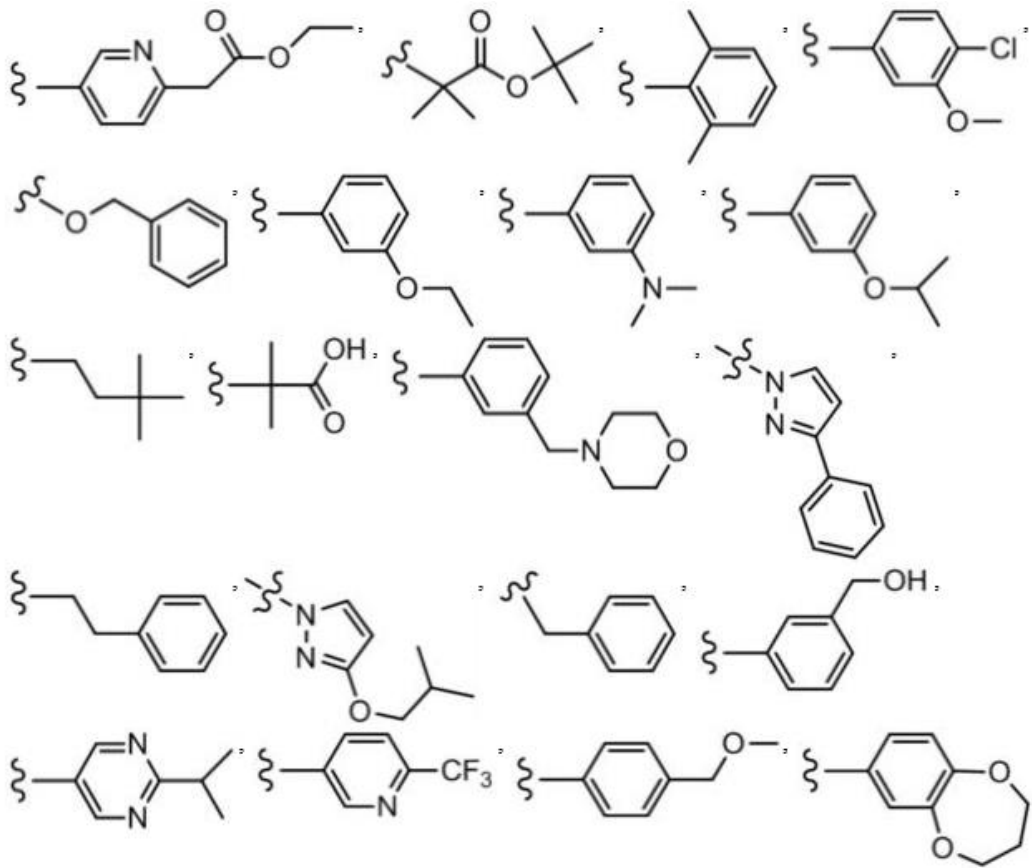
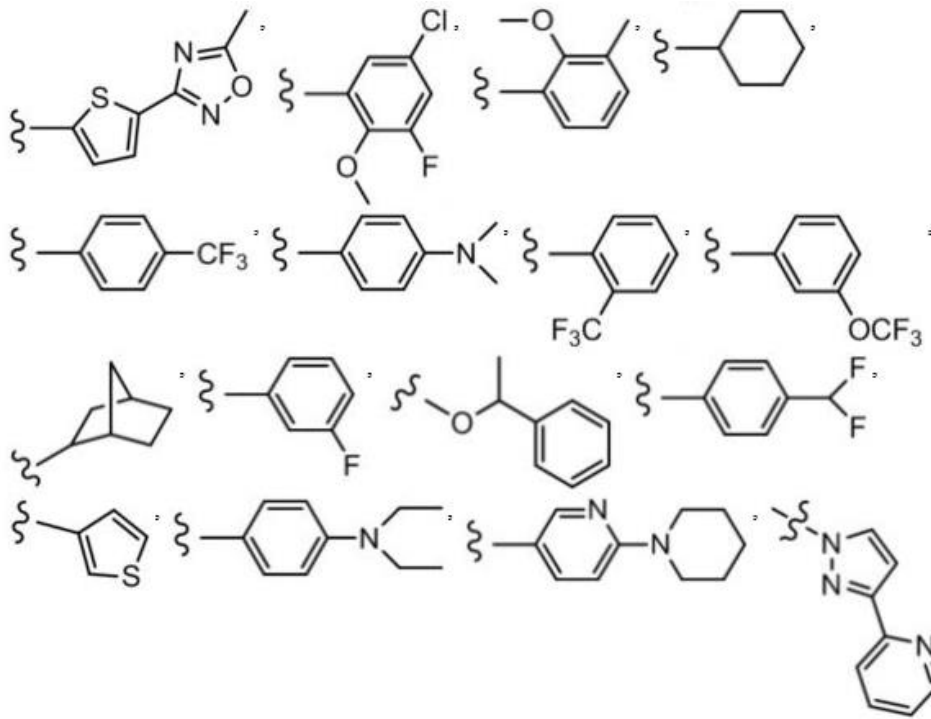
4. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором кольцо С выбрано из индола, пиперидина, азепана, азетадина, индолина, изоиндолина или пирролидина.

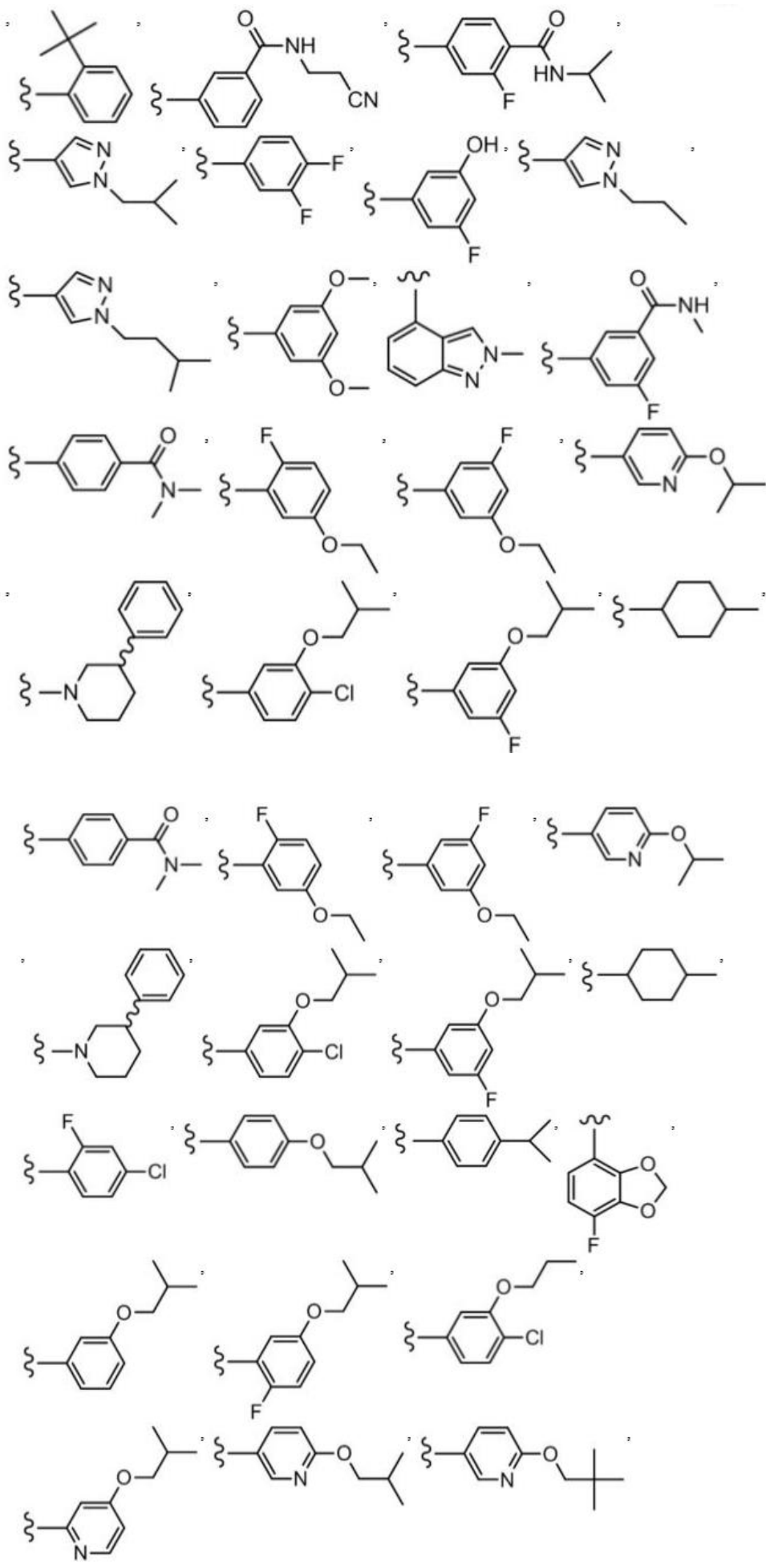
5. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором кольцо С выбрано из



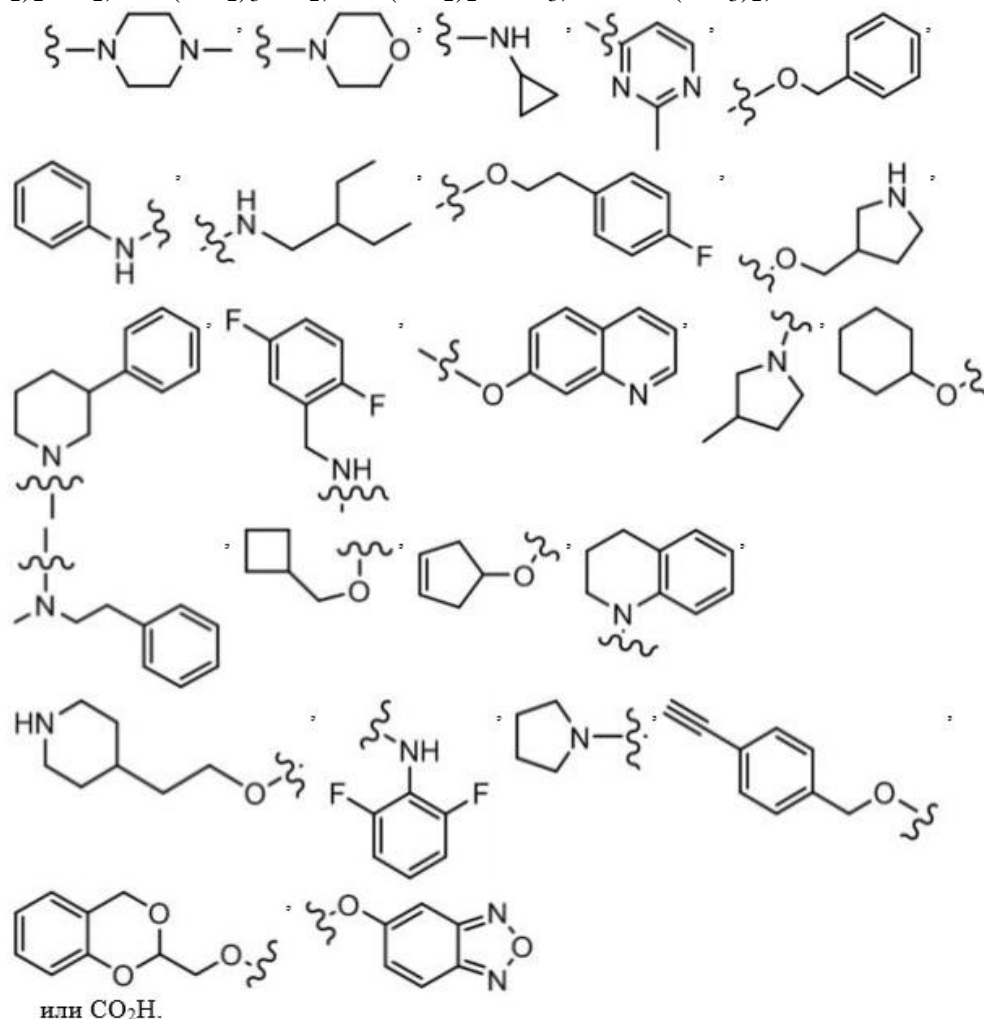
6. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R_1 представляет собой галоген, CN, C1-C6 алкил, C1-C6 алкокси, C3-C8 циклоалкил, или фенильное, пиридинное, пиримидиновое, индольное, аза-индольное, пиразольное или тиофеновое кольцо, или (C1-C9 алкилен)- R_4 , где до четырех звеньев CH_2 независимо заменены на O, CO, S, SO, SO_2 или NR, где все кольца необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными из галогена, C1-C6 алкила, C1-C6 алкокси, C1-C6 фторалкила, C1-C6 фторалкокси, OH, CH_2OH , CH_2OCH_3 , CN, CO_2H , amino, амидо, C3-C10 гетероарила и C3-C10 гетероциклоалкила.

7. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R_1 выбран из CH_3 , Cl, F, CN, OCH_3 , CF_3 , CH_2CH_3 , трет-Bu, $CH(CH_3)_2$, $OCH_2CH_2OCH_2CH_3$,



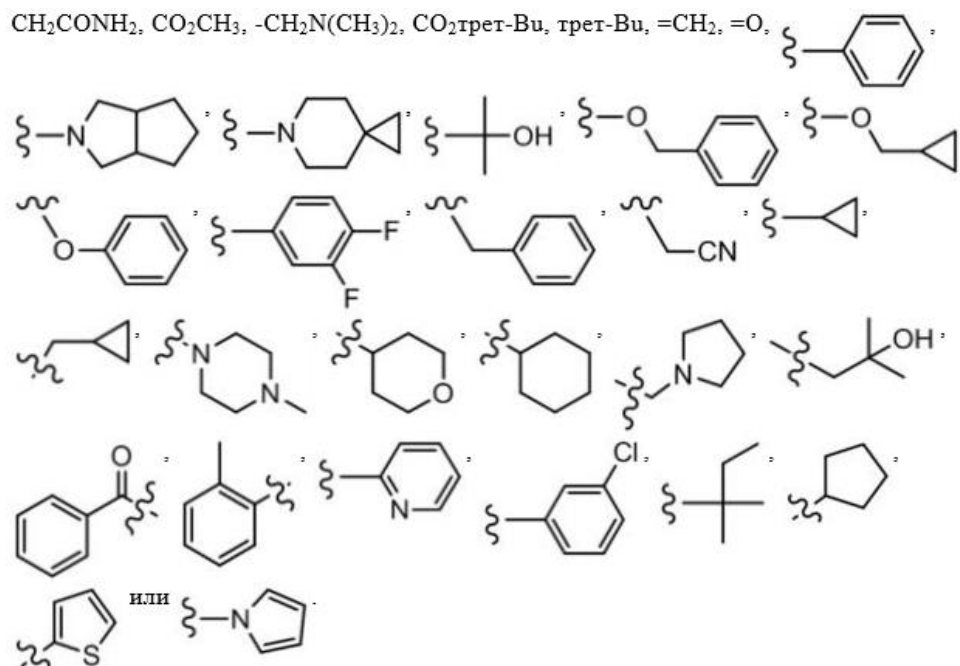


CH₃, CH₂OH, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, =O, CH₃SO₂, CH₃SO₂NH, CF₃CONH, CH₃CONH, CH₃CON(CH₃), трет-BuOCONH, (CH₃)₂CHOCONH, CH(CH₃)₂, CHF₂, OCH₃, OCH₂CH₃, OCH₂CH₂CH₃, OCH₂CH₂CH(CH₃)₂, OCF₃, OCHF₂, OC(CH₃)₃, OCH₂CH₂трет-Bu, NHCH(CH₃)(CH₂CH₂CH₃), OCH(CH₃)₂, NH(CH₂)₂O(CH₂)₂CH₃, C(O)CH₃, CH₂CH₂OH, CH₂NH₂, NH(CH₂)₂OH, N(CH₃)CH₂CH₂CH₂OCH₃, NHCH₂CH₂COOH, NH(CH₂)₂N(CH₃)₂, NH(CH₂)₂NH₂, NH(CH₂)₃NH₂, NH(CH₂)₂OCH₃, NHCH(CH₃)₂,

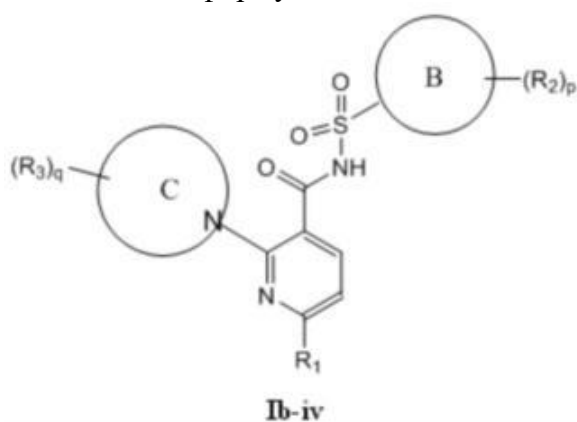


10. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R₃ выбран из галогена, CN, C1-C6 алкила или фторалкила, C1-C6 алкокси или C3-C10 гетероарила, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR.

11. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R₃ выбран из Cl, I, дейтерия, F, CN, CH₃, OH, OCH₃, CF₃, CH₂CH₃, CH₂CF₃, CH₂CH₂CH₃, OCH₂CH(CH₃)₂, OCH(CH₃)₂, CO₂H, CO₂NH₂, OCH₂CH₃, CH₂OCH₃, CH(CH₃)₂, CSH,



12. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором n равно 0.
13. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором n равно 1.
14. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором n равно 2.
15. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором r равно 0.
16. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором r равно 1.
17. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором r равно 2.
18. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R_1 представляет собой фенил, пиридин или пиразол, и n равно 1.
19. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R_1 представляет собой фенил, пиридин или пиразол, n равно 1, R_2 представляет собой амино или алкил, и p равно 0 или 1.
20. Соединение по п.1, соль или его дейтерированное производное, в котором R_1 представляет собой фенил, пиридин или пиразол, n равно 1, R_3 представляет собой алкил, и q равно 1, 2, 3 или 4.
21. Соединение формулы Ib-iv:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из них,
 где независимо для каждого случая:

кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором какой-либо из от 1 до 4 атомов кольца необязательно представляет собой О, S, N или NR;

кольцо С представляет собой С3-С14 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой N, O или S, и где один атом азота на кольце С является точкой присоединения к пиридиновому кольцу;

R₁ представляет собой С6-С10 арил или С3-С10 гетероарил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (С1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев СН₂ независимо заменены на О, СО, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (С1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев СН₂ независимо заменены на О, СО, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; С6-С10 арил, С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-С6 алкил; C1-С6 алкил; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; или С3-С10 циклоалкил;

p равно 0, 1, 2 или 3; и

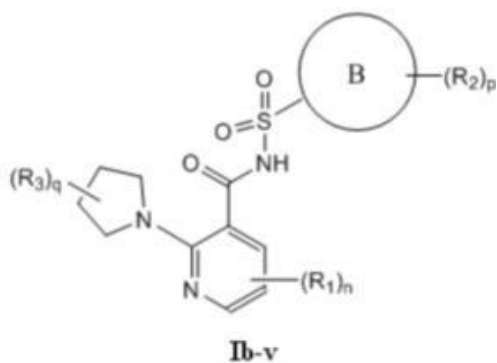
q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

где каждая из конкретных групп для переменных R₁-R₄ необязательно может быть замещена одной или несколькими группами, выбранными из галогена, фосфо, OH, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, фторалкила, алкила, алкенила, алкинила, нитро, CN, гидроксила и (С1-С9 алкилен)-E, где до 4 звеньев СН₂ независимо заменены на О, S, SO₂, SO, СО, NH, N-алкил, N-алкенил или N-алкинил, и E представляет собой H, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, алкокси, CN или CF₃, кроме того, где каждый из арила, циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, алкила, амина, CN, алкенила, алкинила и алкокси; и

когда две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовывать кольцо вместе с атомом(ами), с которым(ми) они связаны; и

где «амино» относится к группе NH₂, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

22. Соединение формулы Ib-v:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из них,

где независимо для каждого случая:

кольцо В представляет собой С6-С10 арильное кольцо или С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором какой-либо из от 1 до 4 атомов кольца необязательно представляет собой О, S, N или NR;

R₁ представляет собой галоген; CN; F₅S; SiR₃; OH; NRR; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на О, СО, S, SO, SO₂ или NR; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; или С3-С10 циклоалкил;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на О, СО, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-С6 алкил или фторалкил; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; C1-С6 алкокси или фторалкокси; или С6-С10 арил; С3-С10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; или (C1-С9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на О, СО, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; С6-С10 арил, С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; С3-С10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-С6 алкил; C1-С6 алкил; C2-С6 алкенил; C2-С6 алкинил; С6-С10 арил; С3-С10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой О, S, N или NR; или С3-С10 циклоалкил;

n равно 0, 1, 2 или 3;

p равно 0, 1, 2 или 3; и

q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

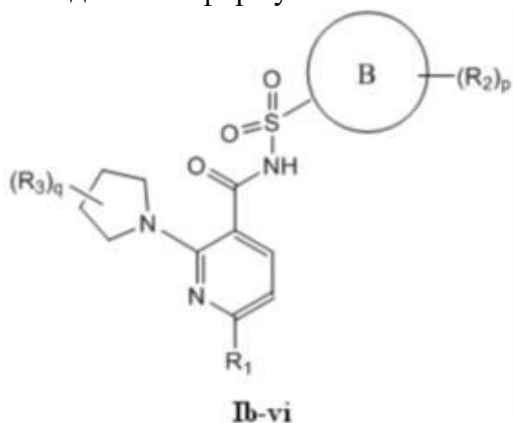
где каждая из конкретных групп для переменных R₁-R₄ необязательно может быть замещена одной или несколькими группами, выбранными из галогена, фосфо, OH, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, фторалкила, алкила, алкенила, алкинила, нитро, CN, гидроксила и (C1-С9 алкилен)-E, где до 4 звеньев CH₂ независимо

заменены на O, S, SO₂, SO, CO, NH, N-алкил, N-алкенил или N-алкинил, и E представляет собой H, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, алкокси, CN или CF₃, кроме того, где каждый из арила, циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, алкила, amino, CN, алкенила, алкинила и алкокси; и

когда две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовывать кольцо вместе с атомом(ами), с которым(ми) они связаны; и

где «амино» относится к группе NH₂, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

23. Соединение формулы Ib-vi:



его фармацевтически приемлемая соль или дейтерированное производное любого из них,

где независимо для каждого случая:

кольцо B представляет собой C6-C10 арильное кольцо или C3-C10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором какой-либо из от 1 до 4 атомов кольца необязательно представляет собой O, S, N или NR;

R₁ представляет собой C6-C10 арил или C3-C10 гетероарил, где любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR;

R₂ представляет собой галоген; OH; NRR; азид; CN; CO₂R; C1-C6 алкил или фторалкил; C1-C6 алкокси или фторалкокси; C2-C6 алкенил; C2-C6 алкинил; C6-C10 арил; C3-C13 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; или (C1-C9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₂, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₃ представляет собой галоген; CN; CO₂R; C1-C6 алкил или фторалкил; C2-C6 алкенил; C2-C6 алкинил; C1-C6 алкокси или фторалкокси; или C6-C10 арил; C3-C10 гетероарильное или гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; или (C1-C9 алкилен)-R₄, где до четырех звеньев CH₂ независимо заменены на O, CO, S, SO, SO₂ или NR;

или две группы R₃, взятые вместе, могут образовывать группу =CH₂ или =O;

R₄ представляет собой H; азид; CF₃; CHF₂; OR; CCH; CO₂R; OH; C6-C10 арил, C3-C10 гетероарил или гетероциклоалкил, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; C3-C10 циклоалкил; NRR, NRCOR, CONRR, CN, галоген или SO₂R;

R независимо представляет собой H; OH; CO₂H; CO₂C1-C6 алкил; C1-C6 алкил; C2-C6 алкенил; C2-C6 алкинил; C6-C10 арил; C3-C10 гетероарил или гетероциклоалкил, в

котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или NR; или C3-C10 циклоалкил;

p равно 0, 1, 2 или 3; и

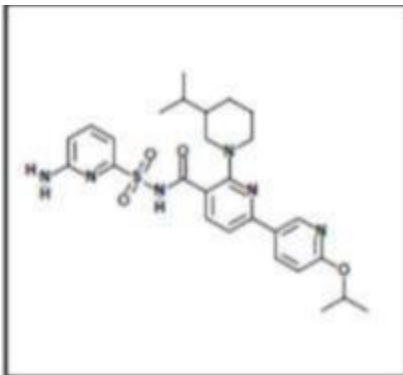
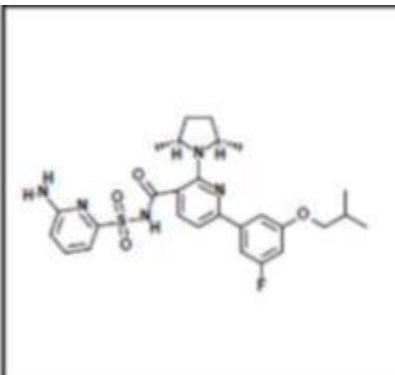
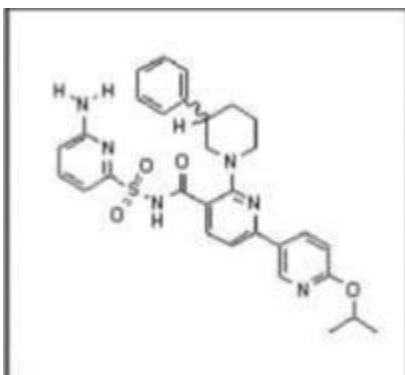
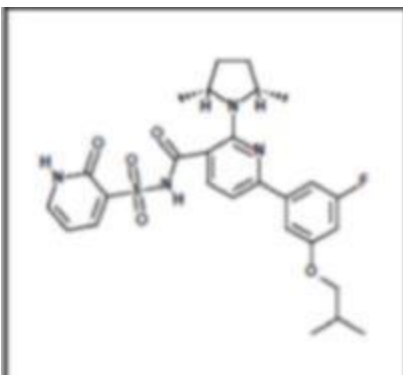
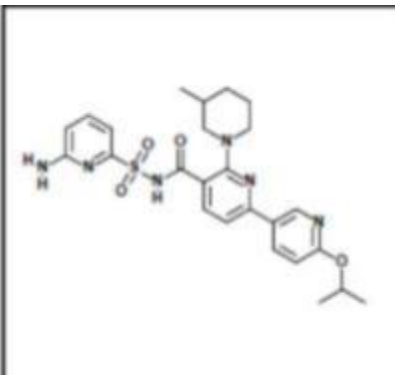
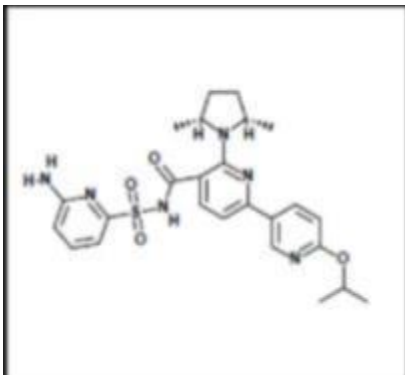
q равно 0, 1, 2, 3, 4 или 5;

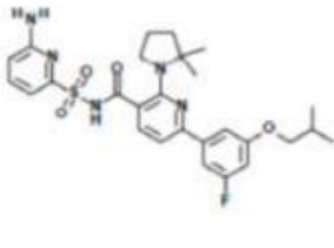
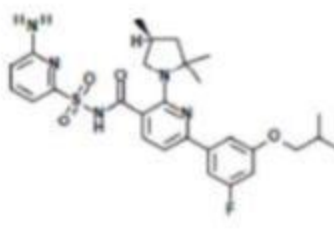
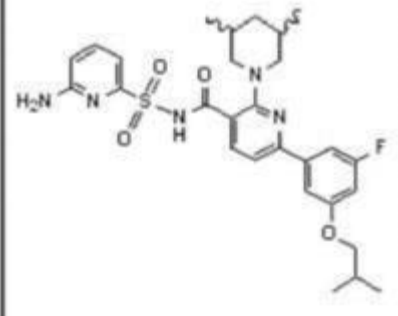
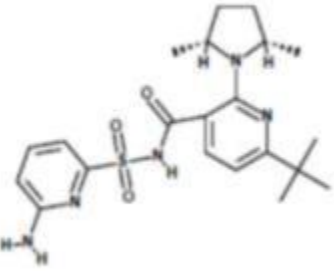
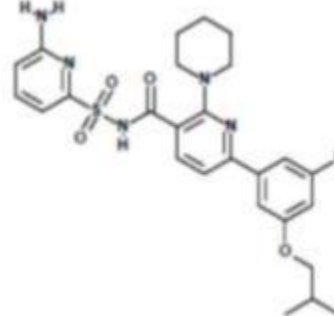
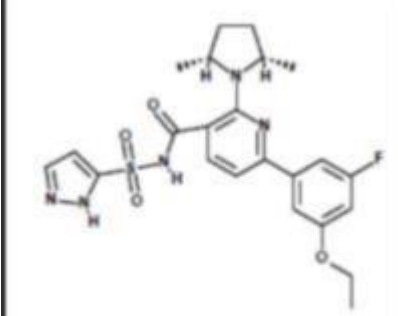
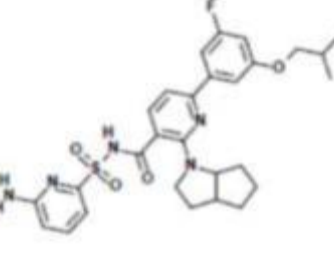
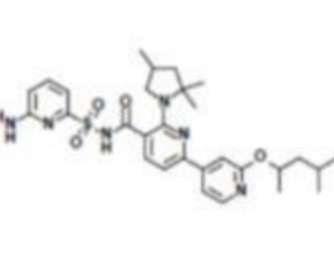
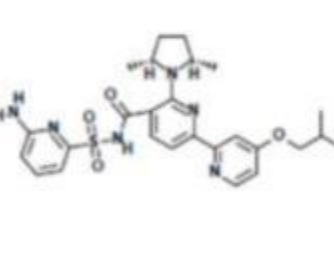
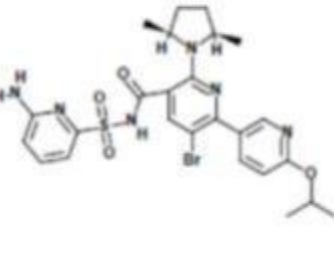
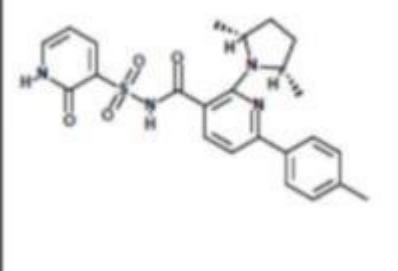
где каждая из конкретных групп для переменных R₁-R₄ необязательно может быть замещена одной или несколькими группами, выбранными из галогена, фосфо, OH, циклоалкила, гетероциклоалкила, арила, гетероарила, фторалкила, алкила, алкенила, алкинила, нитро, CN, гидроксила и (C1-C9 алкилен)-E, где до 4 звеньев CH₂ независимо заменены на O, S, SO₂, SO, CO, NH, N-алкил, N-алкенил или N-алкинил, и E представляет собой H, арил, циклоалкил, гетероциклоалкил, гетероарил, алкокси, CN или CF₃, кроме того, где каждый из арила, циклоалкила, гетероциклоалкила и гетероарила необязательно замещен одной или несколькими группами, выбранными из галогена, алкила, амина, CN, алкенила, алкинила и алкокси; и

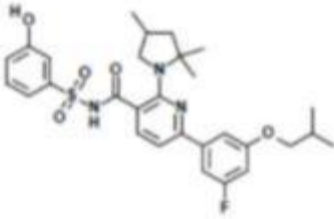
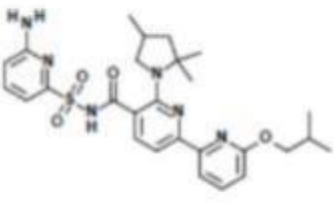
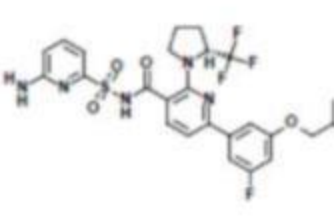
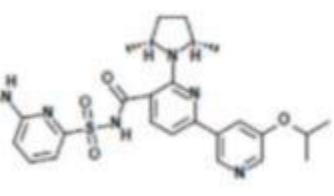
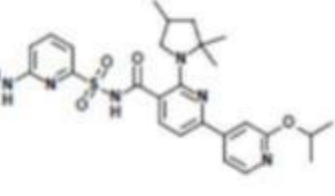
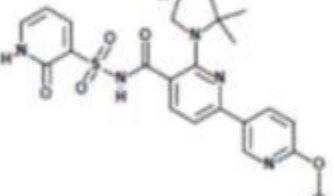
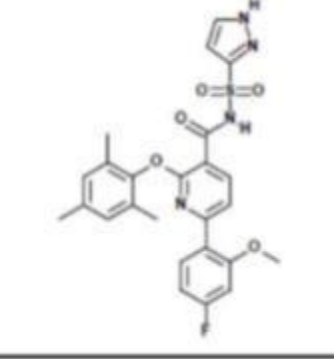
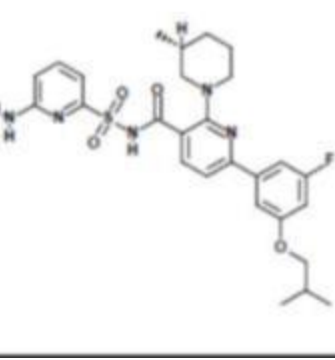
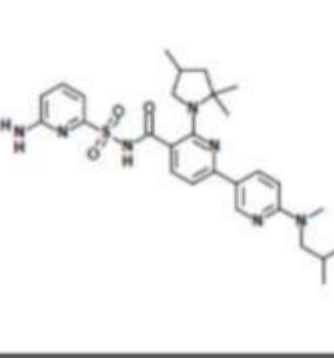
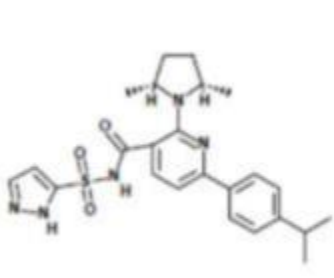
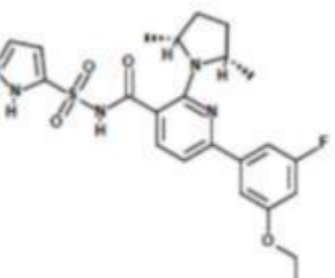
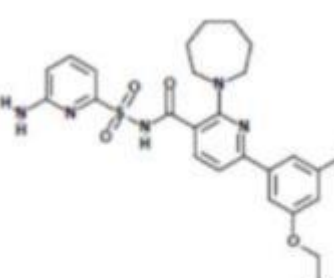
когда две алкоксигруппы связаны с одним и тем же атомом или соседними атомами, две алкоксигруппы могут образовывать кольцо вместе с атомом(ами), с которым(ми) они связаны; и

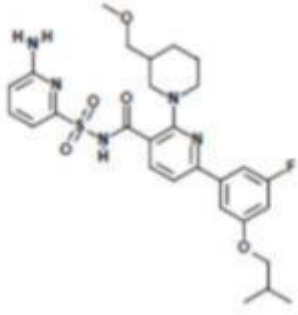
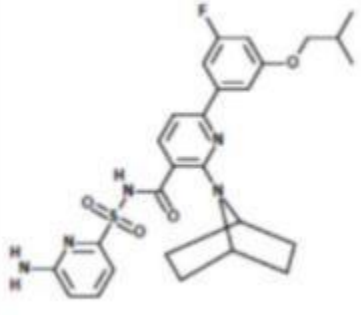
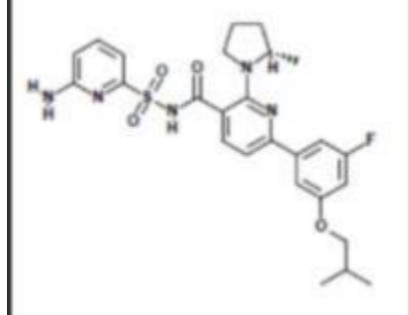
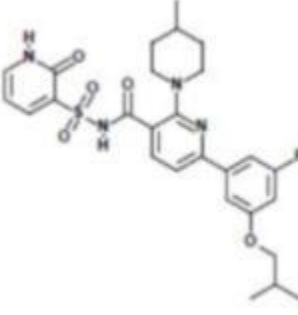
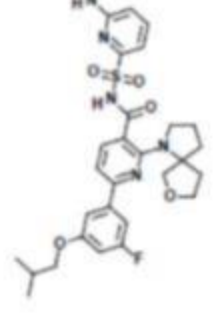
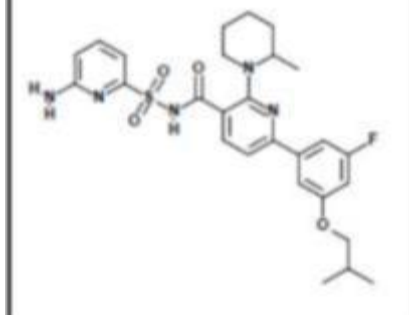
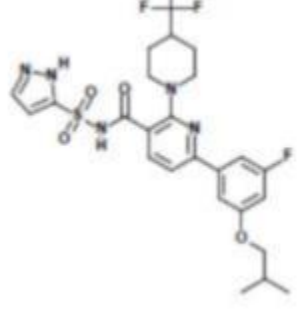
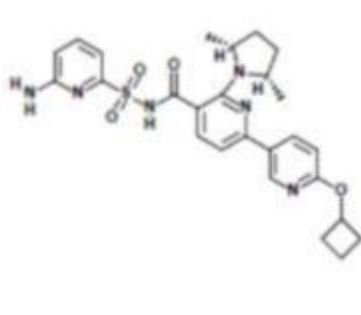
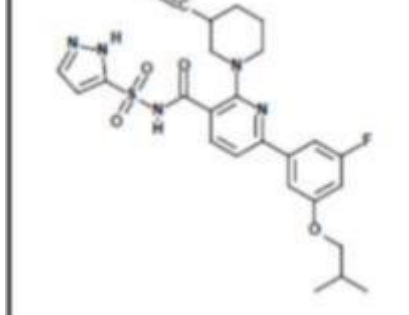
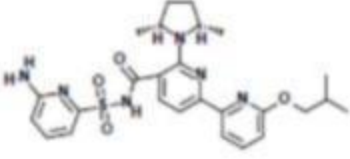
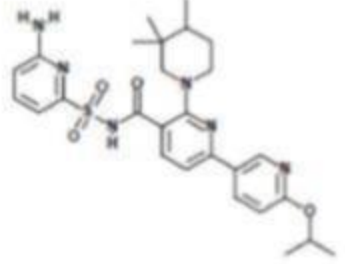
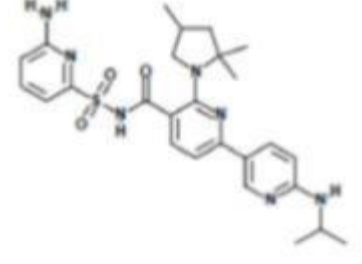
где «амино» относится к группе NH₂, которая необязательно замещена одной или двумя группами, независимо выбранными из алкила, циклоалкила и гетероциклоалкила.

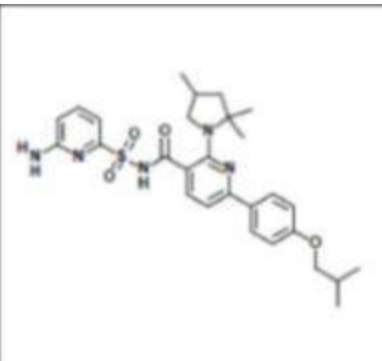
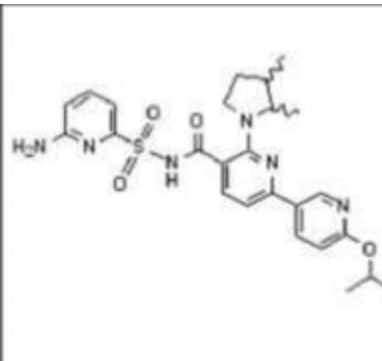
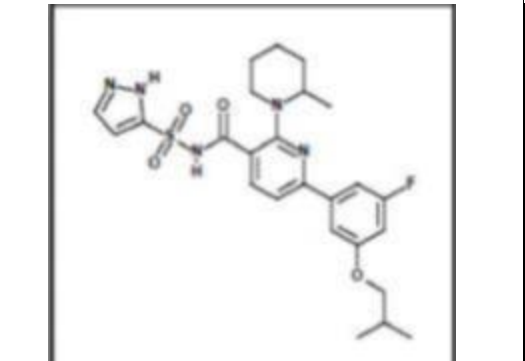
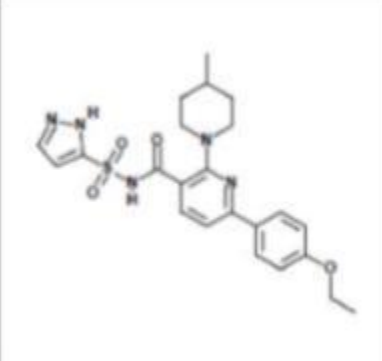
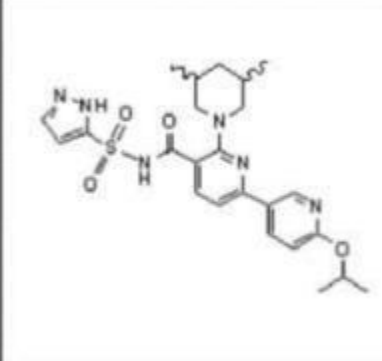
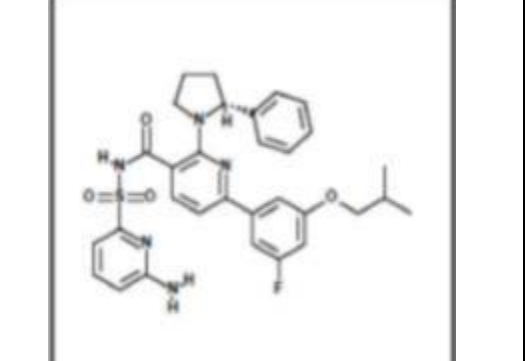
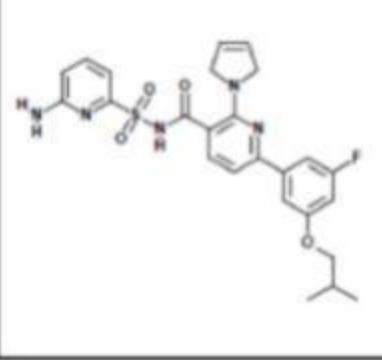
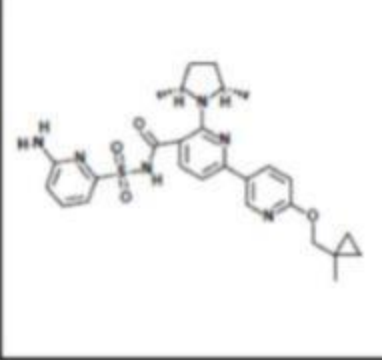
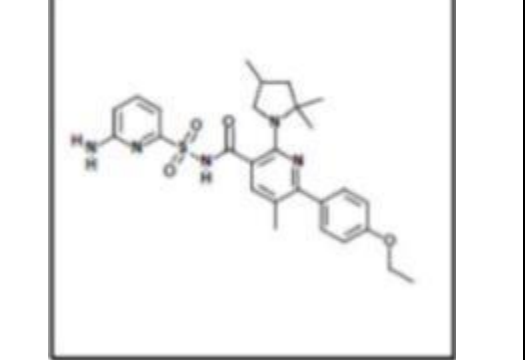
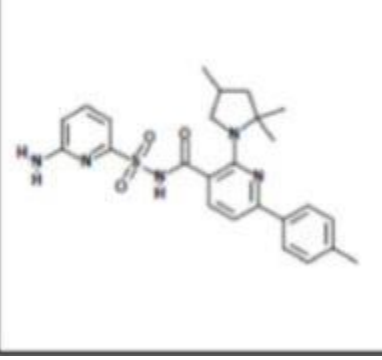
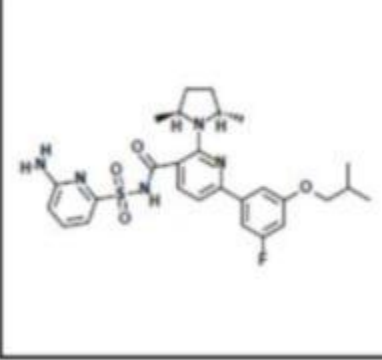
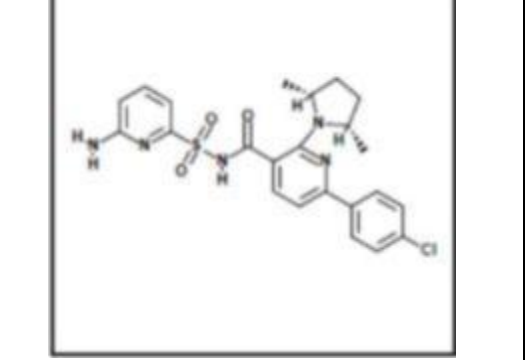
24. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или дейтерированное производное любого из них,

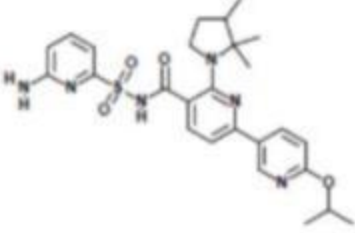
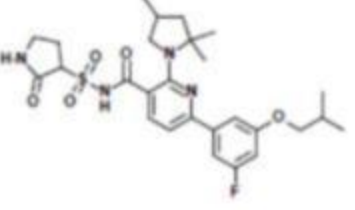
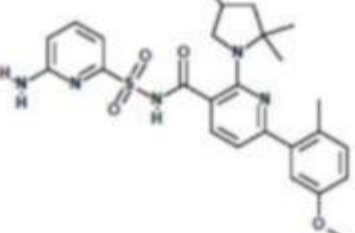
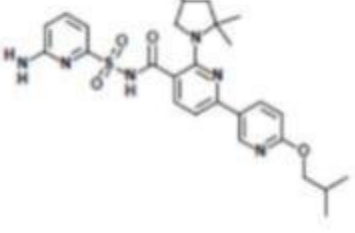
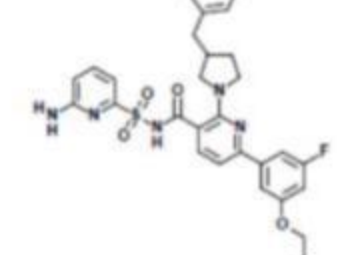
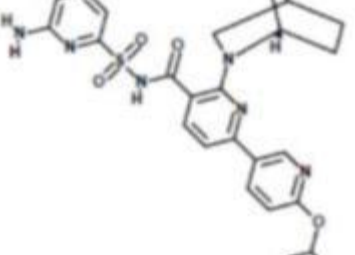
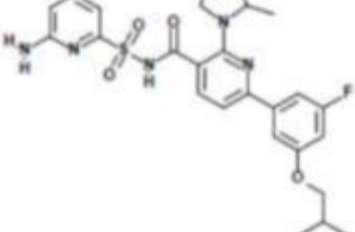
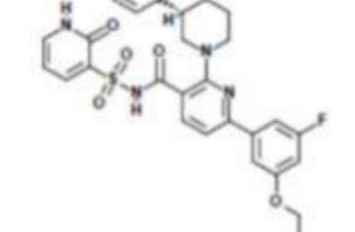
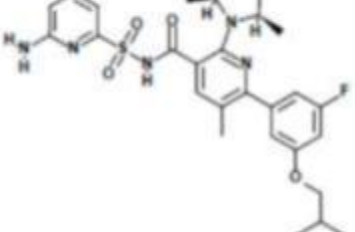
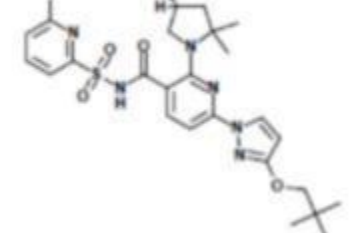
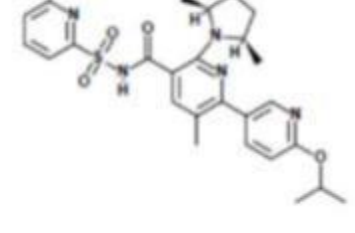
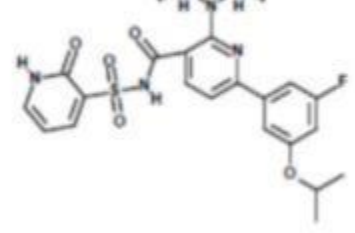
114	171	233
		
307	321	337
		
361	368	371

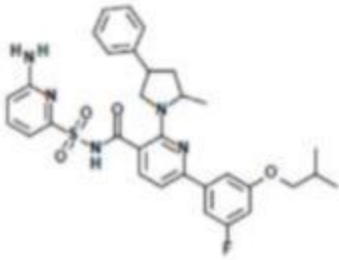
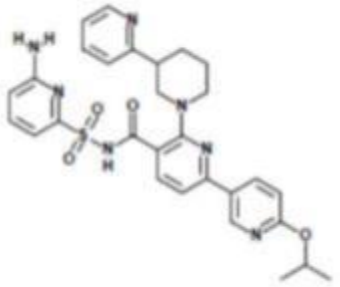
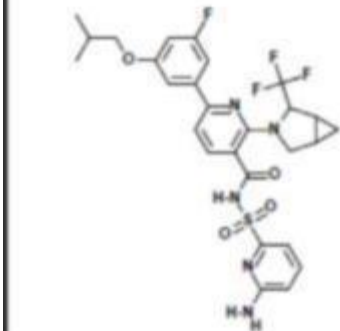
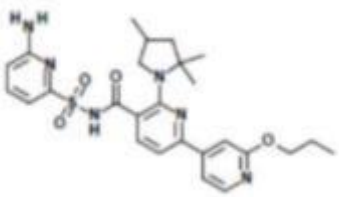
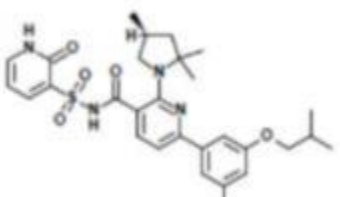
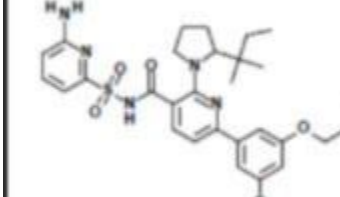
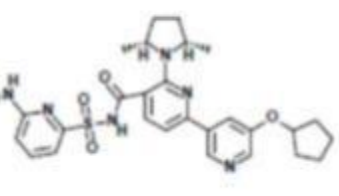
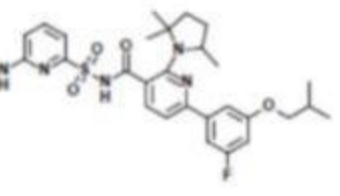
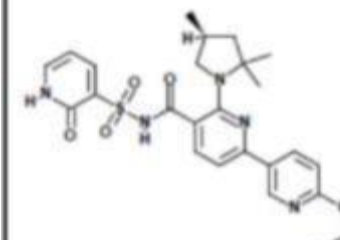
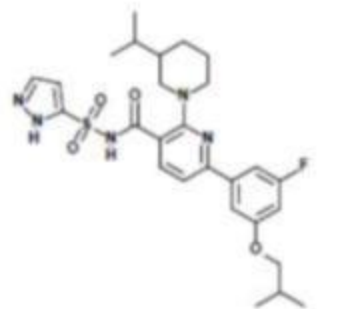
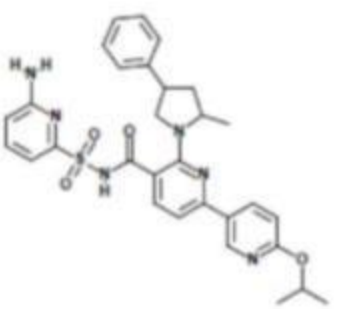
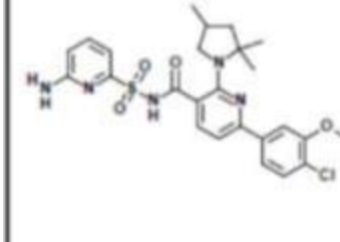
		
373	380	382
		
383	384	385
		
389	390	392
		
395	397	398

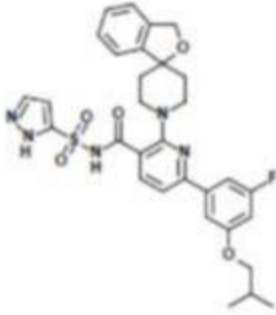
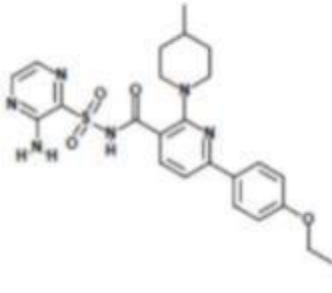
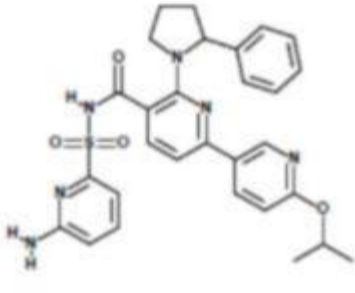
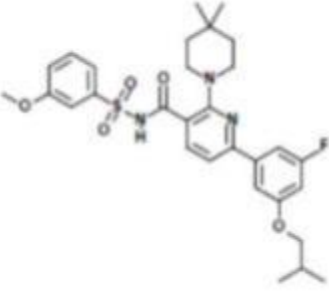
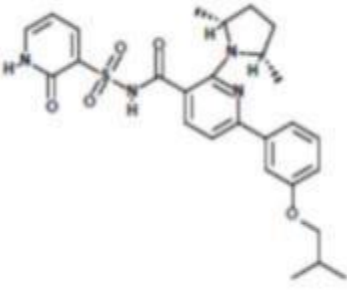
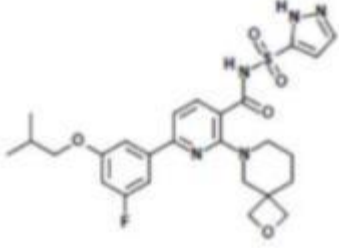
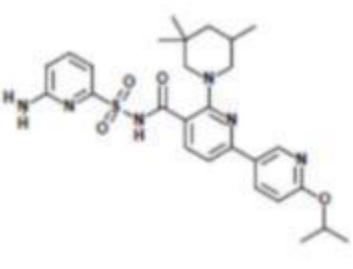
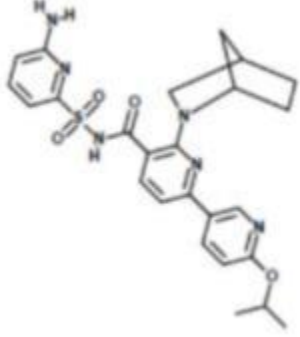
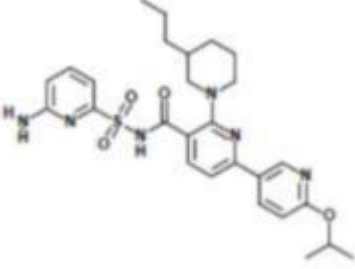
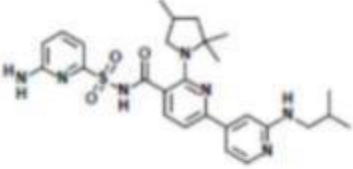
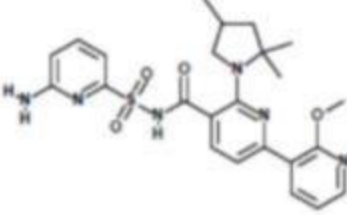
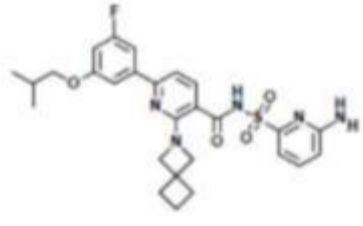
		
400	402	403
		
405	408	412
		
414	415	418
		
419	420	421

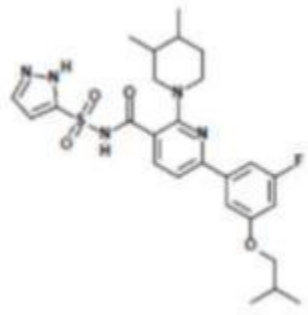
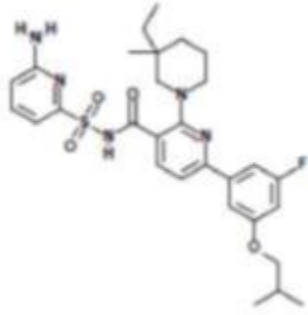
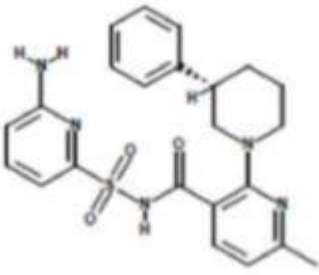
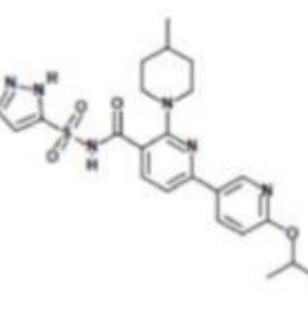
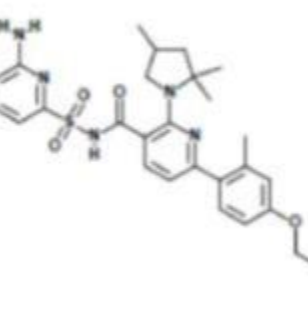
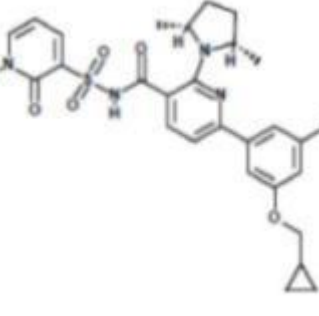
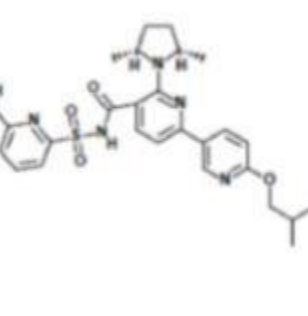
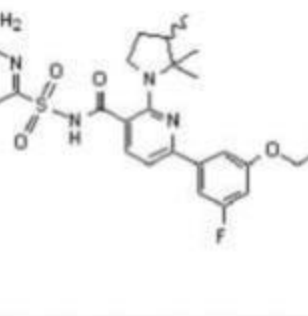
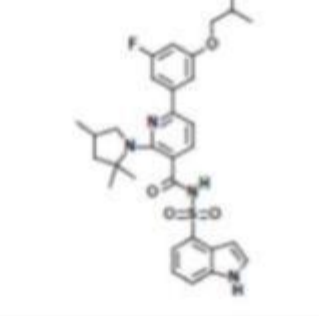
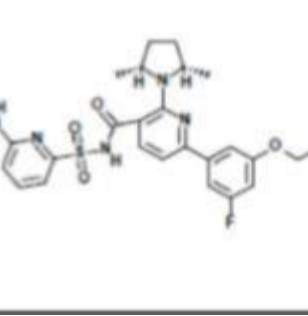
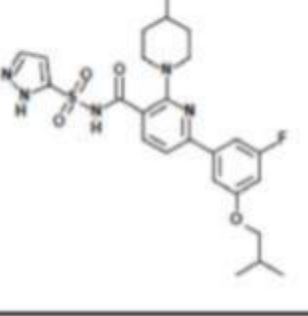
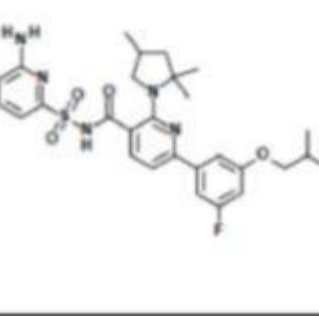
		
422	424	425
		
426	428	431
		
432	435	437
		
440	441	442

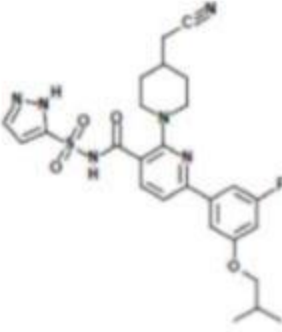
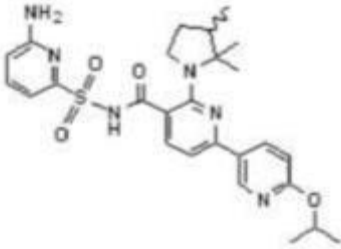
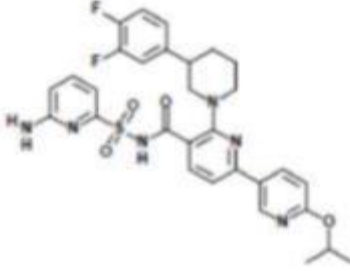
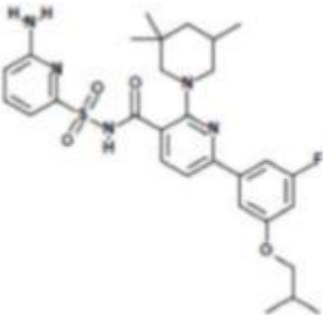
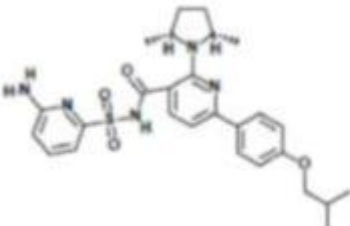
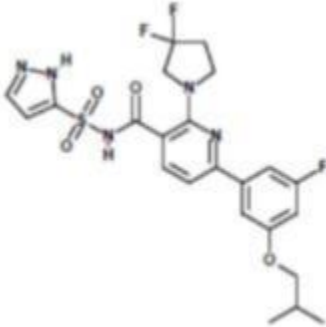
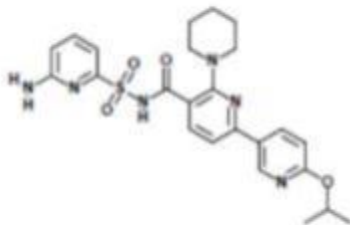
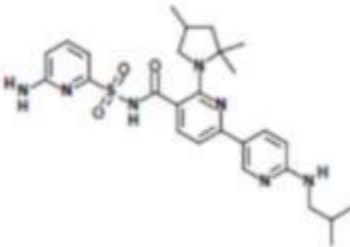
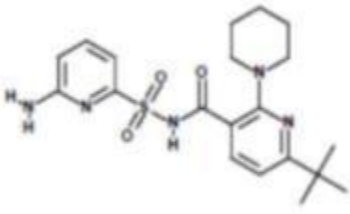
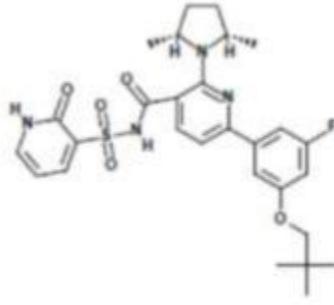
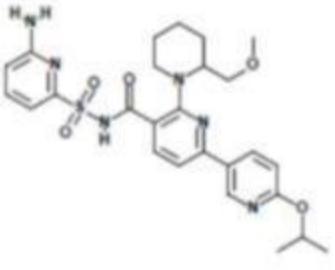
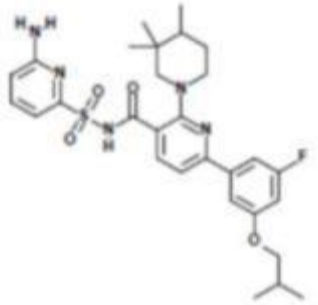
		
445	446	447
		
453	454	455
		
456	458	459
		
464	466	470

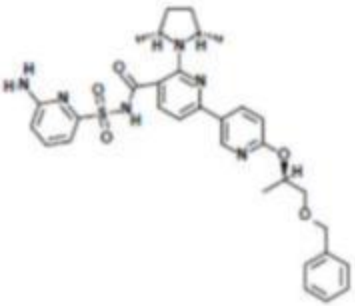
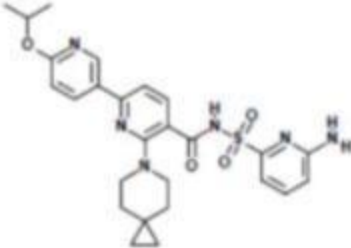
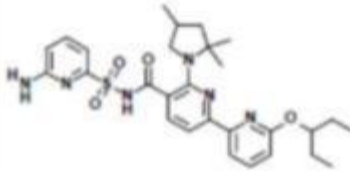
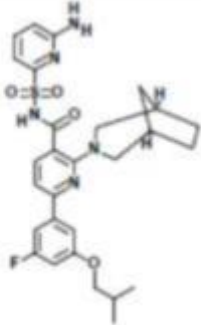
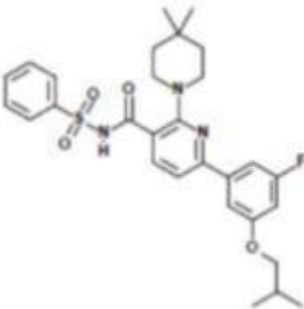
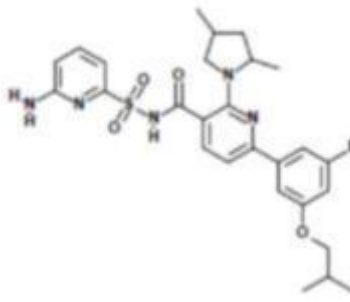
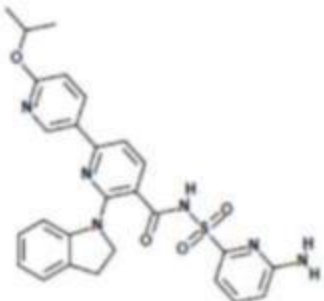
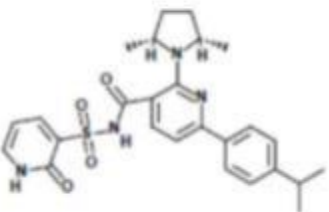
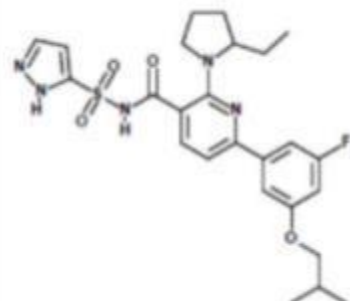
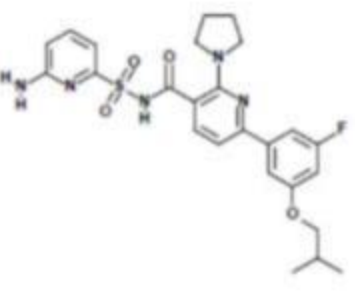
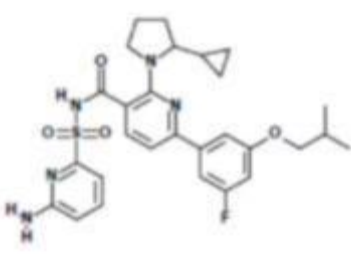
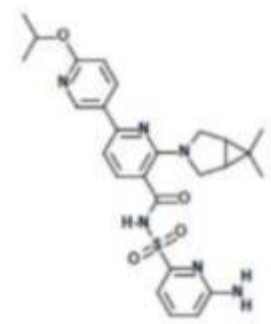
		
471	473	476
		
479	481	483
		
484	486	487
		
488	489	490

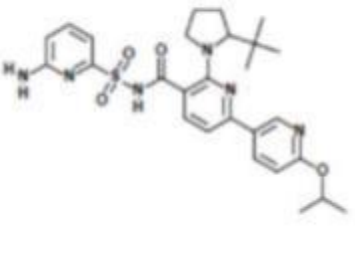
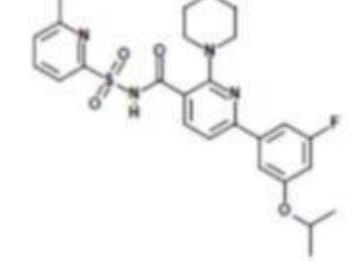
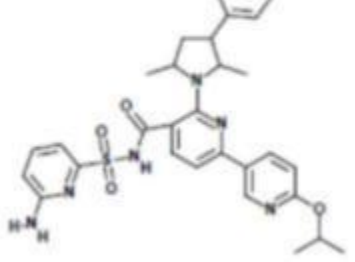
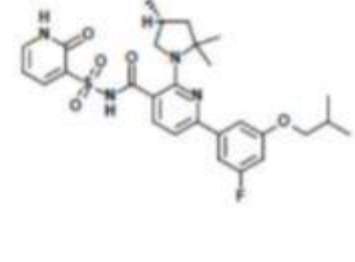
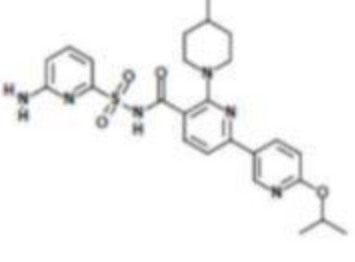
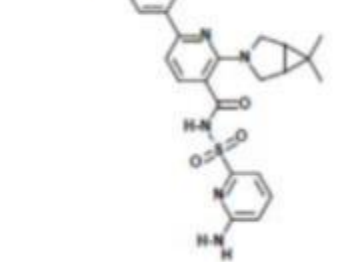
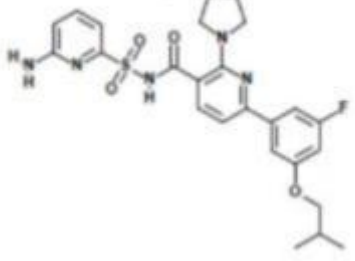
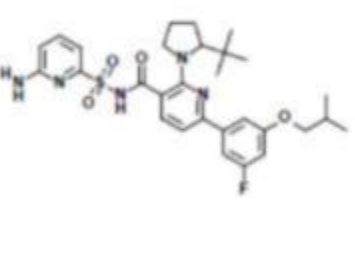
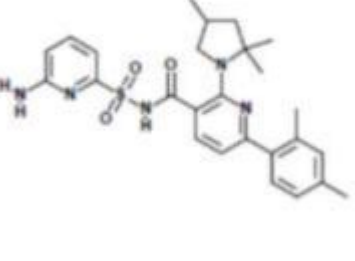
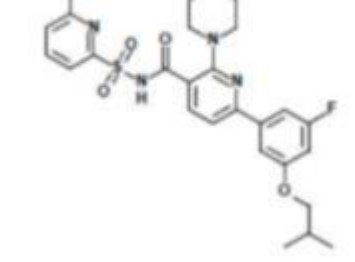
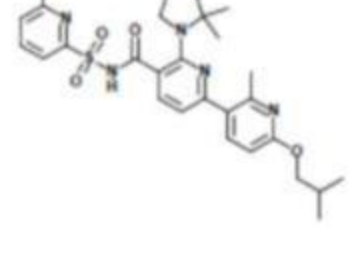
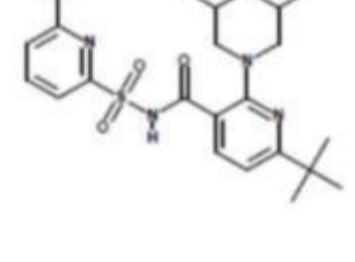
		
491	492	493
		
495	496	497
		
498	502	504
		
506	507	509

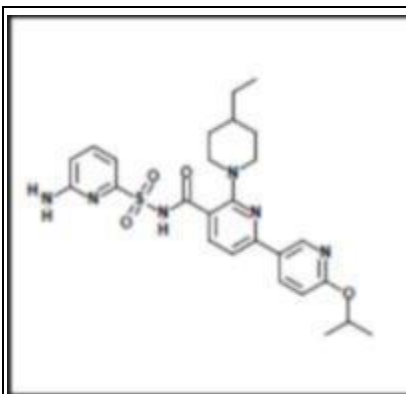
		
510	511	519
		
520	521	522
		
523	526	527
		
528	530	532

		
534	536	541
		
544	547	549
		
551	553	555
		
556	557	558

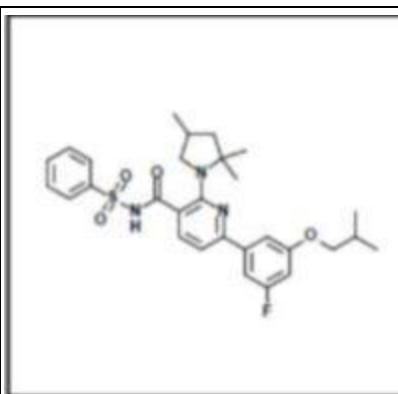
		
560	563	565
		
567	569	571
		
572	574	575
		
576	578	580

		
581	583	587
		
588	589	591
		
592	593	596
		
597	600	601

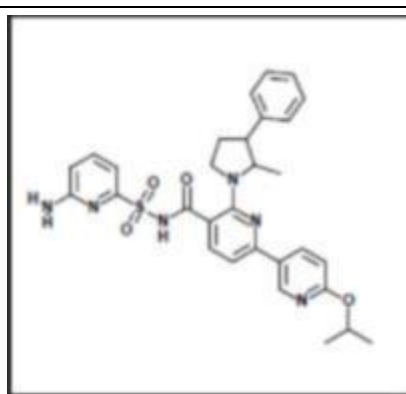
		
605	606	609
		
611	613	614
		
615	616	617
		
619	620	625



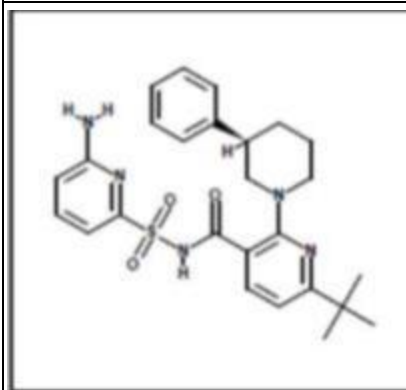
626



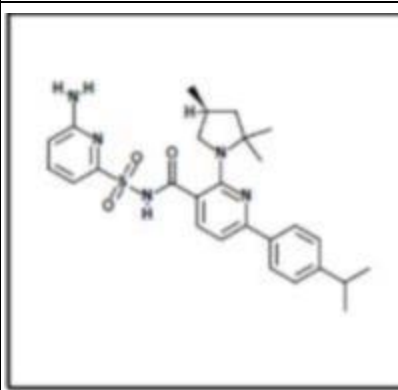
630



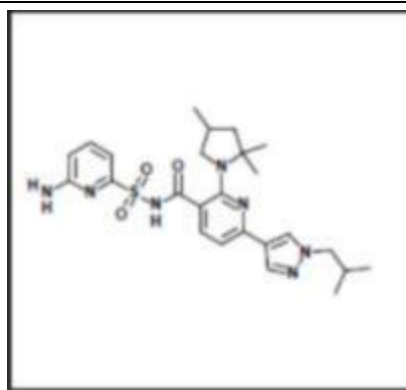
631



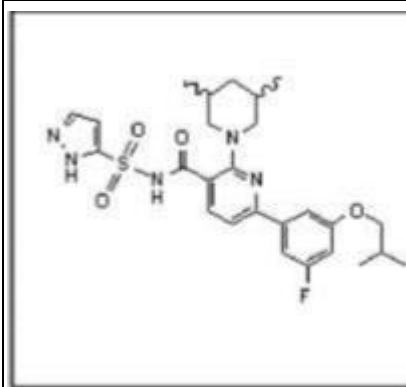
642



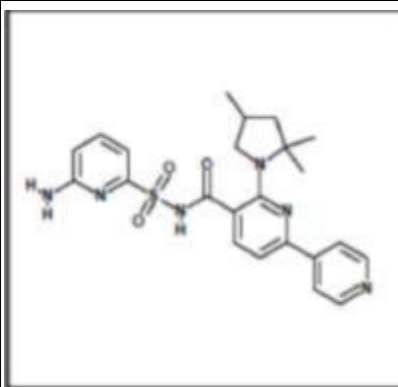
643



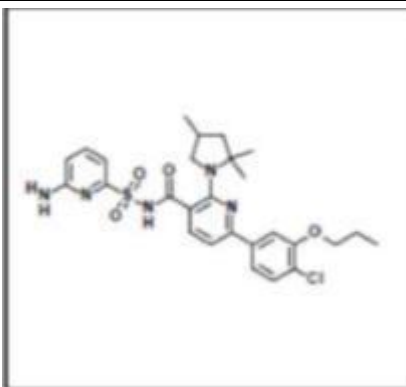
644



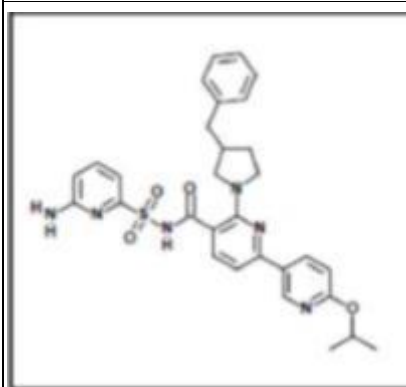
647



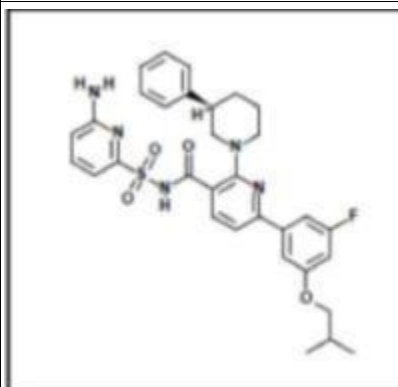
651



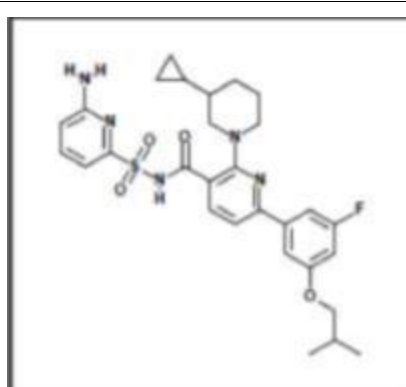
655



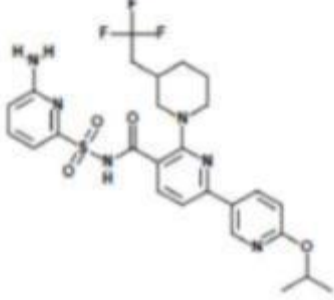
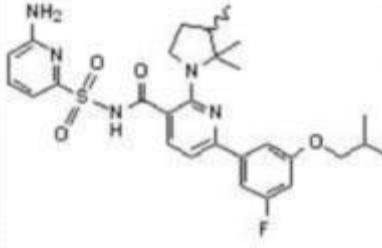
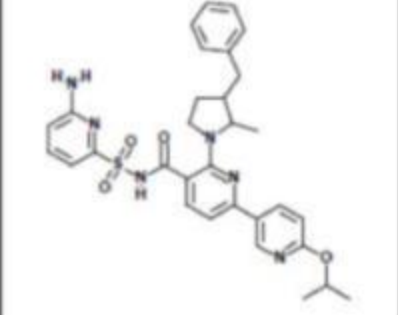
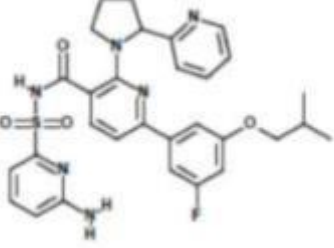
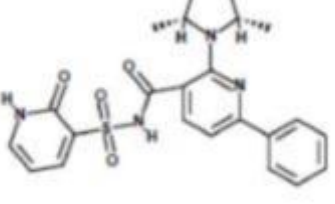
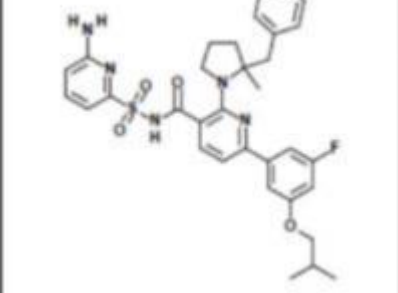
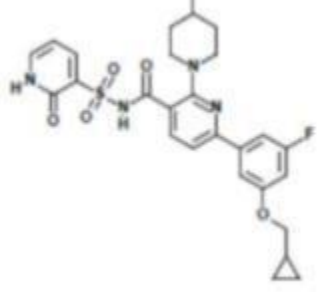
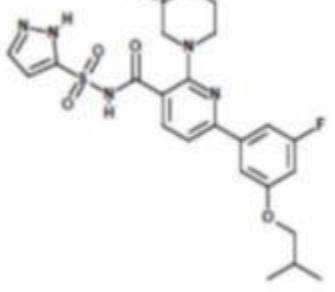
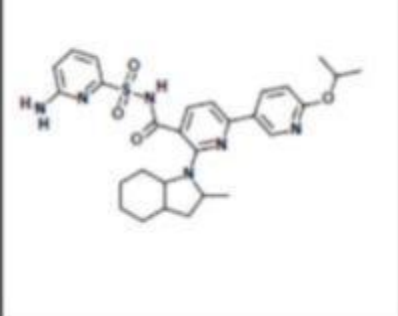
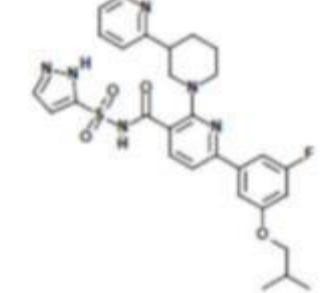
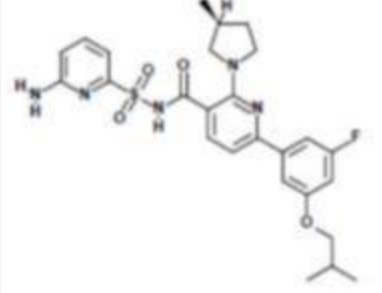
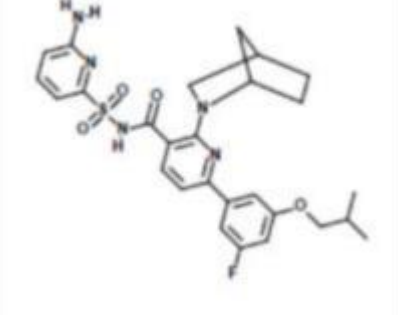
656

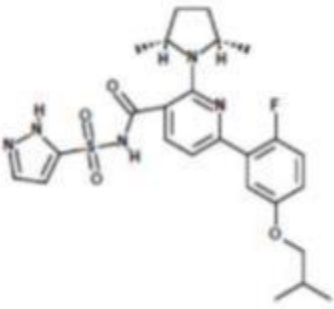
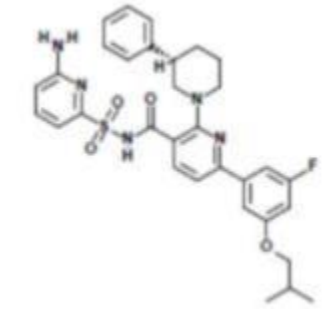
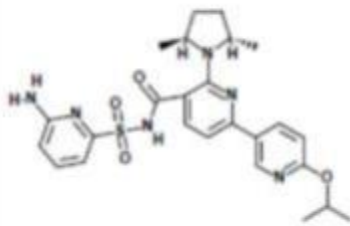
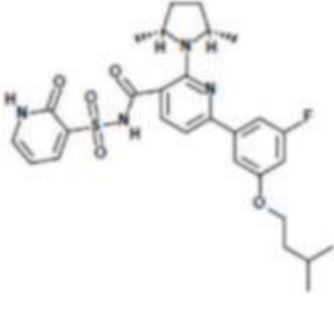
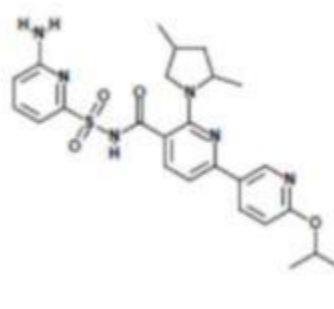
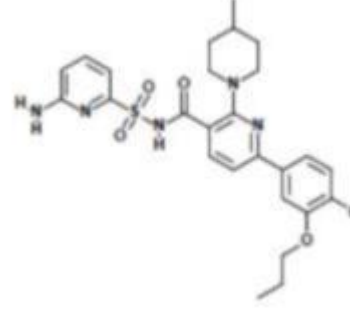
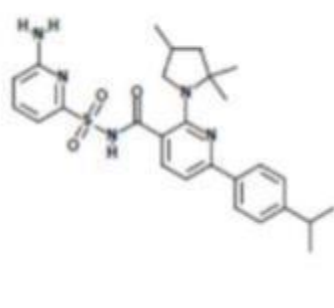
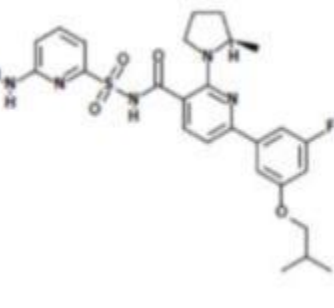
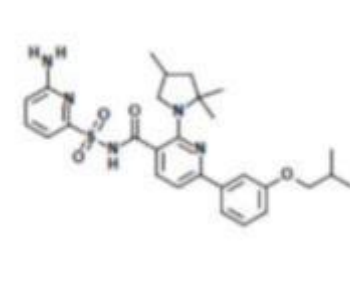
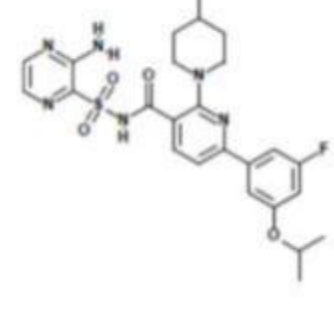
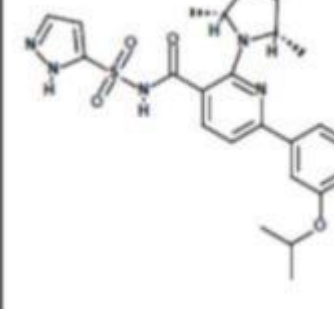
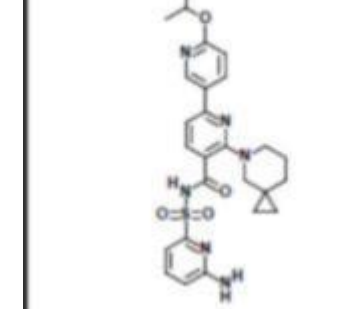


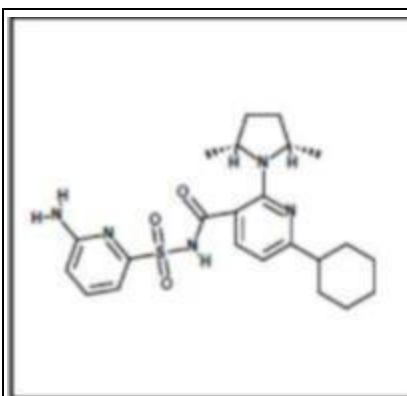
657



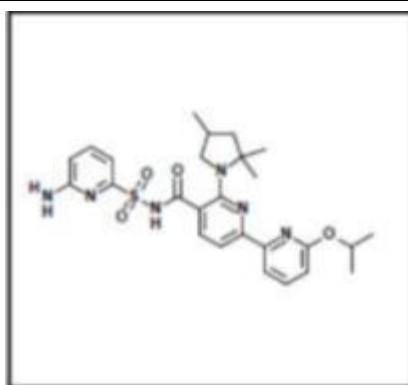
658

		
659	660	663
		
664	668	675
		
677	678	680
		
681	684	687

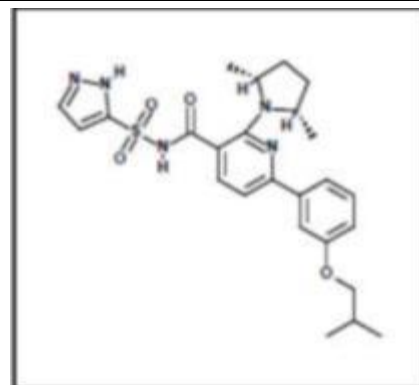
		
688	689	692
		
693	694	695
		
699	701	703
		
704	708	710



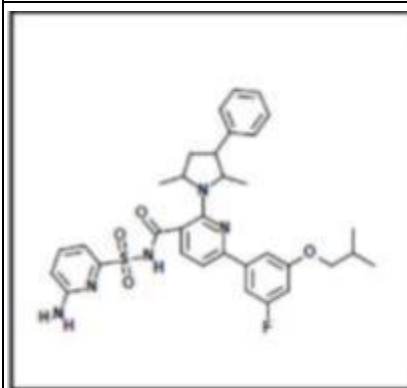
711



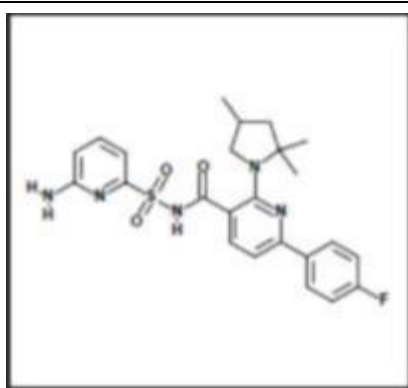
712



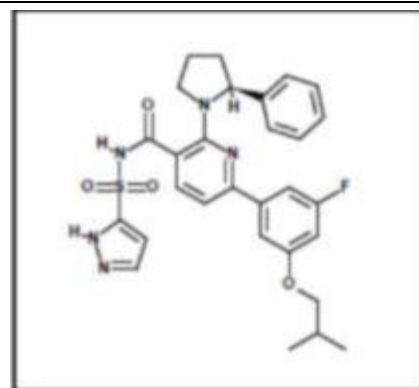
716



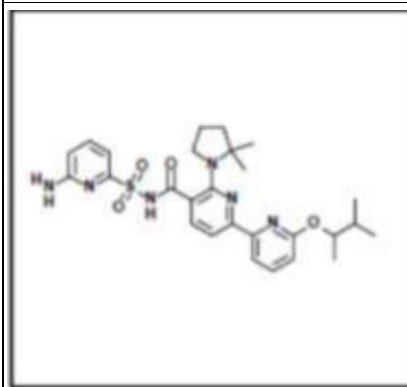
717



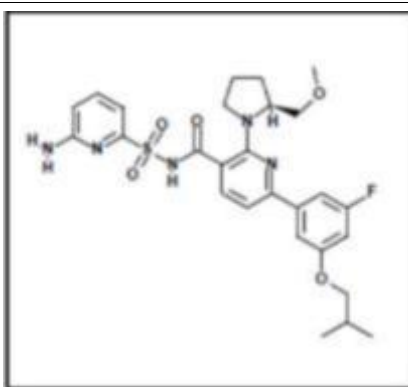
719



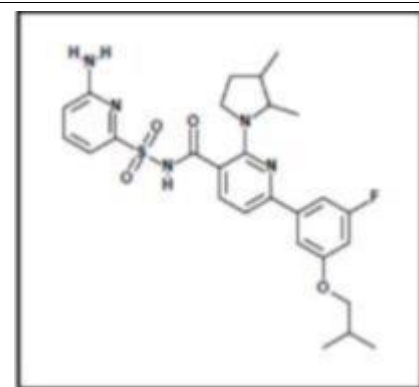
720



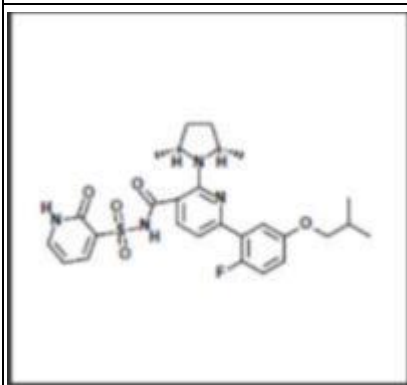
721



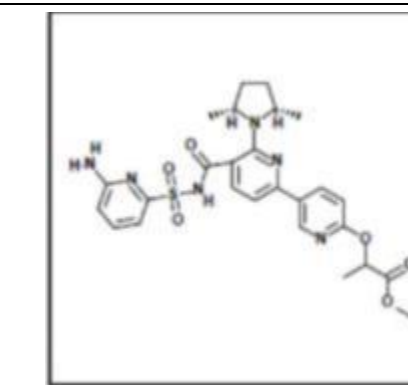
723



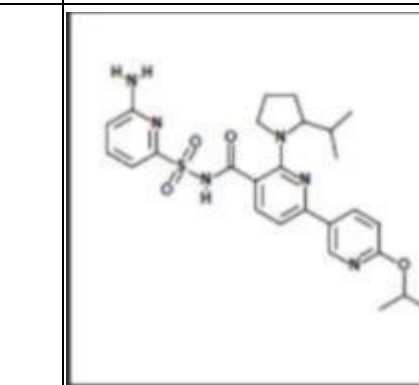
724



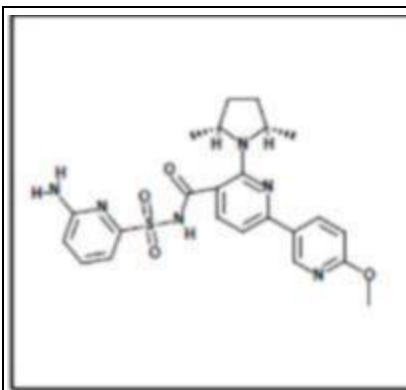
726



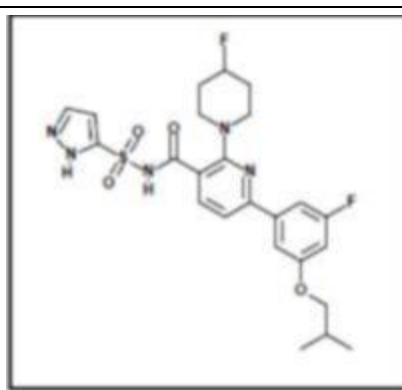
728



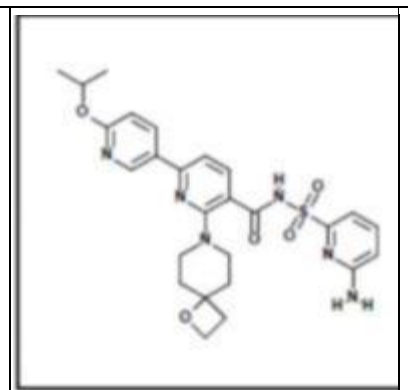
729



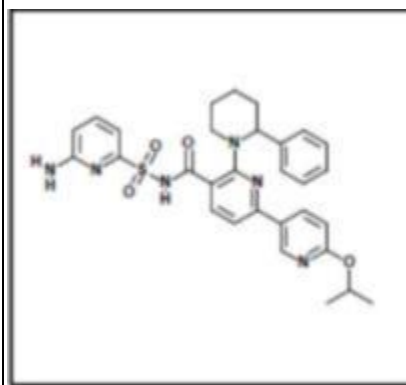
731



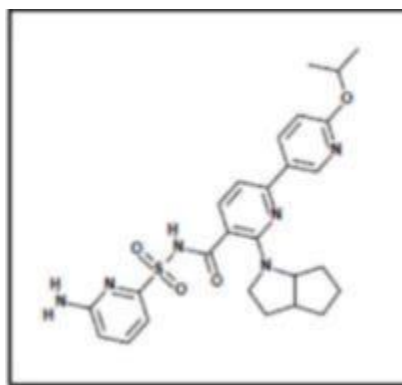
732



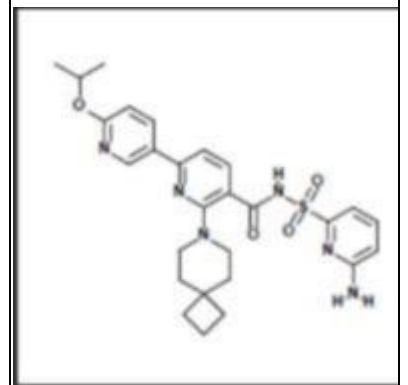
733



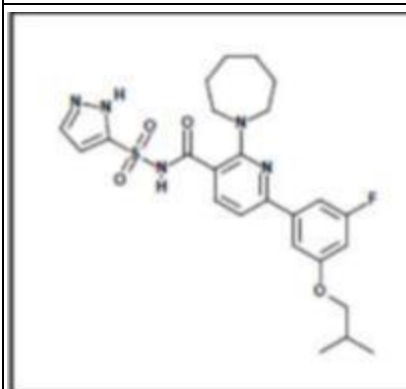
734



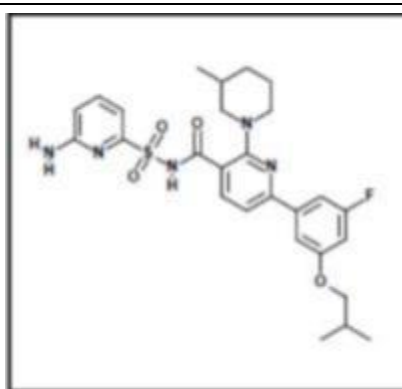
735



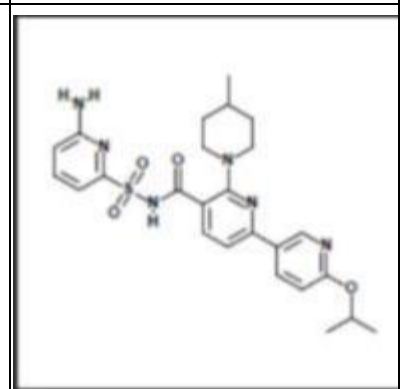
736



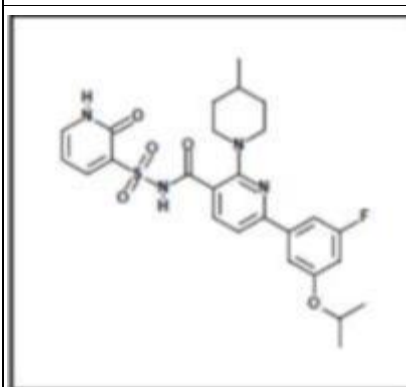
737



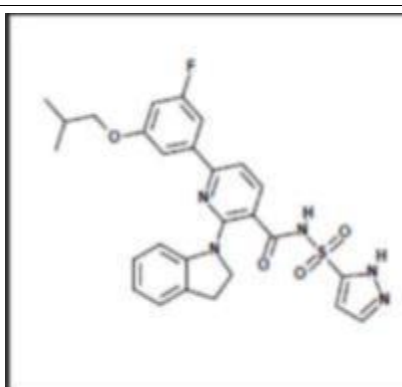
739



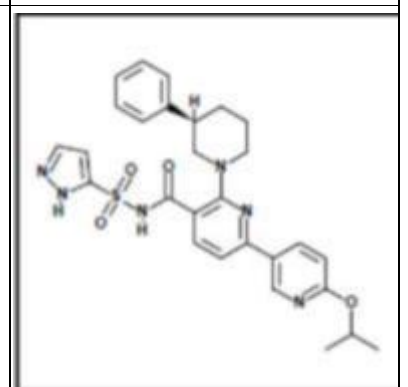
741



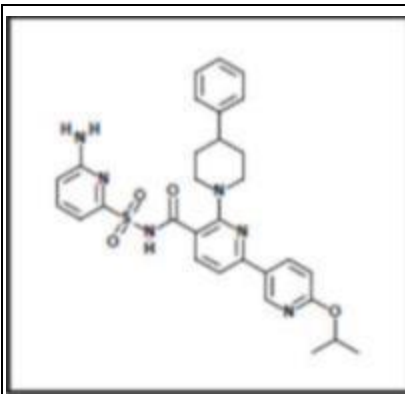
742



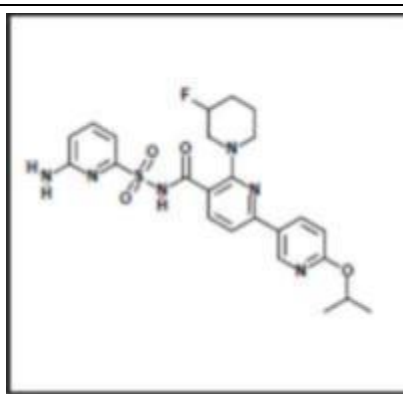
745



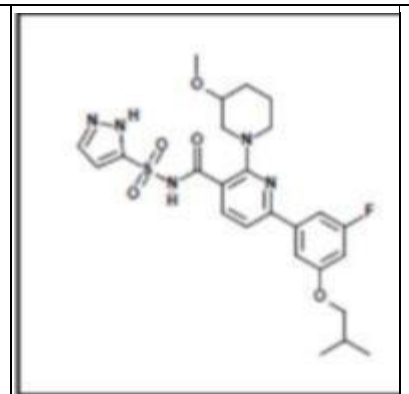
749



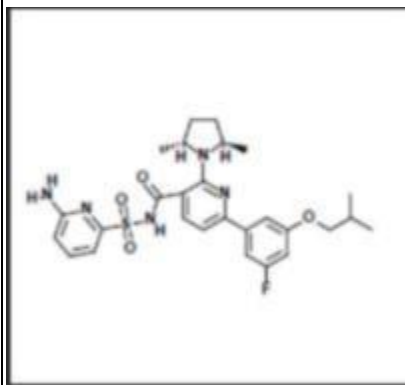
751



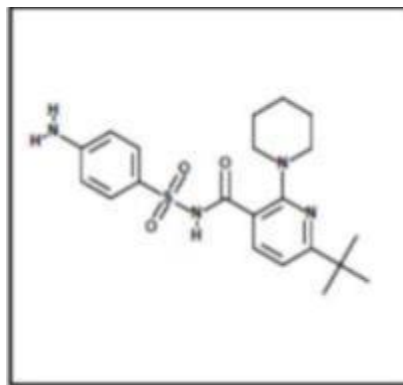
753



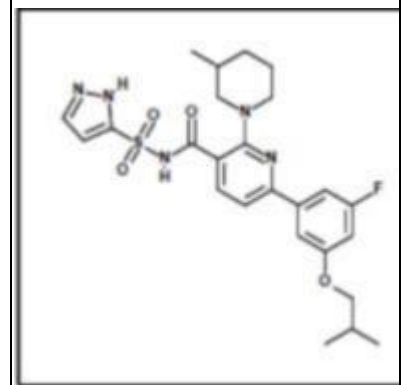
756



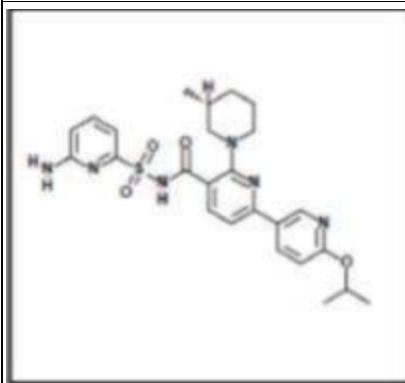
757



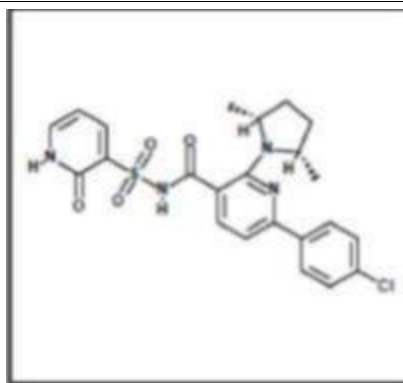
760



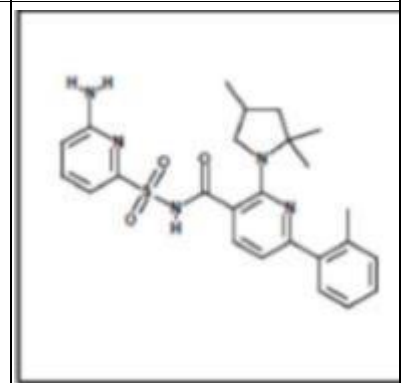
761



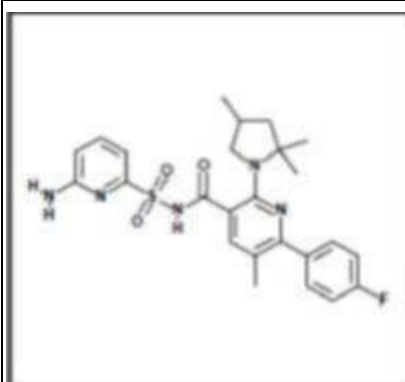
763



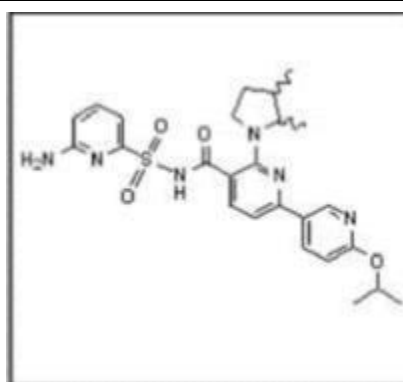
764



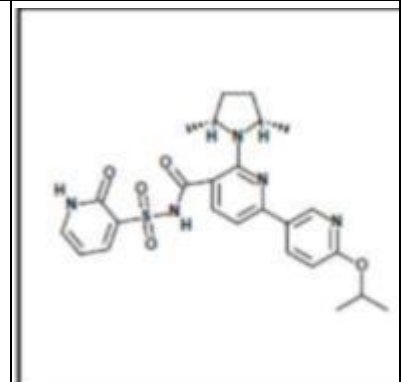
770



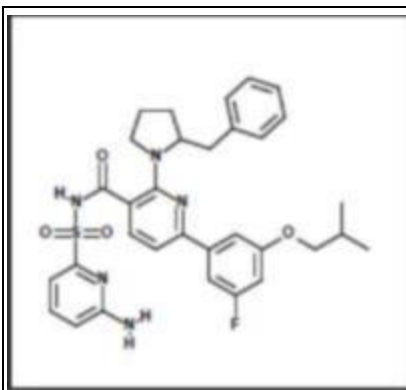
772



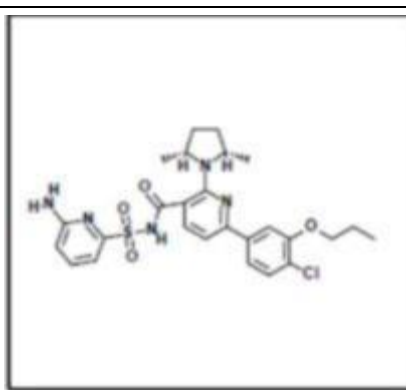
773



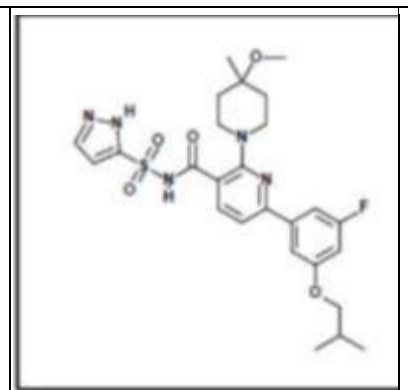
774



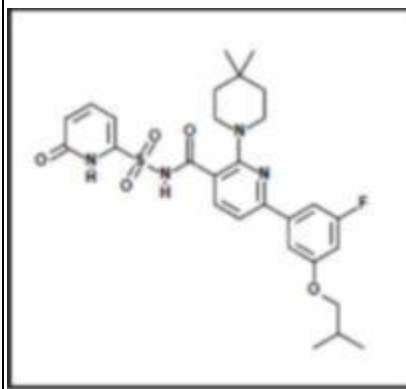
775



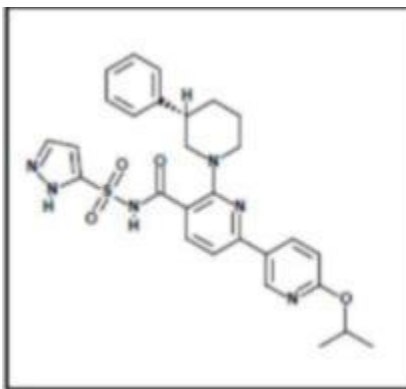
776



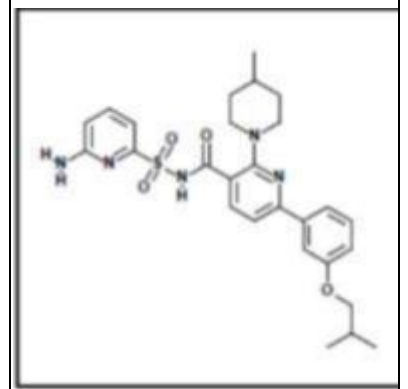
777



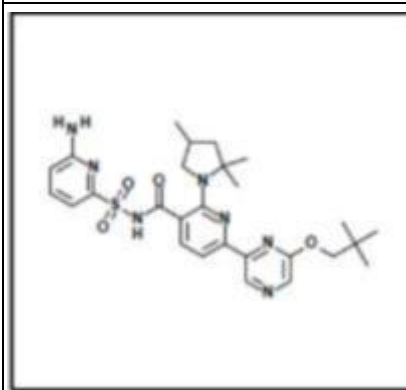
779



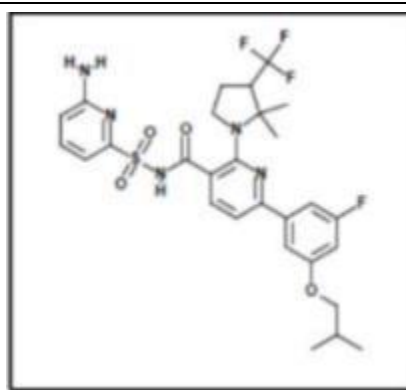
780



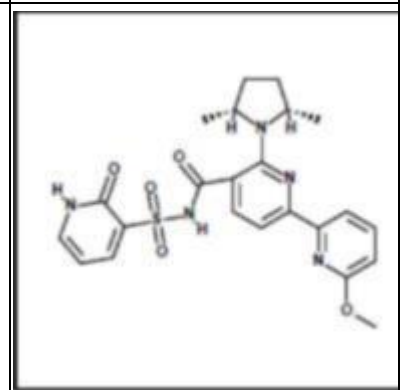
781



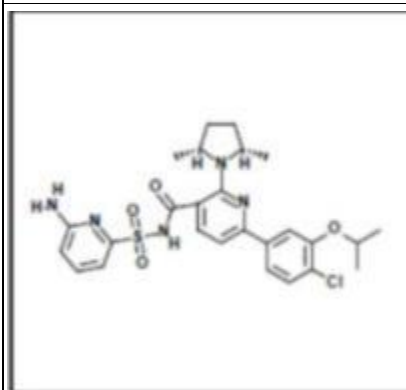
788



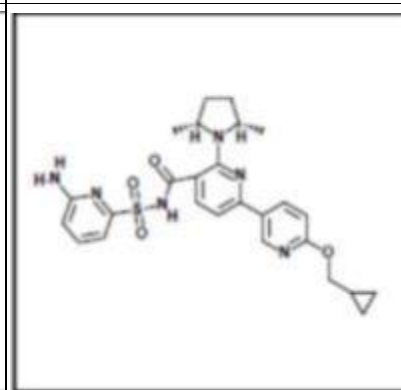
789



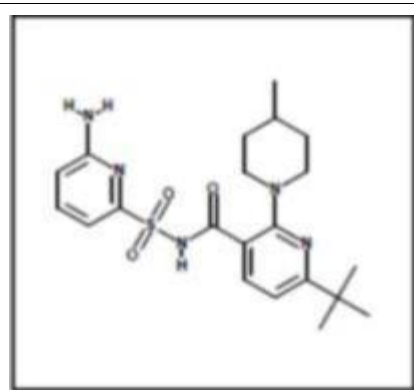
794



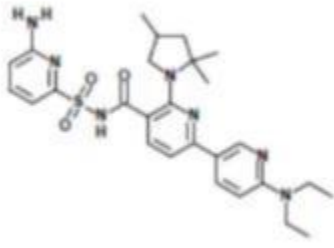
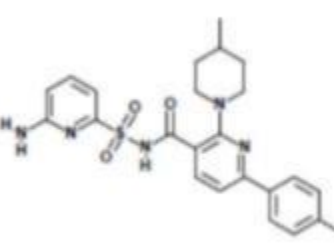
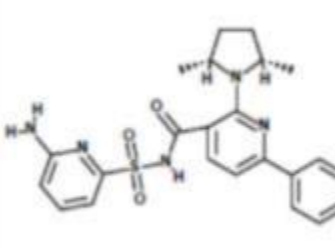
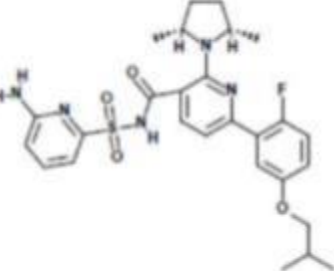
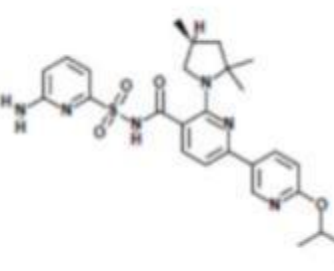
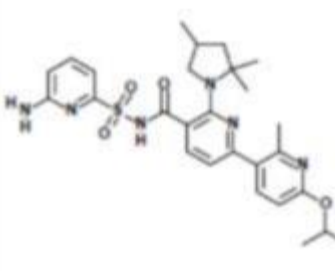
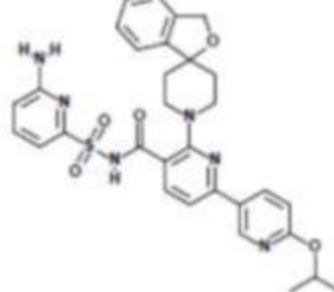
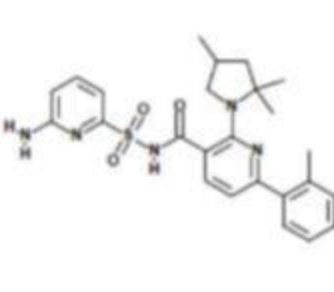
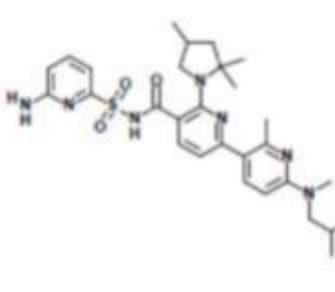
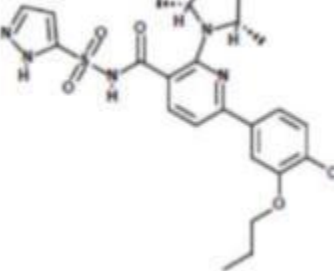
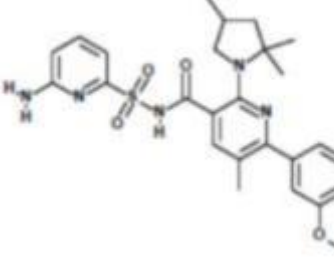
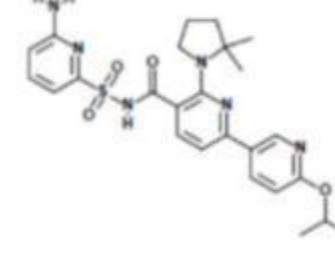
796

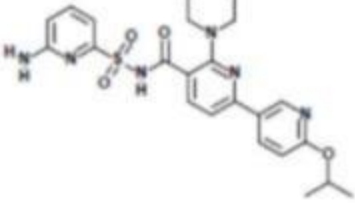
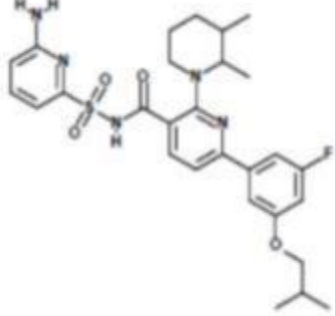
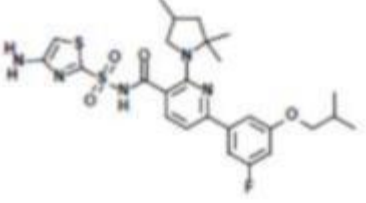
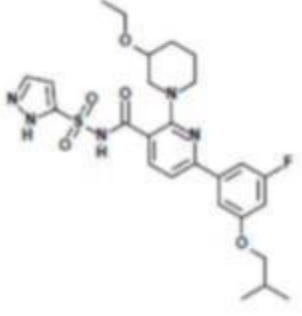
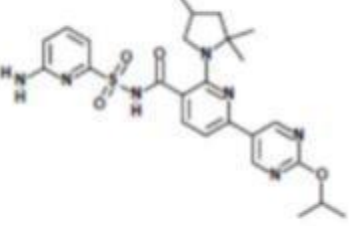
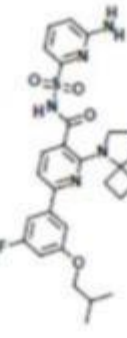
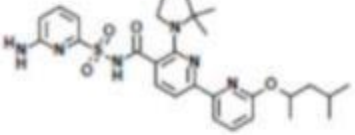
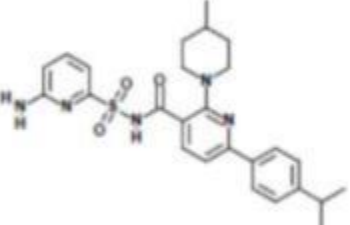
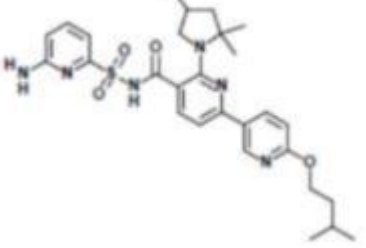
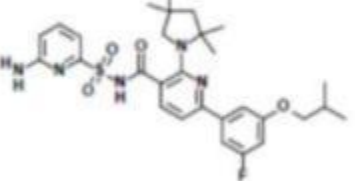
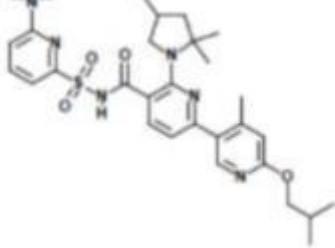
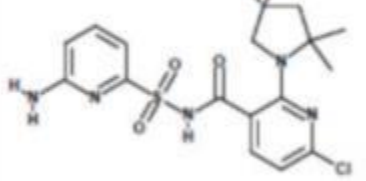


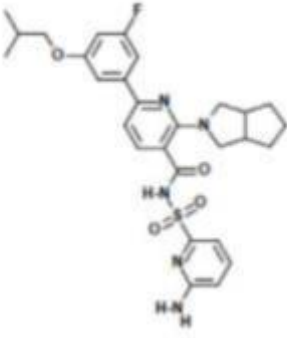
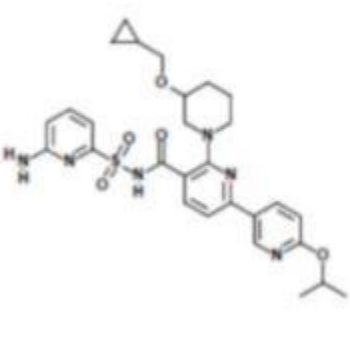
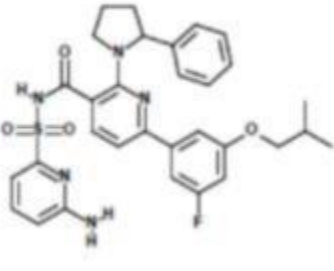
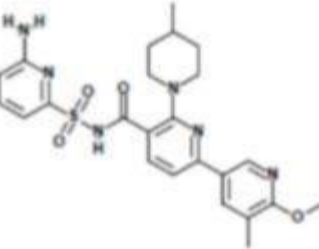
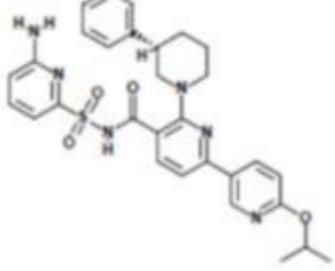
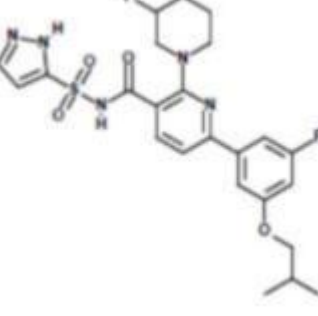
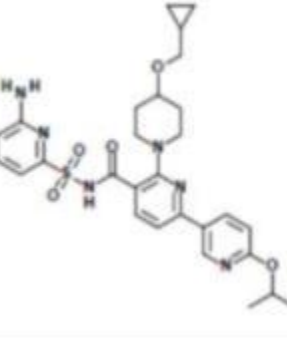
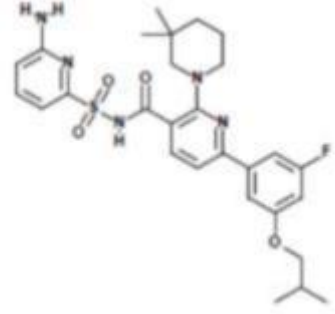
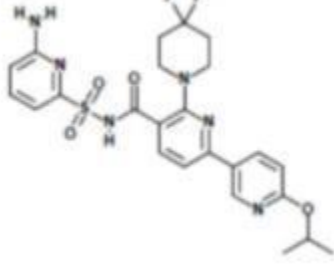
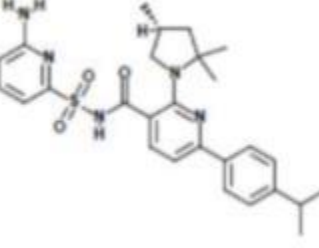
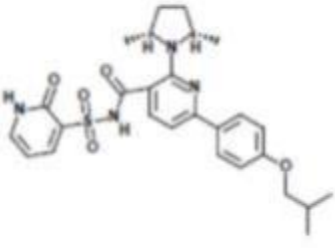
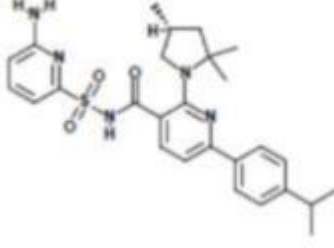
802

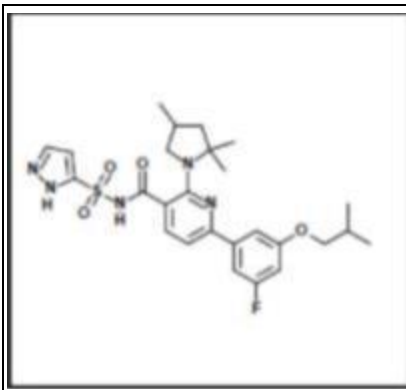


805

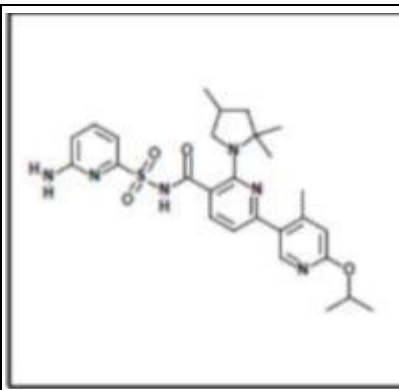
		
807	811	814
		
818	822	827
		
832	833	834
		
836	837	842

		
843	844	845
		
846	847	848
		
850	851	852
		
857	858	859

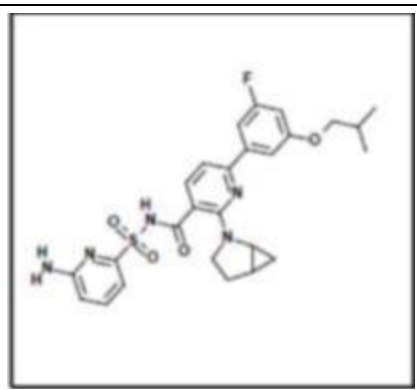
		
863	864	878
		
884	887	889
		
890	891	896
		
904	905	906



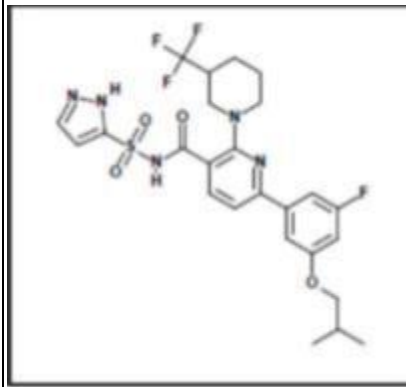
907



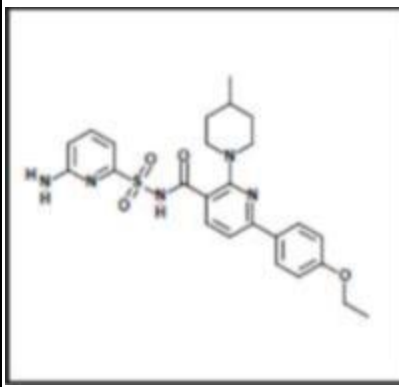
910



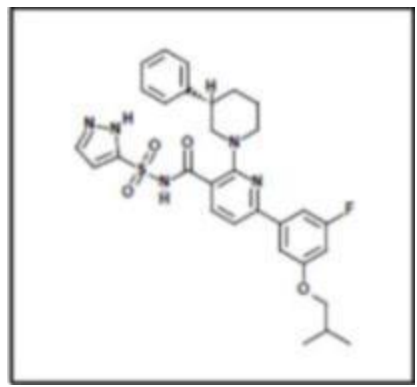
912



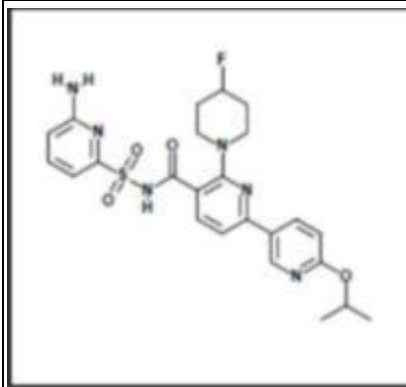
913



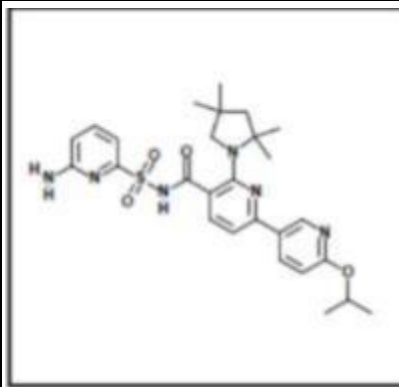
915



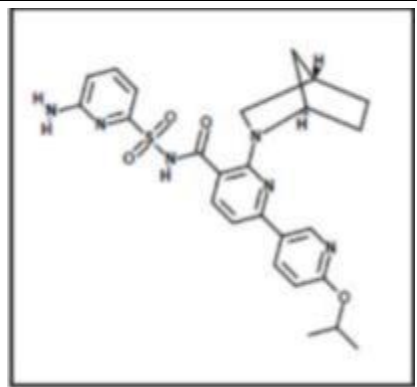
921



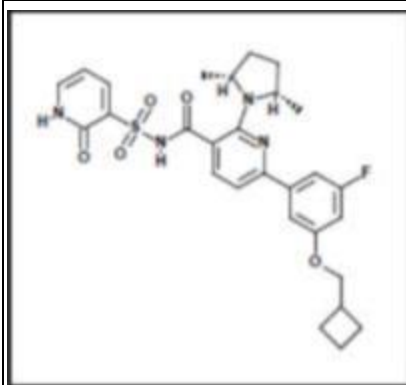
922



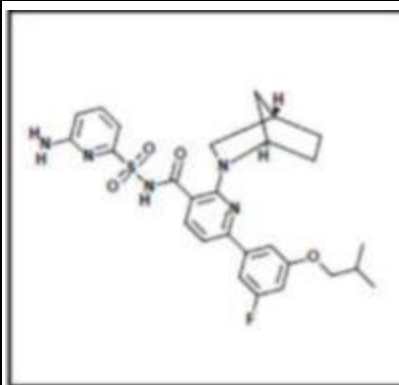
924



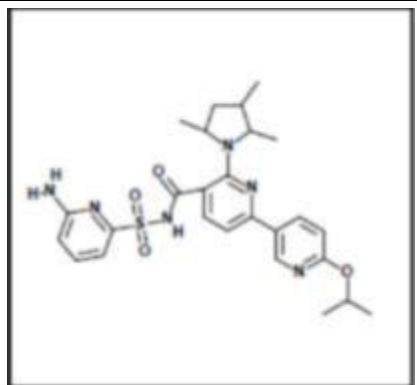
925



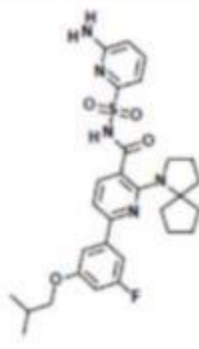
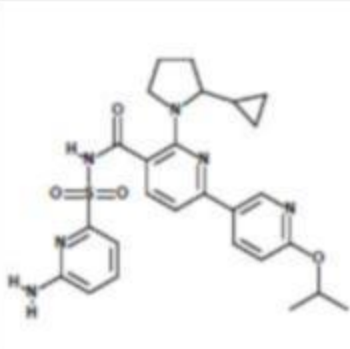
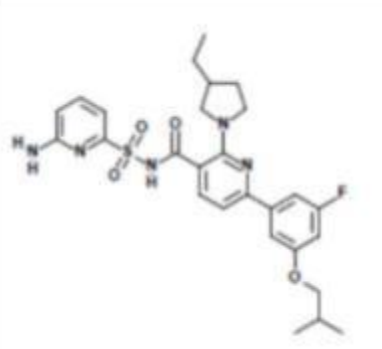
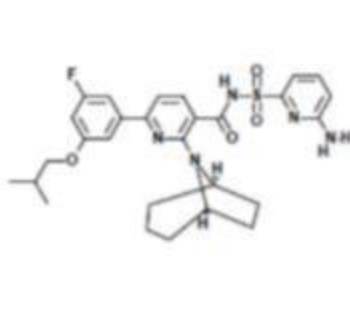
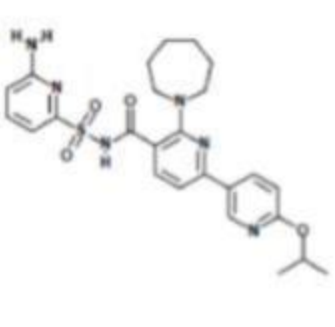
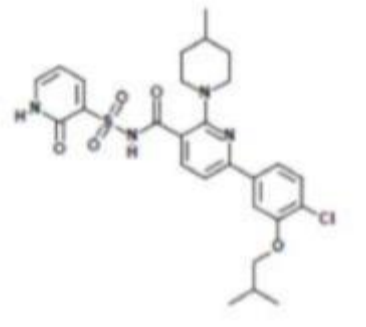
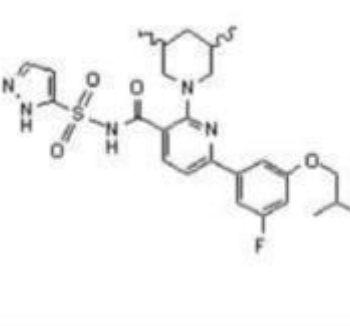
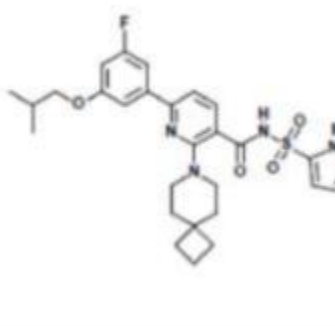
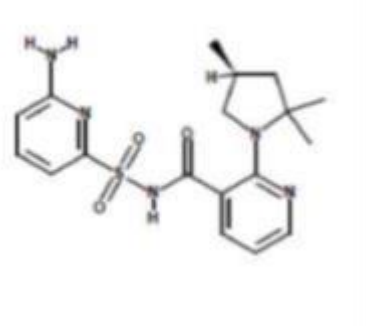
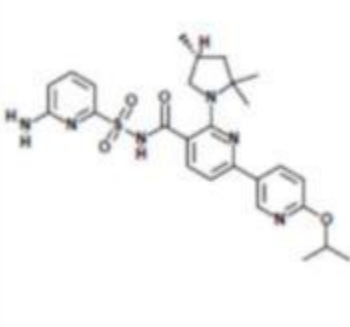
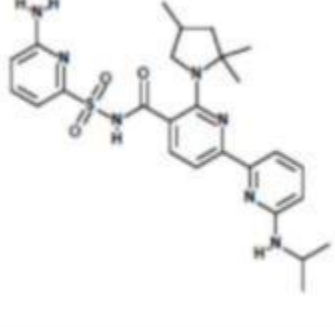
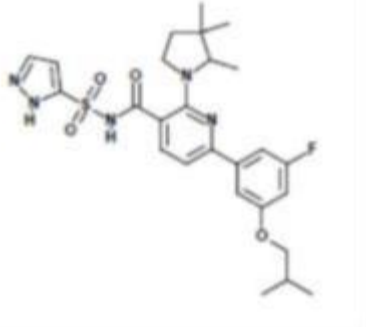
926

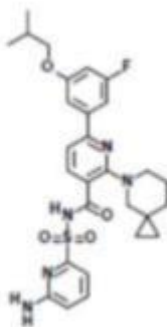
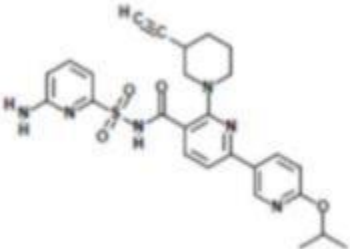
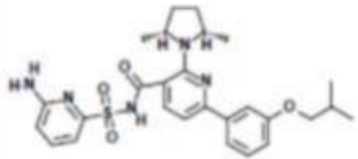
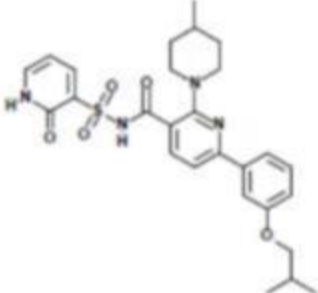
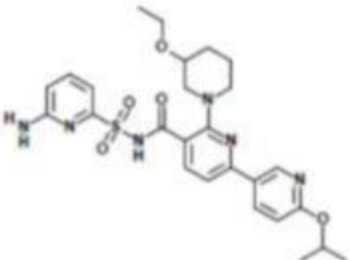
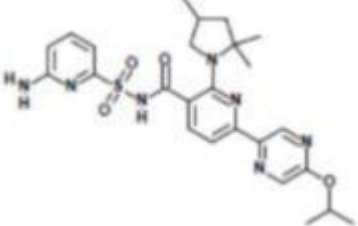
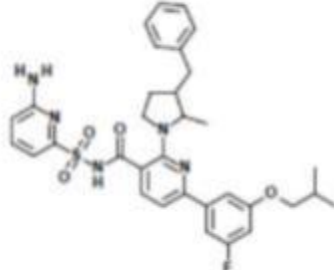
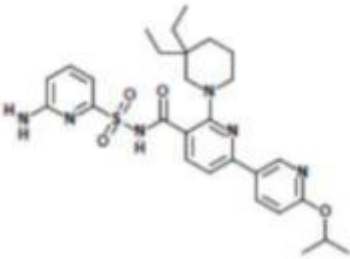
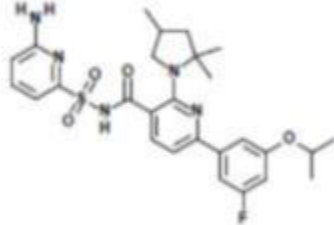
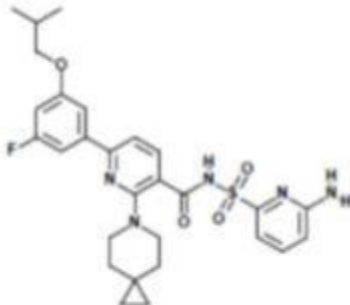
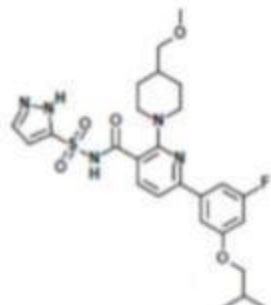
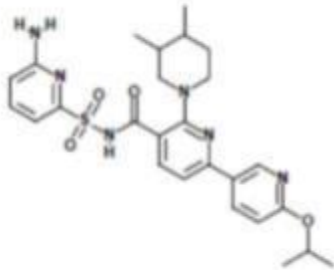


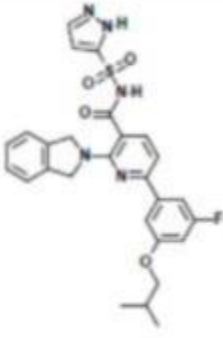
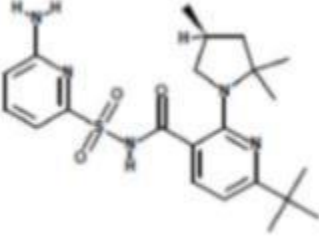
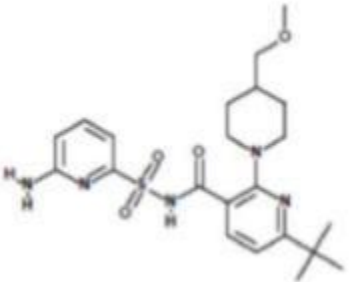
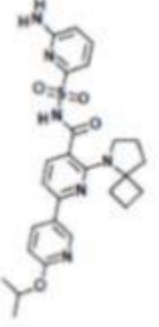
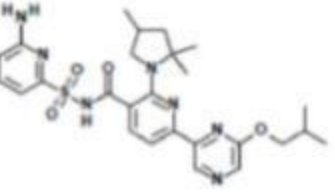
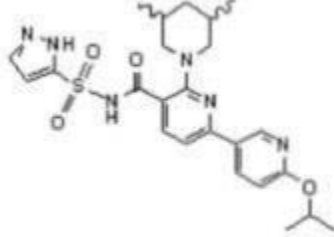
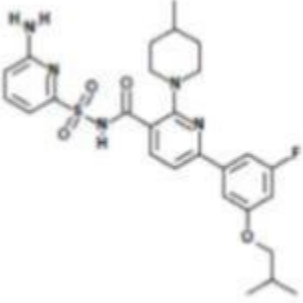
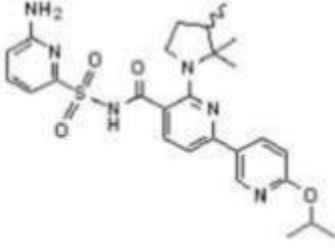
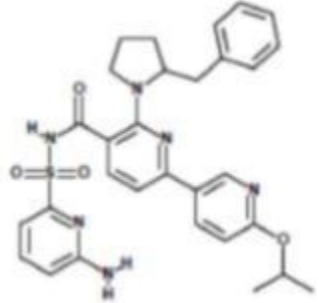
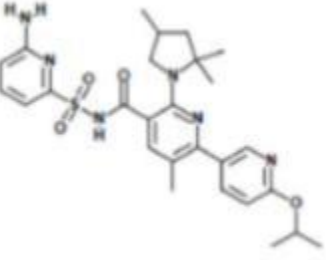
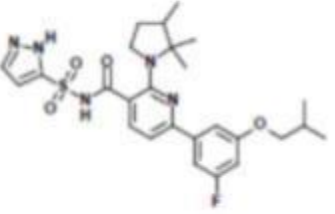
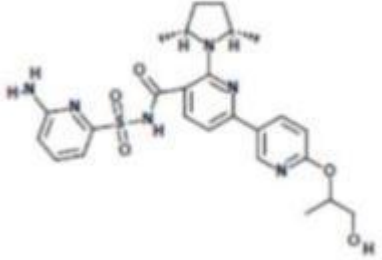
928

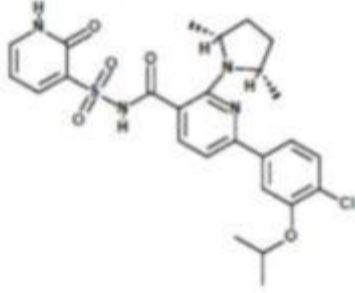
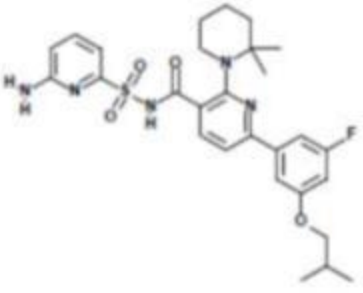
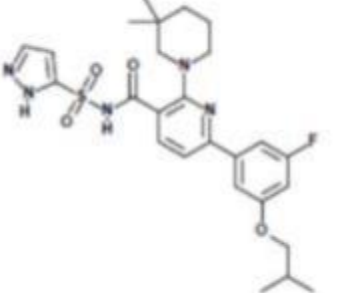
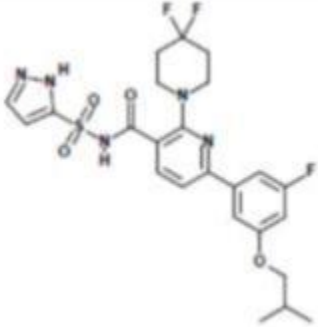
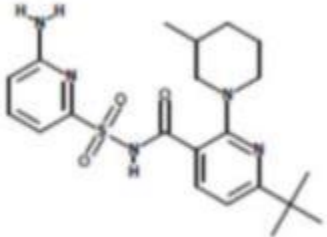
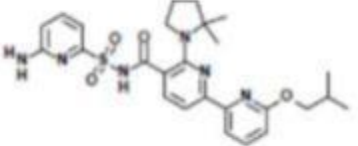
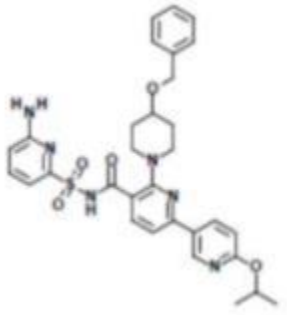
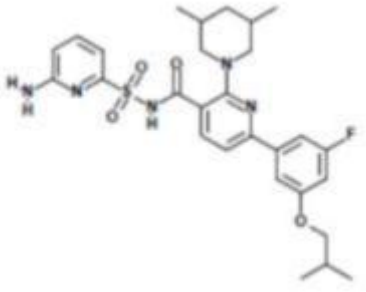
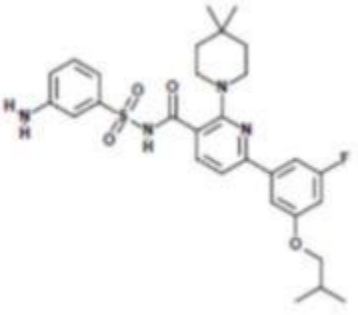
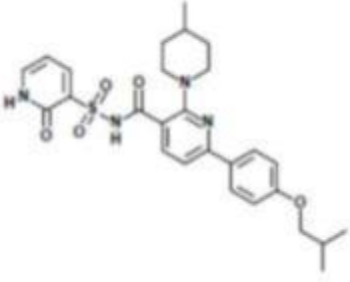
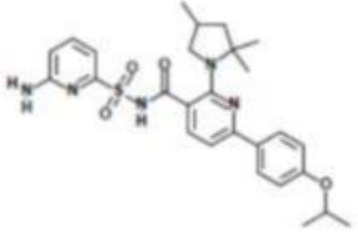
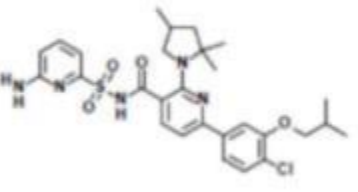


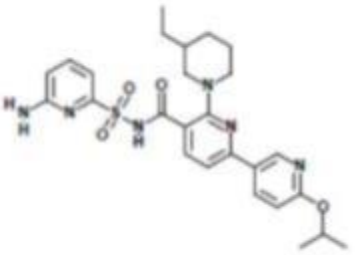
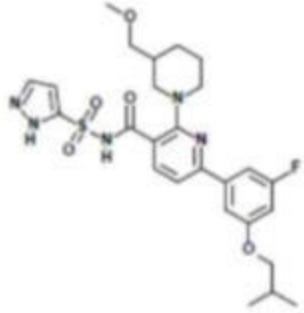
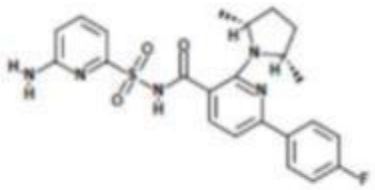
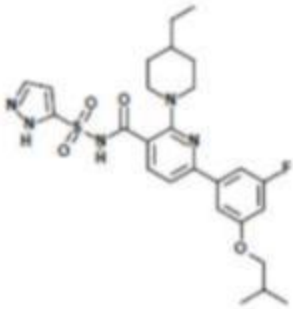
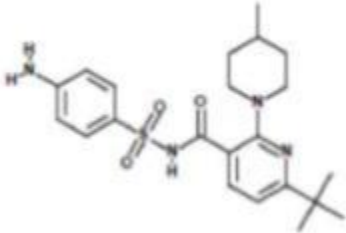
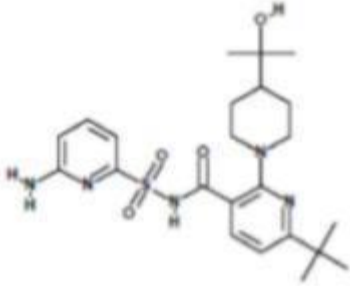
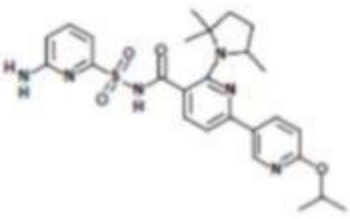
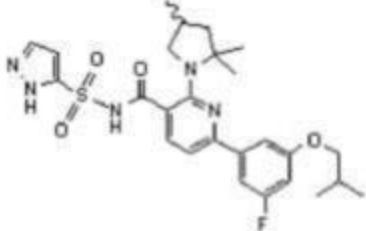
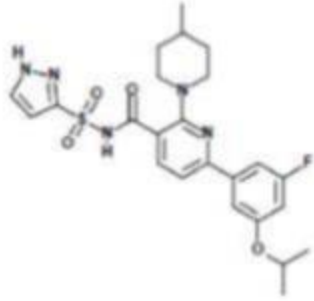
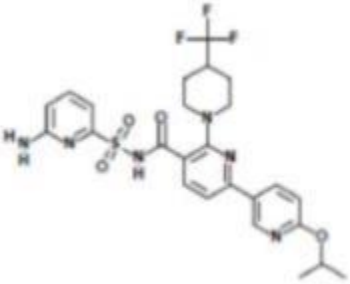
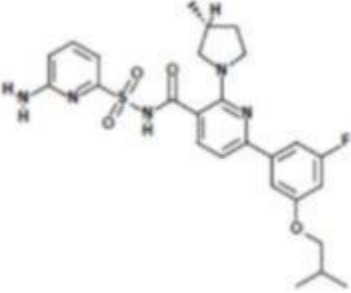
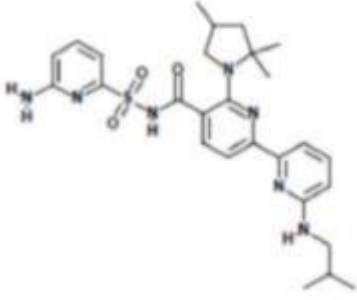
931

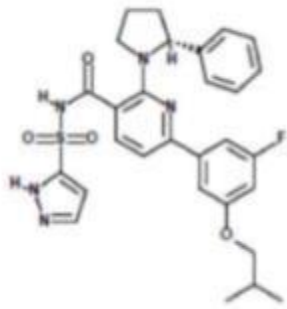
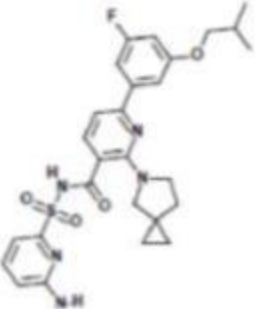
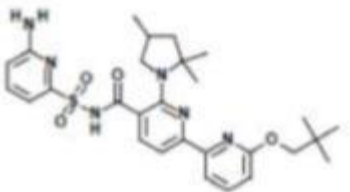
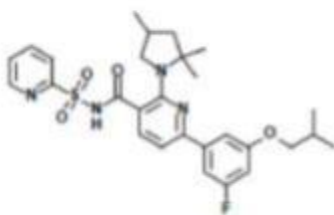
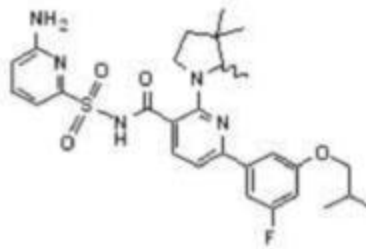
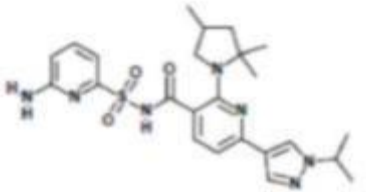
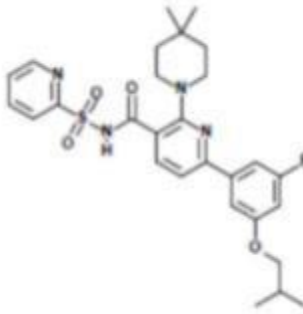
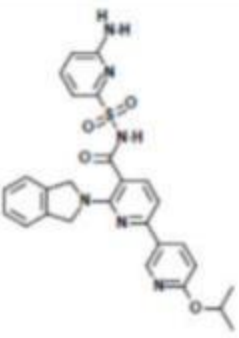
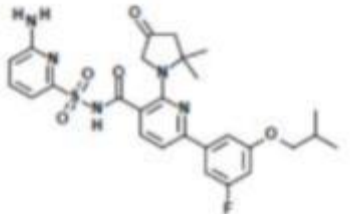
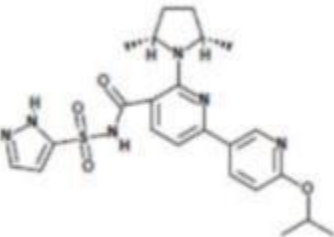
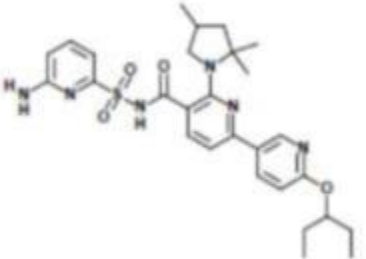
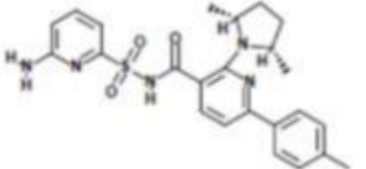
		
934	940	941
		
942	944	946
		
949	951	952
		
953	954	957

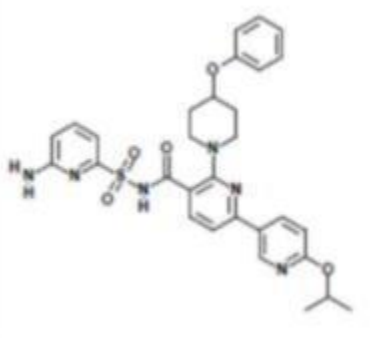
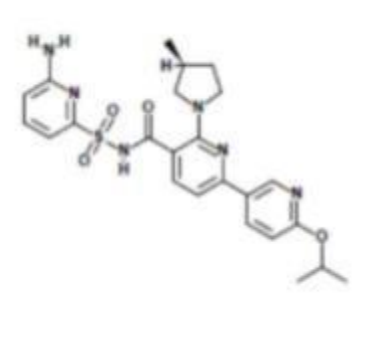
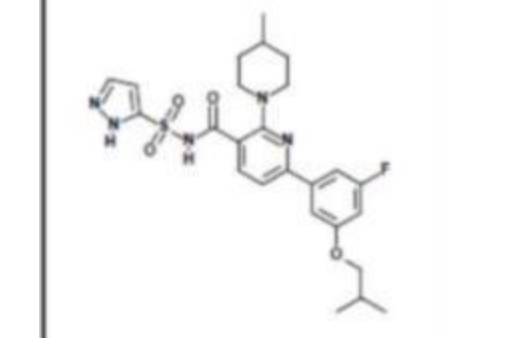
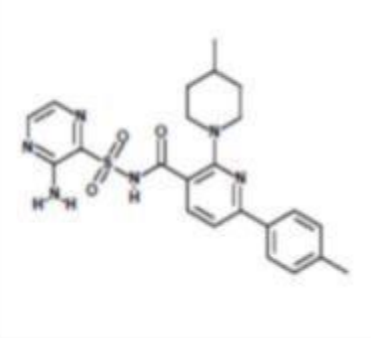
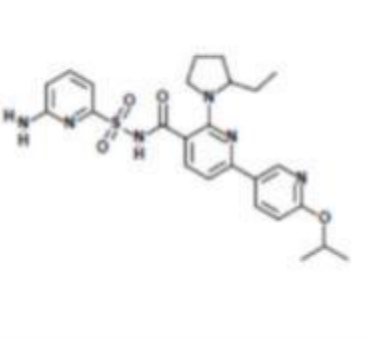
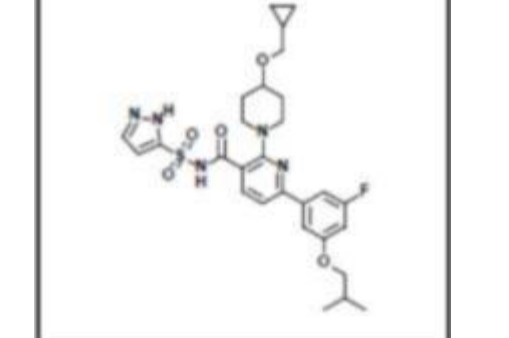
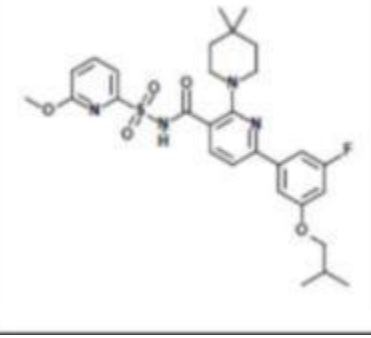
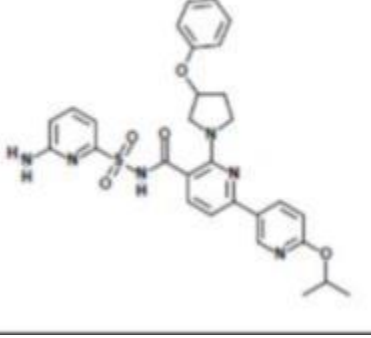
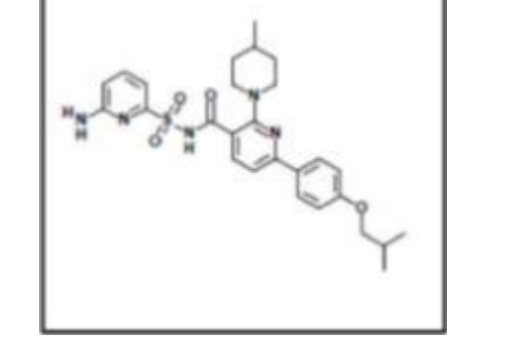
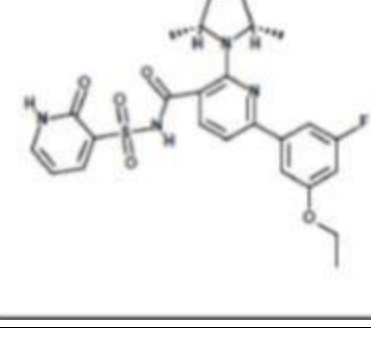
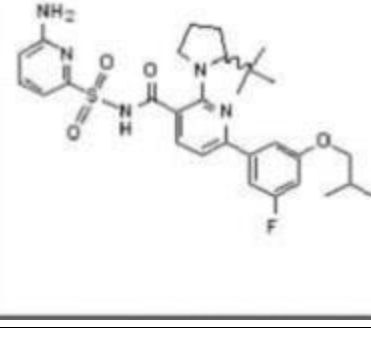
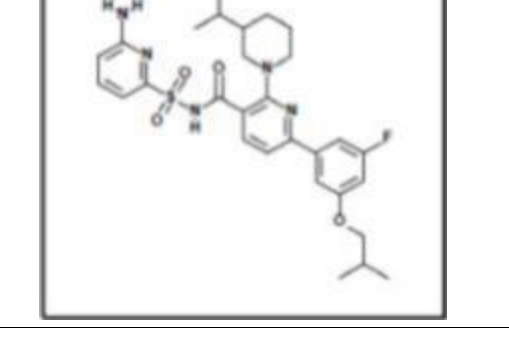
		
958	960	965
		
969	971	972
		
973	975	979
		
981	985	986

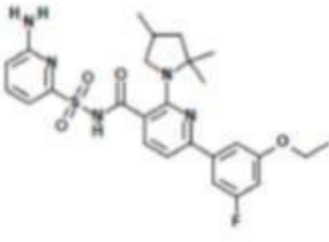
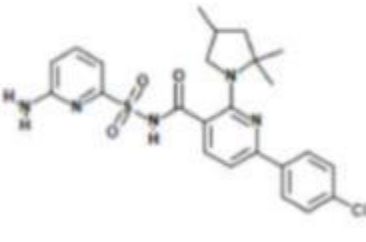
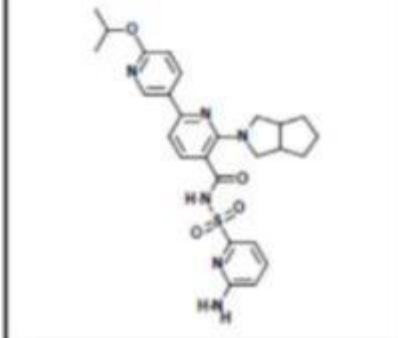
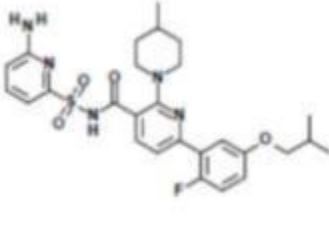
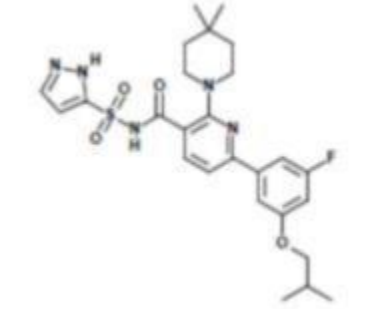
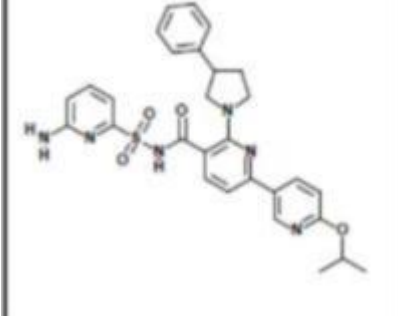
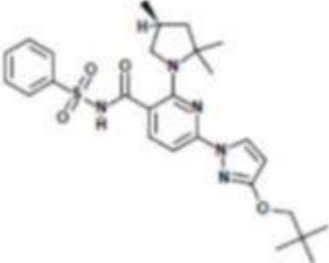
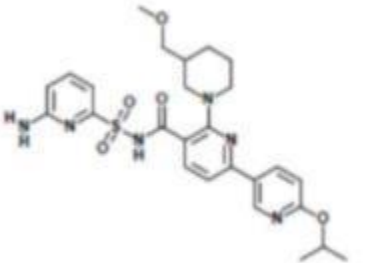
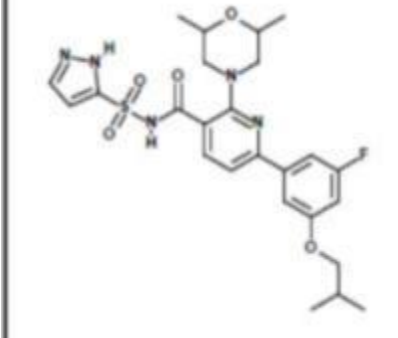
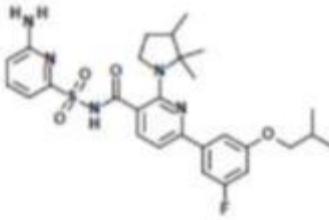
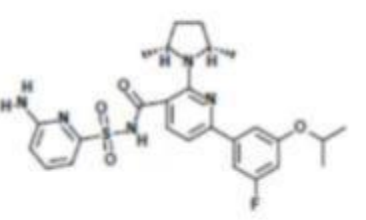
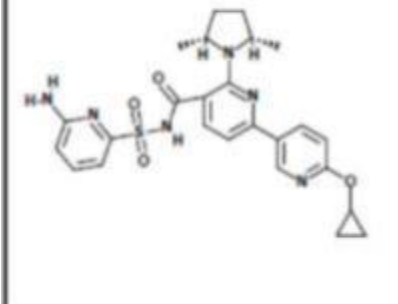
		
987	988	990
		
991	992	994
		
995	997	998
		
1001	1004	1005

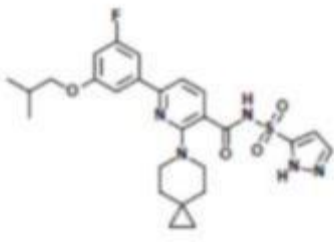
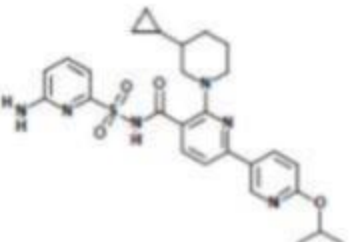
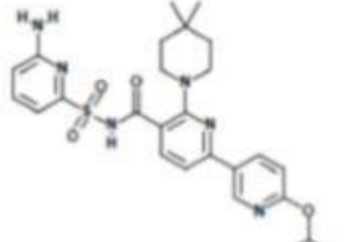
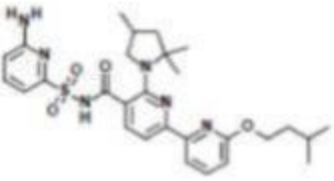
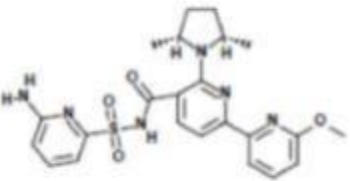
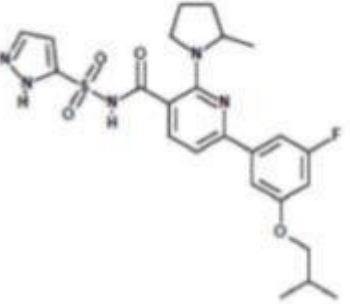
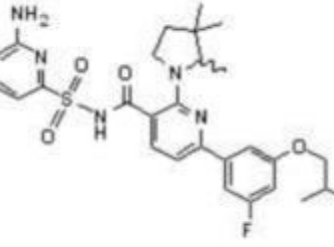
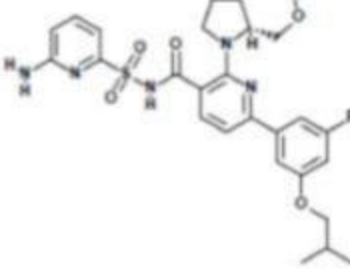
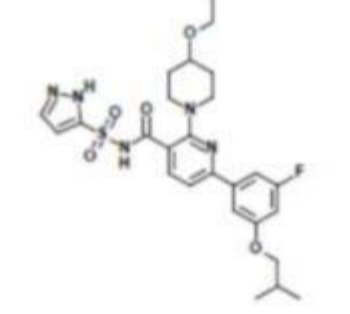
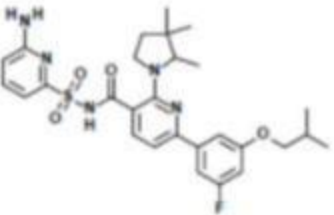
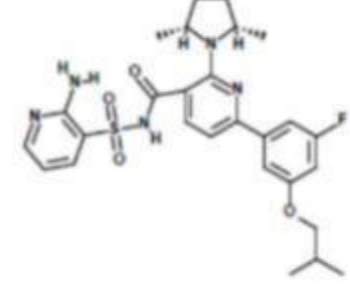
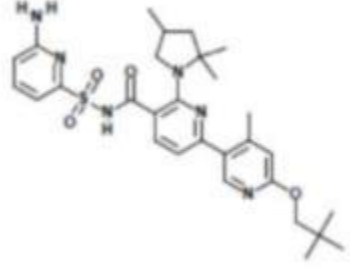
		
1006	1008	1011
		
1012	1013	1014
		
1017	1020	1021
		
1023	1028	1029

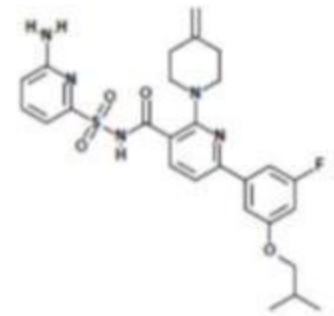
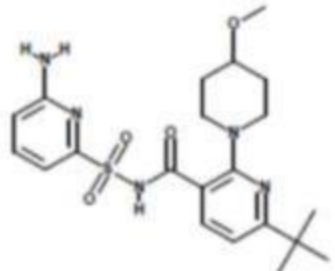
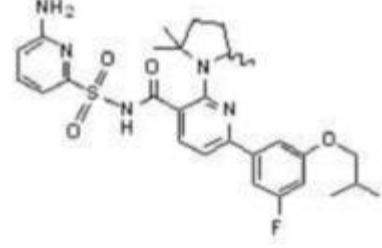
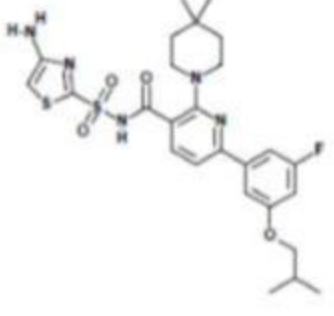
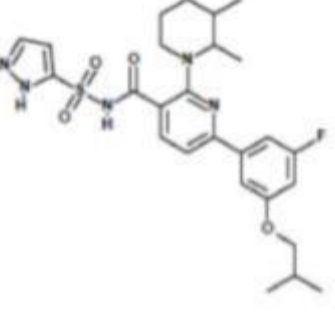
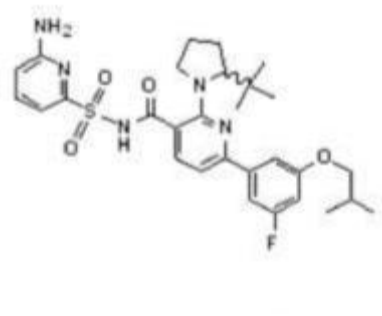
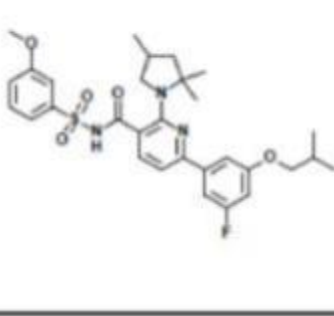
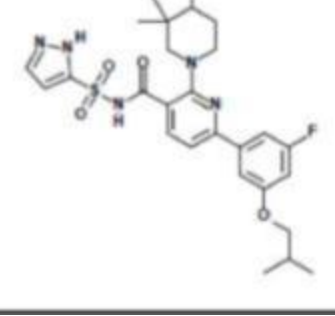
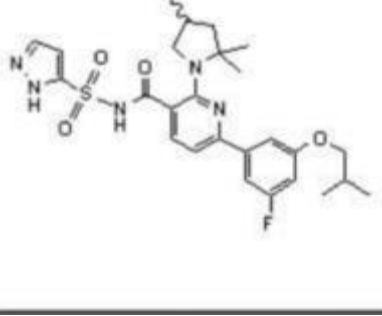
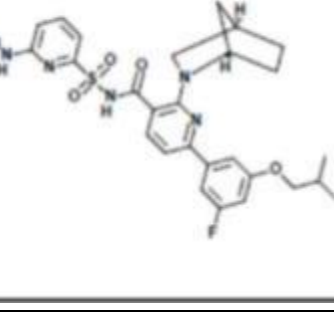
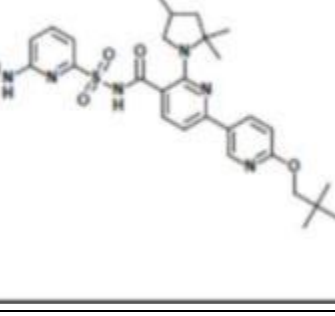
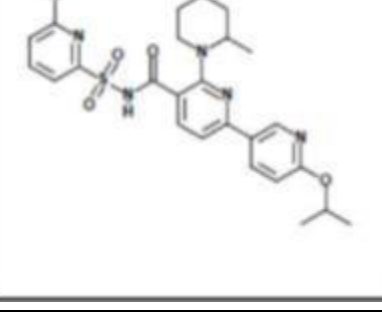
		
1030	1037	1038
		
1040	1041	1042
		
1043	1051	1059
		
1060	1061	1062

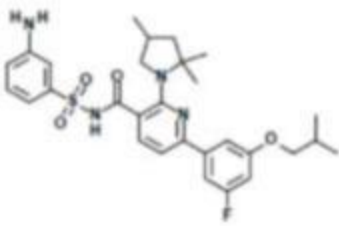
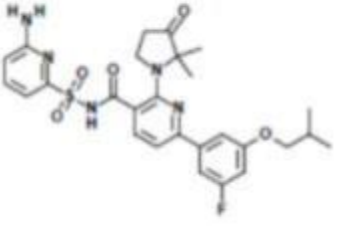
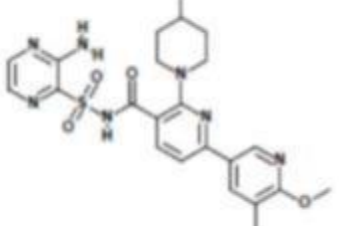
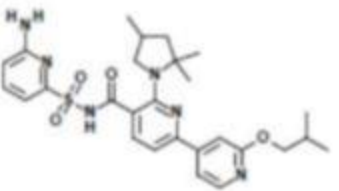
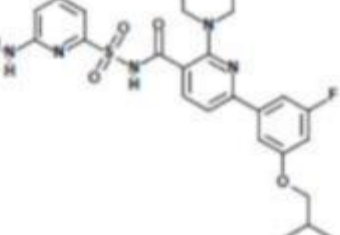
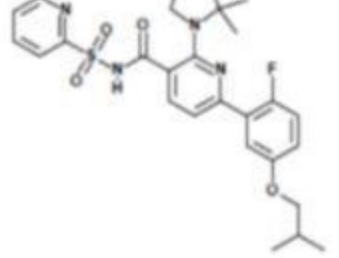
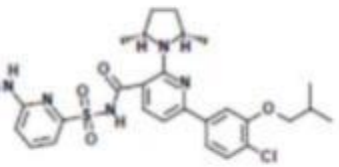
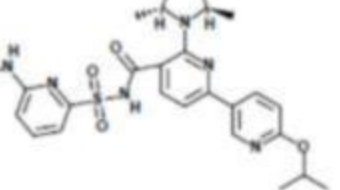
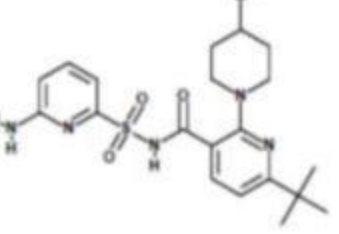
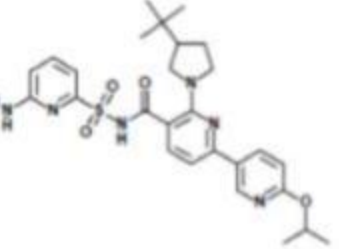
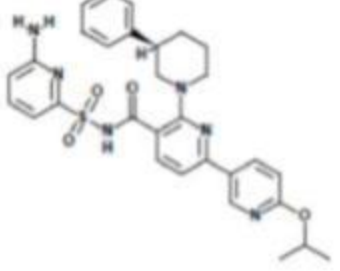
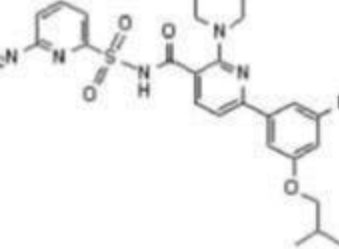
		
1063	1065	1067
		
1069	1072	1073
		
1074	1076	1078
		
1080	1081	1083

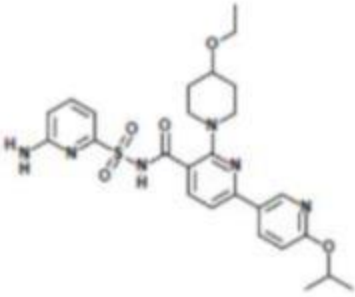
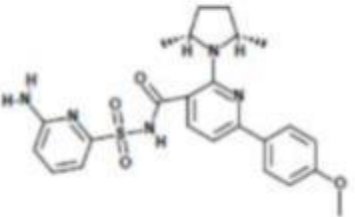
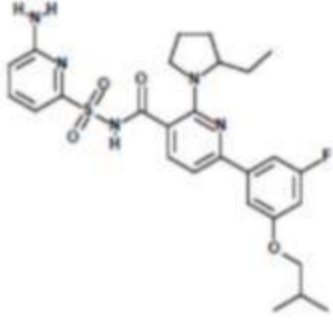
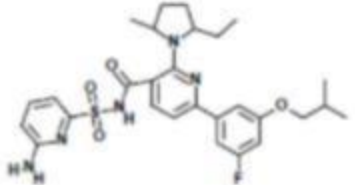
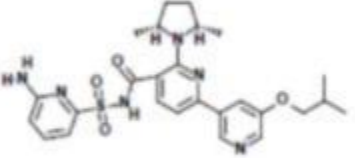
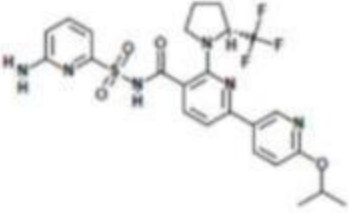
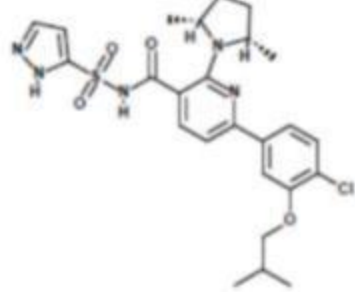
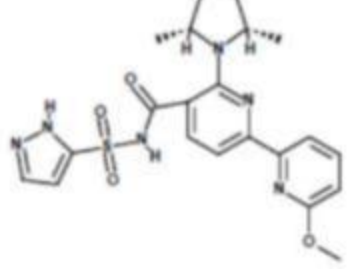
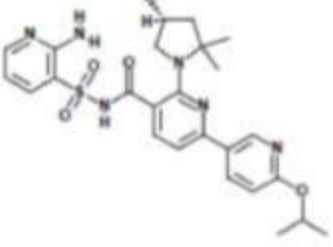
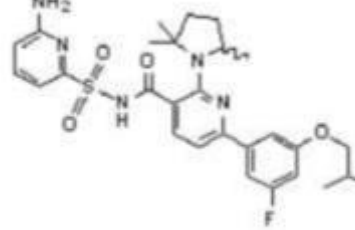
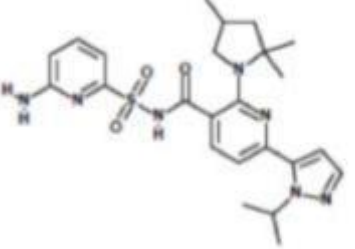
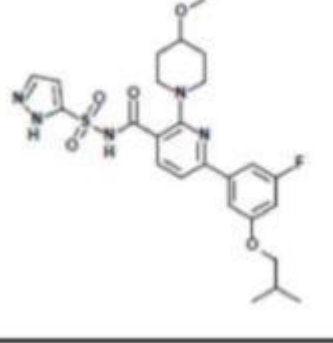
		
1084	1087	1088
		
1090	1092	1094
		
1095	1097	1098
		
1099	1100	1107

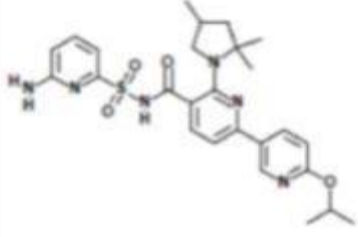
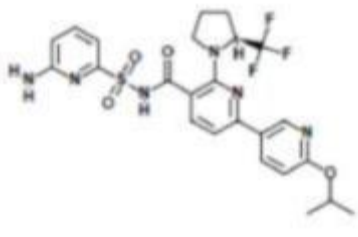
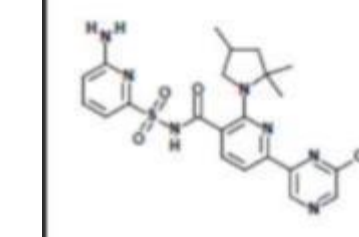
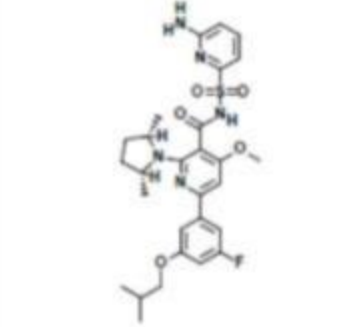
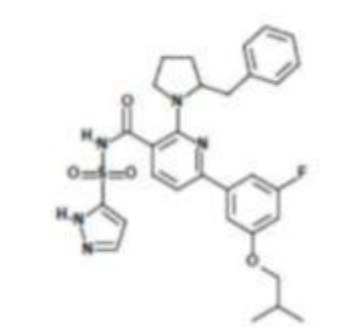
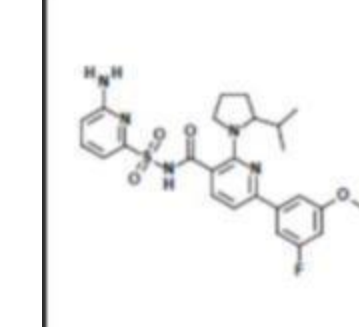
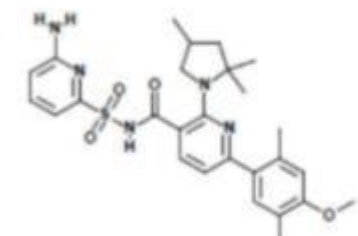
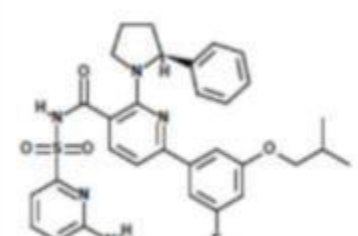
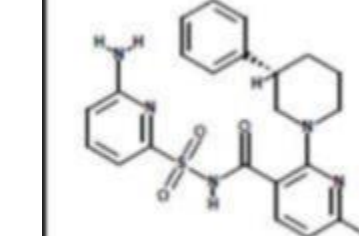
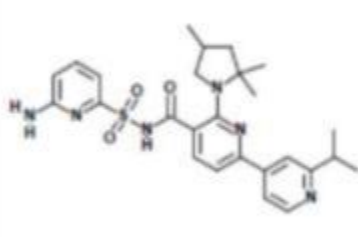
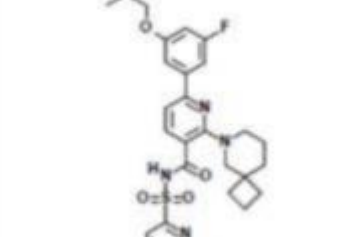
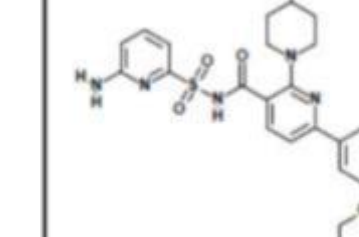
		
1109	1110	1112
		
1114	1116	1119
		
1121	1123	1125
		
1127	1132	1134

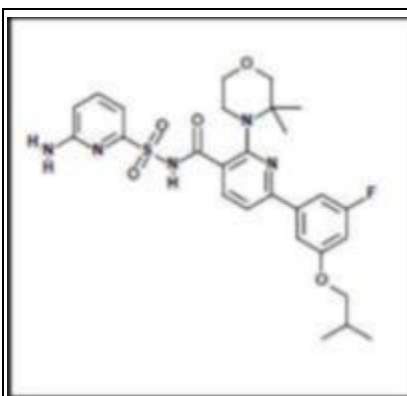
		
1135	1141	1142
		
1144	1149	1155
		
1156	1159	1160
		
1162	1164	1166

		
1168	1169	1170
		
1171	1174	1176
		
1180	1181	1182
		
1184	1189	1191

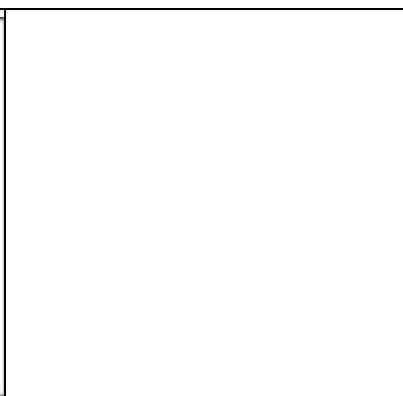
		
1192	1193	1194
		
1197	1198	1200
		
1206	1209	1210
		
1214	1215	1218

		
1222	1224	1230
		
1234	1236	1240
		
1241	1242	1245
		
1247	1248	1252

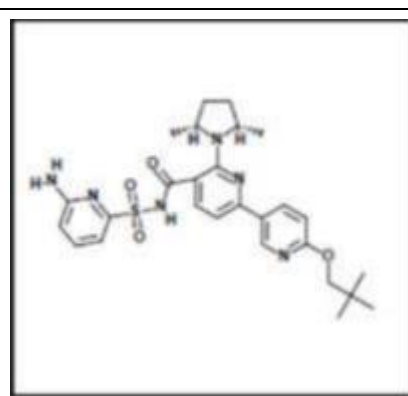
		
1254	1257	1258
		
1259	1260	1261
		
1262	1264	1266
		
1267		1270



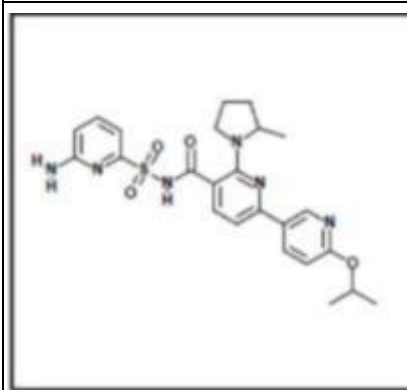
1271



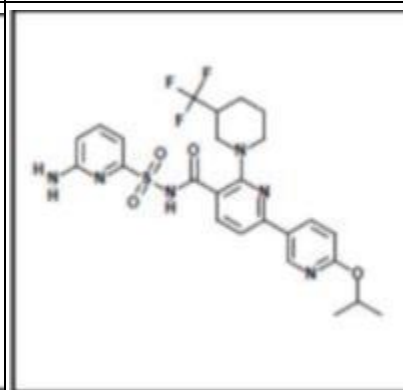
1274



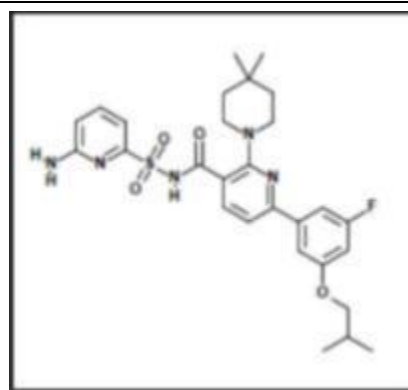
1279



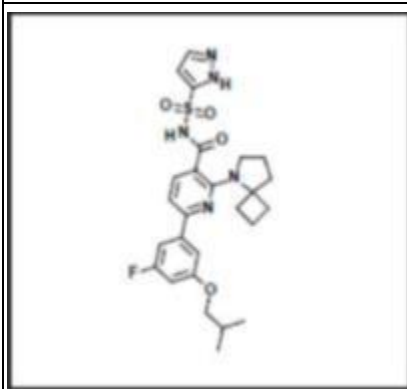
1282



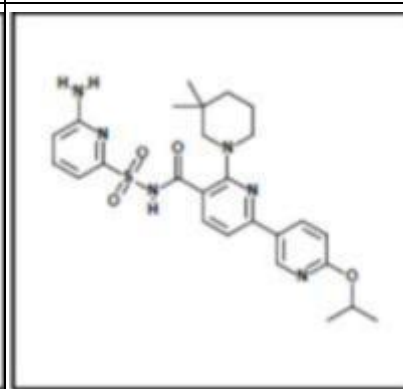
1283



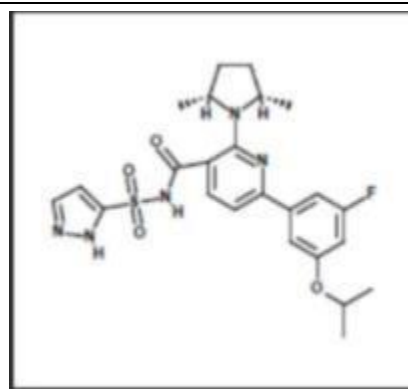
1285



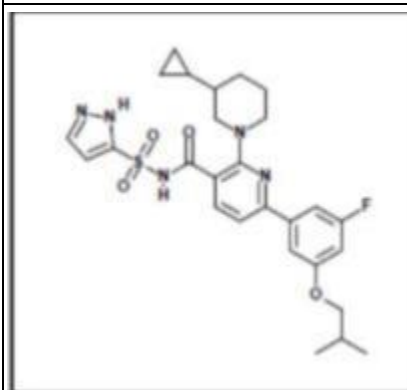
1286



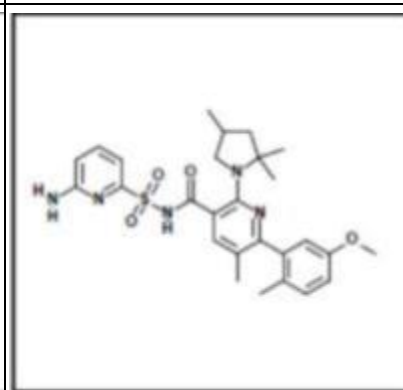
1287



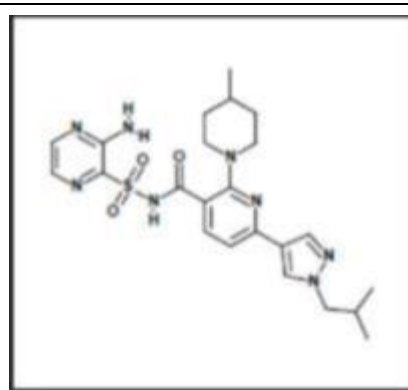
1288



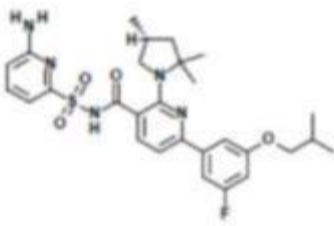
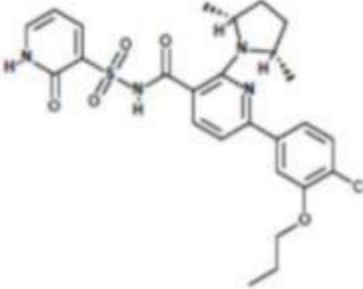
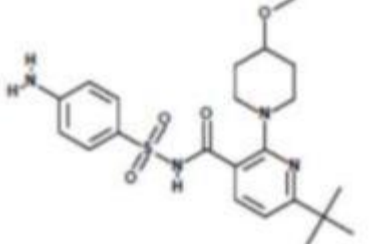
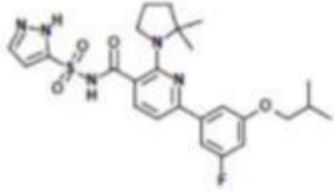
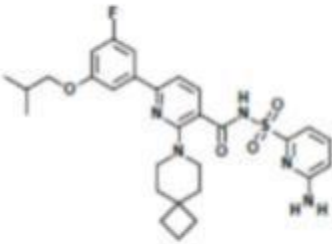
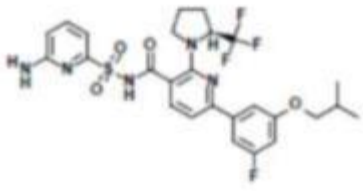
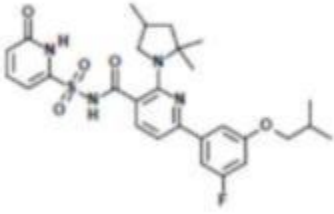
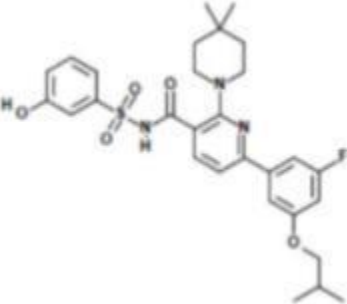
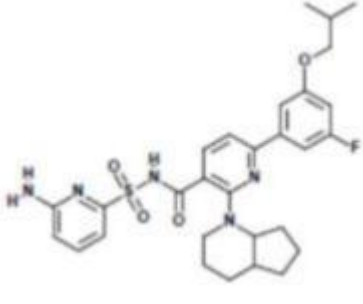
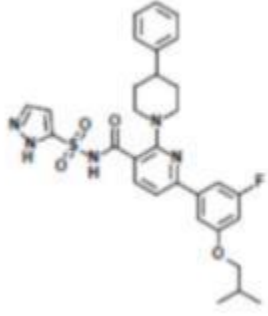
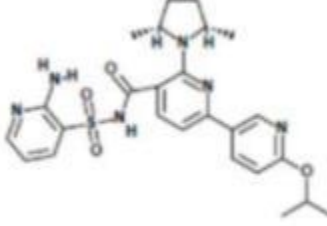
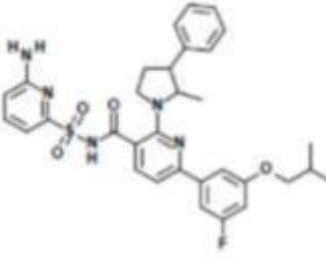
1289

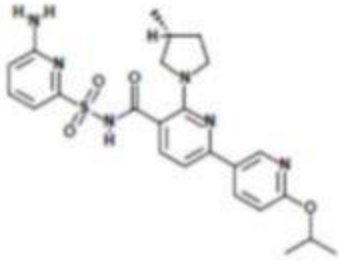
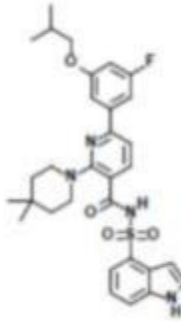
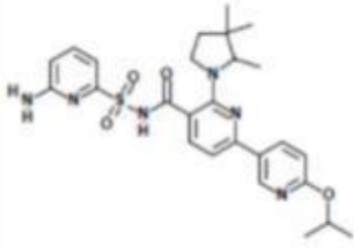
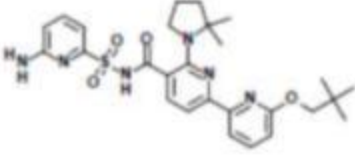
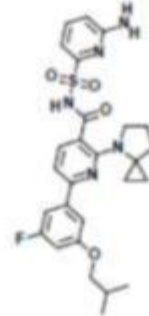
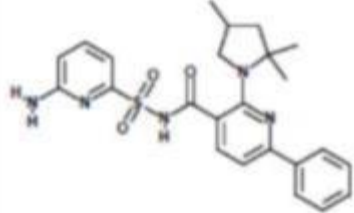
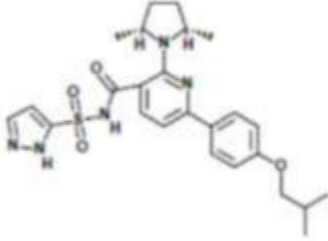
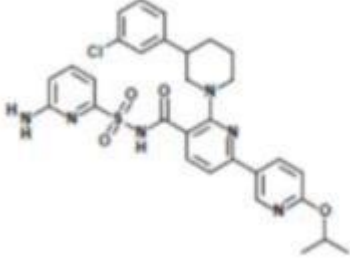
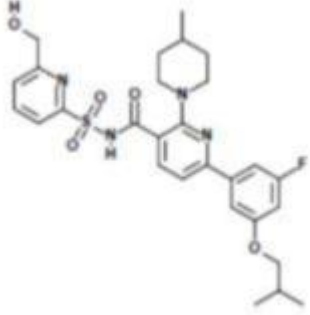
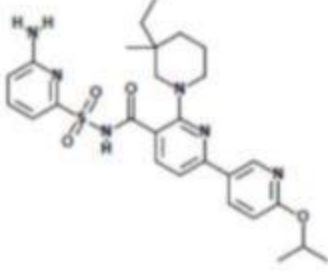
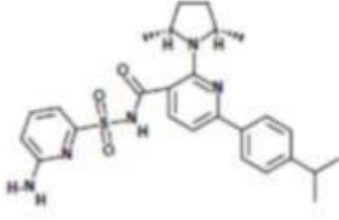
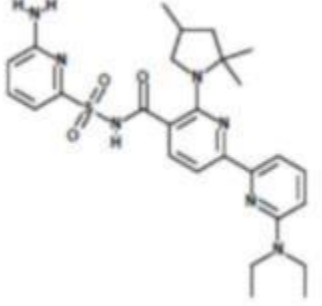


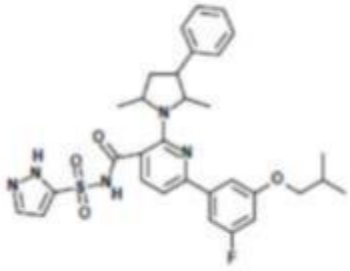
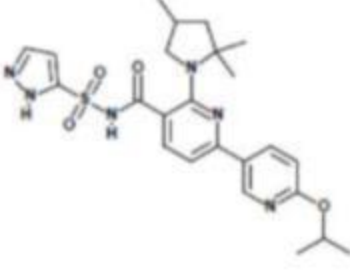
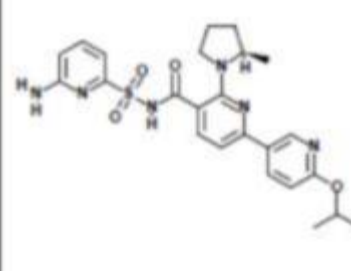
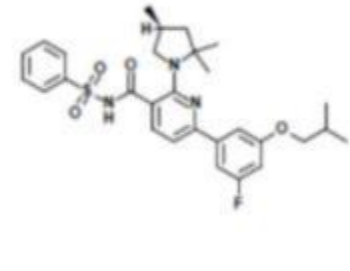
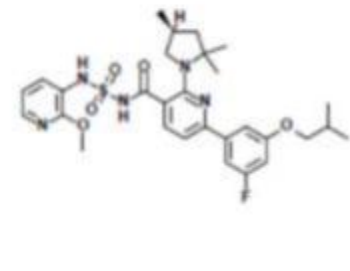
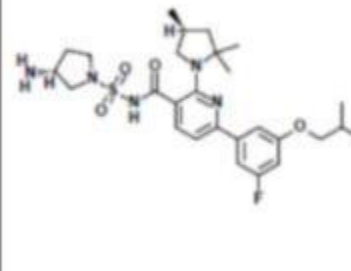
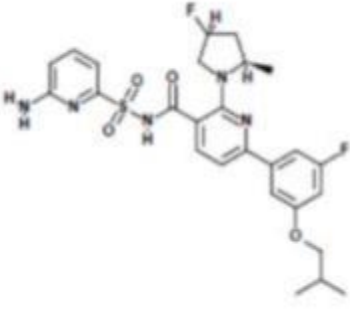
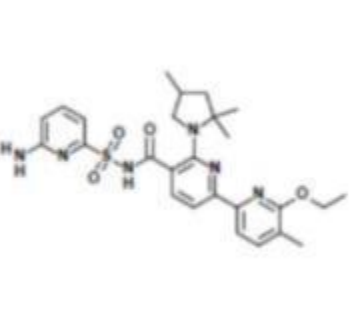
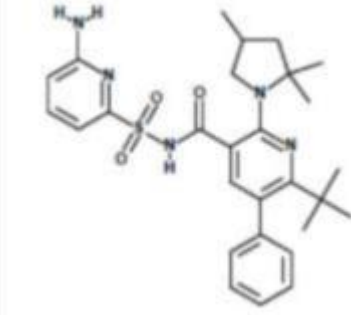
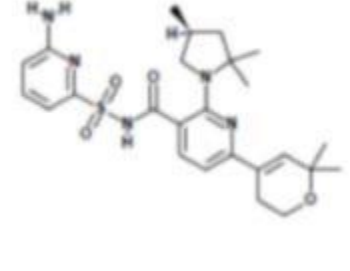
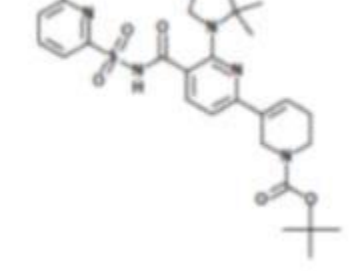
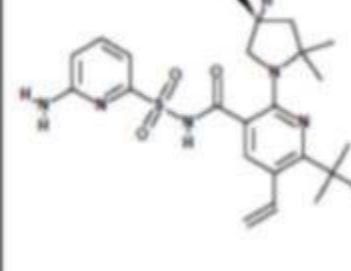
1293

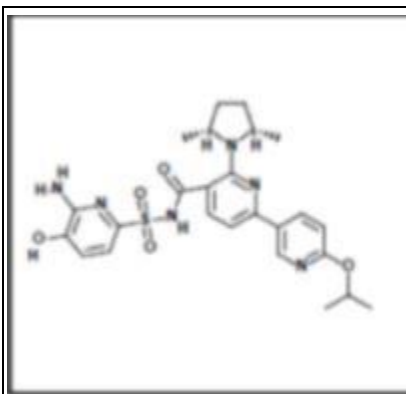


1298

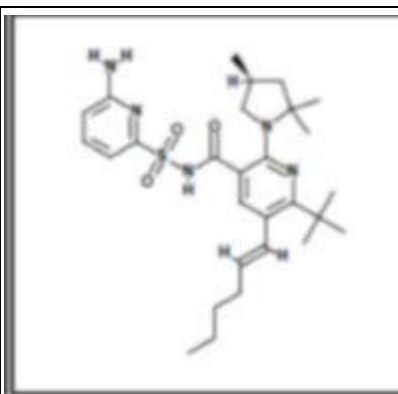
		
1302	1303	1304
		
1308	1309	1313
		
1315	1316	1319
		
1322	1323	1327

		
1328	1333	1334
		
1335	1339	1340
		
1341	1343	1345
		
1348	1352	1354

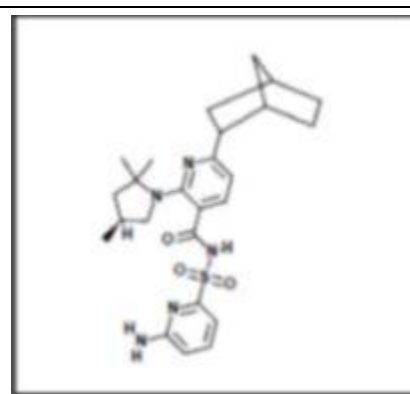
		
1356	1359	1360
		
1362	1363	1364
		
1369	1371	1373
		
1375	1377	1378



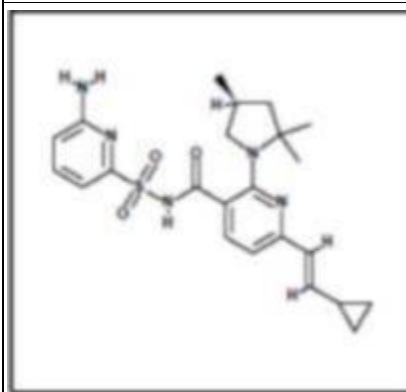
1379



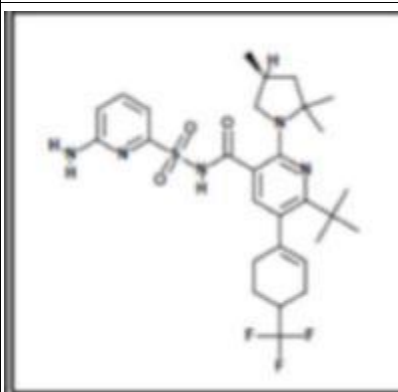
1380



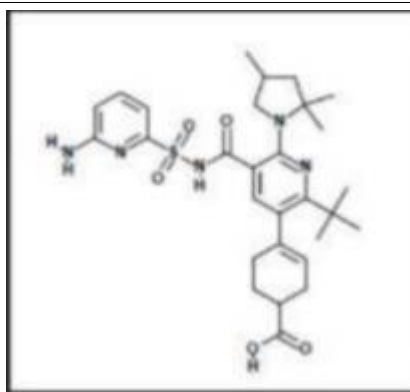
1381



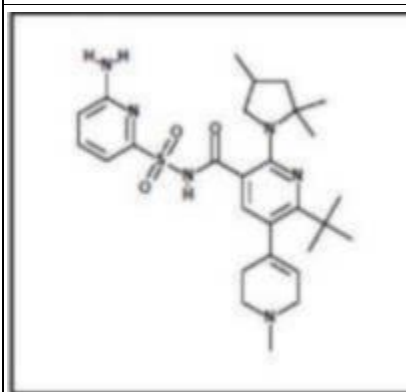
1382



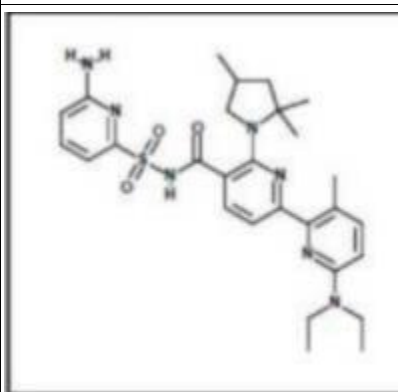
1383



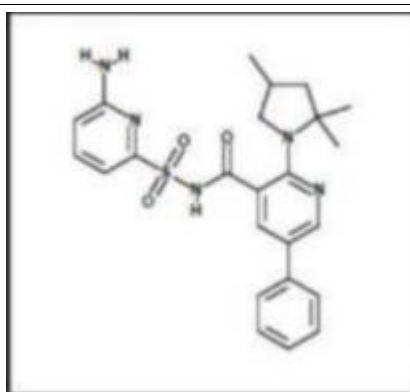
1384



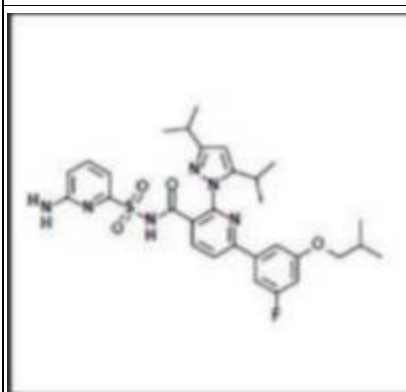
1387



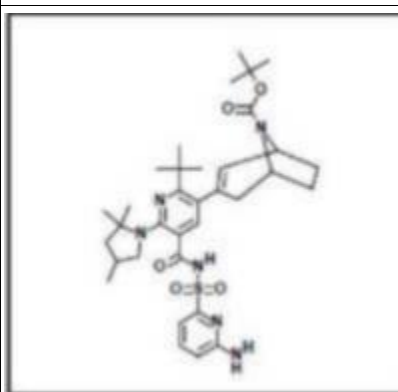
1388



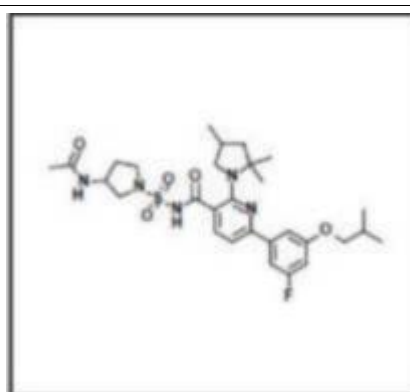
1391



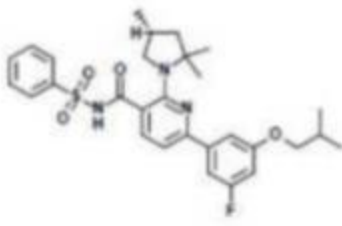
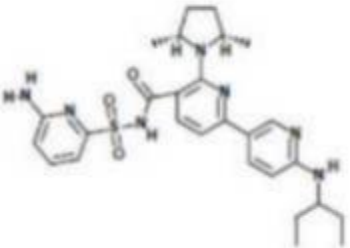
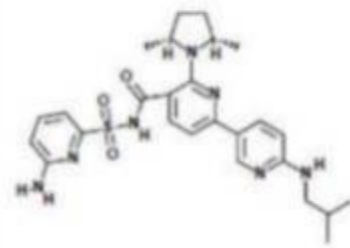
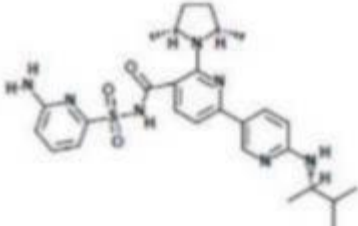
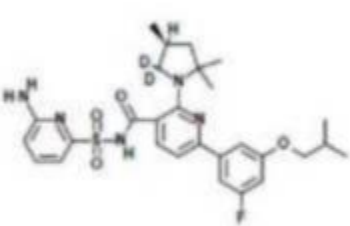
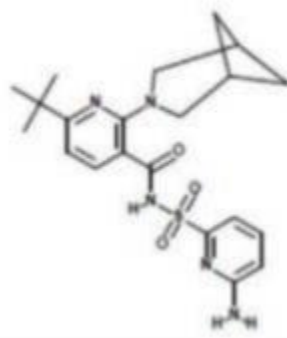
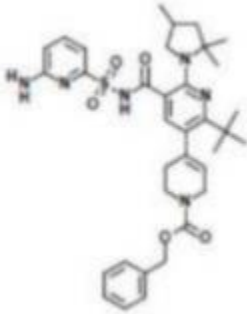
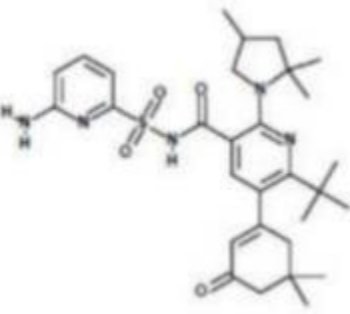
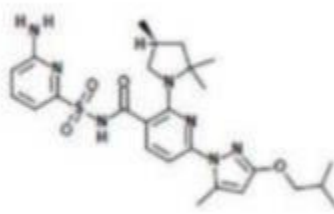
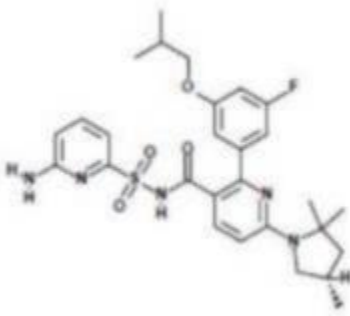
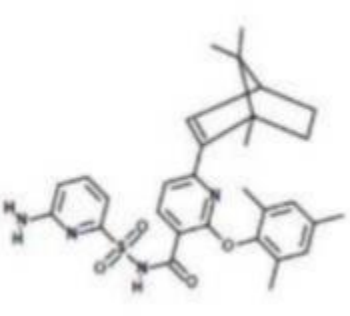
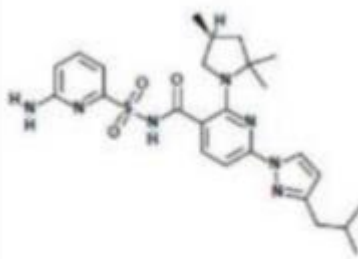
1396



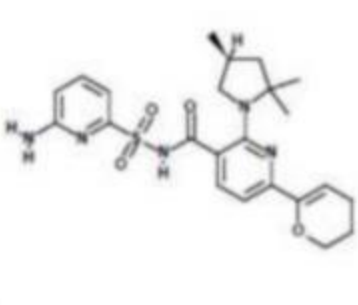
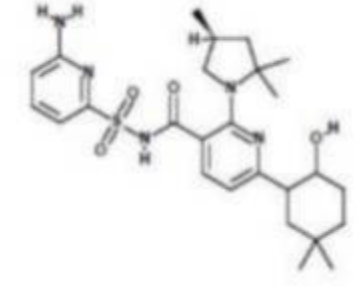
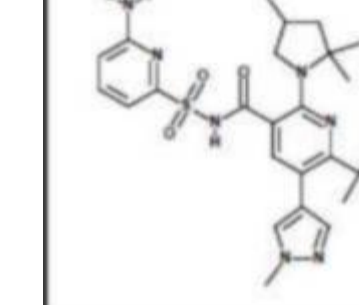
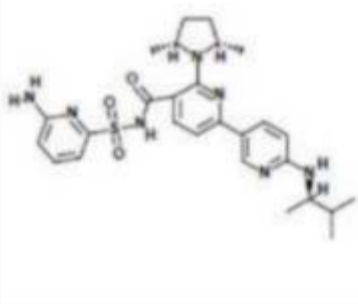
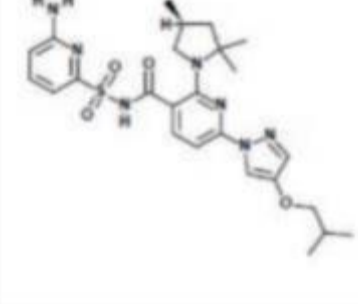
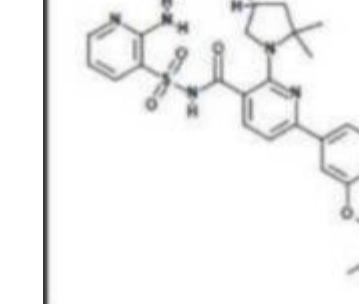
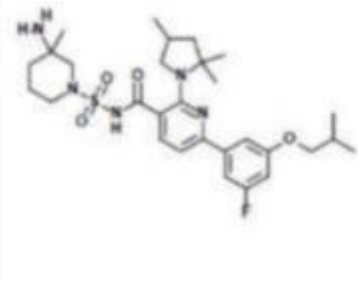
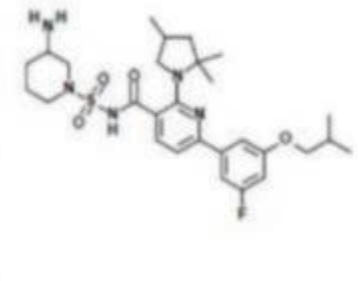
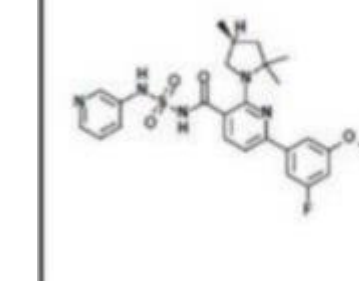
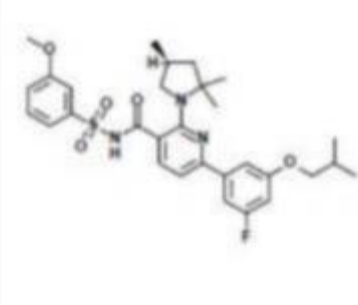
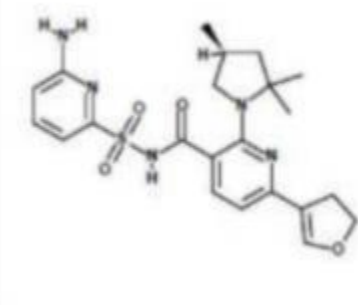
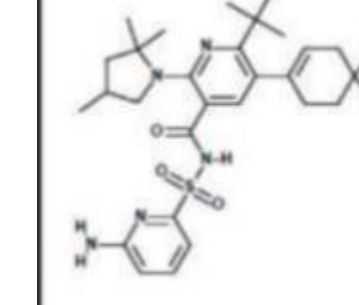
1397

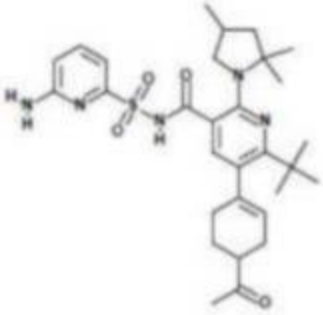
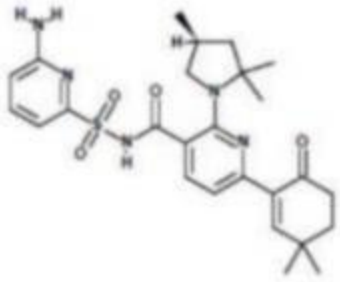
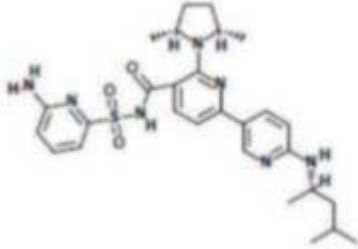
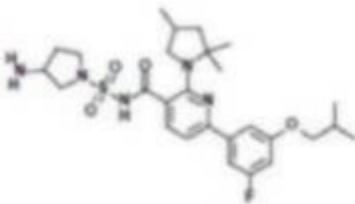
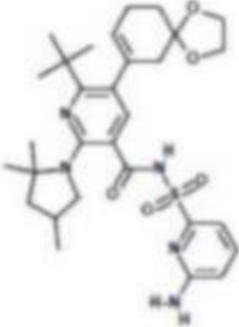
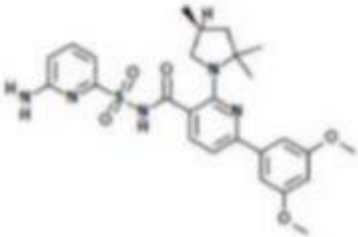
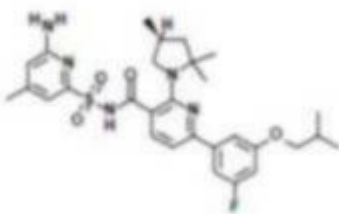
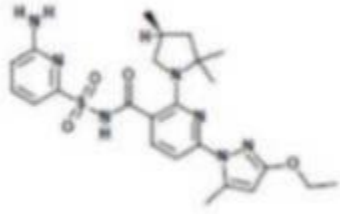
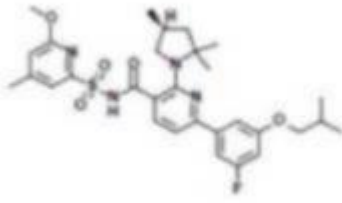
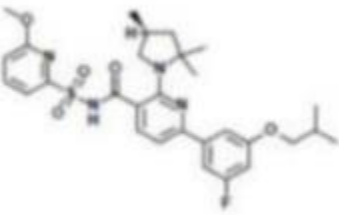
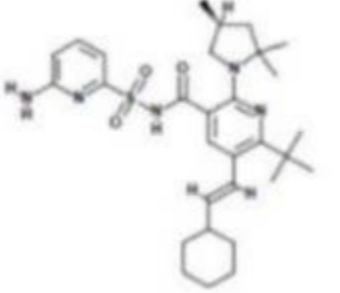
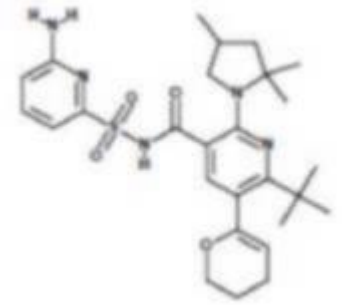


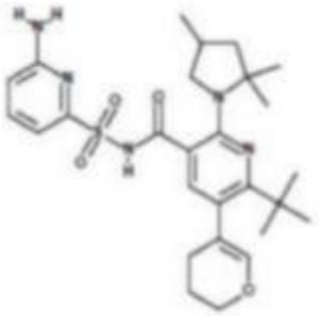
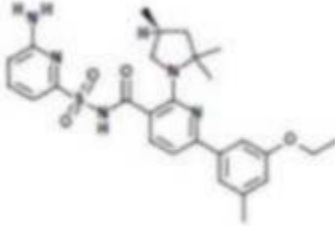
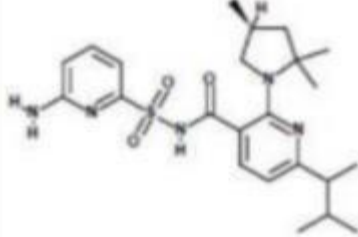
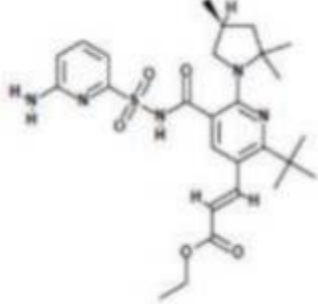
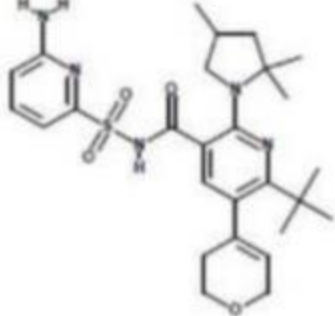
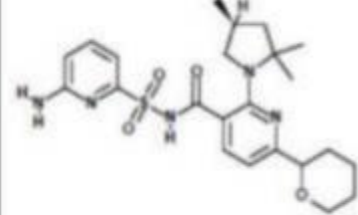
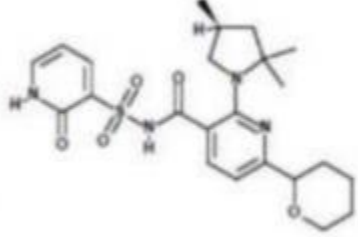
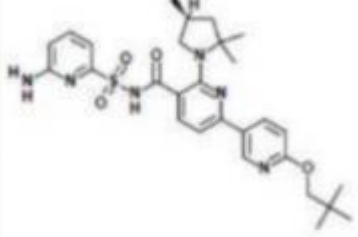
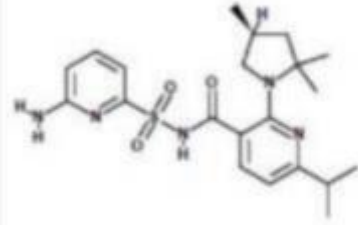
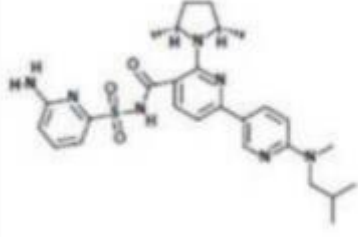
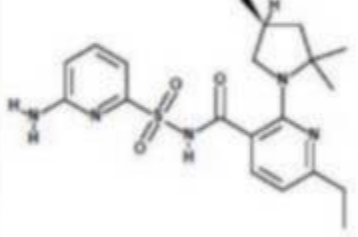
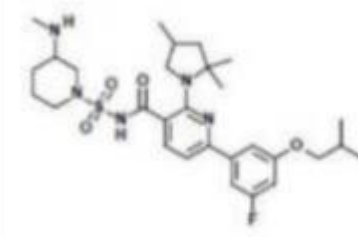
1398

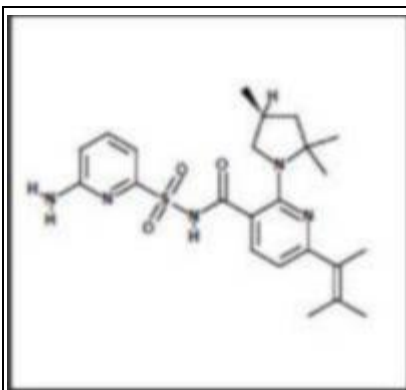
		
1399	1400	1401
		
1404	1405	1407
		
1409	1410	1411
		
1412	1414	1416

1417	1419	1420
1423	1424	1429
1430	1431	1435
1438	1439	1441

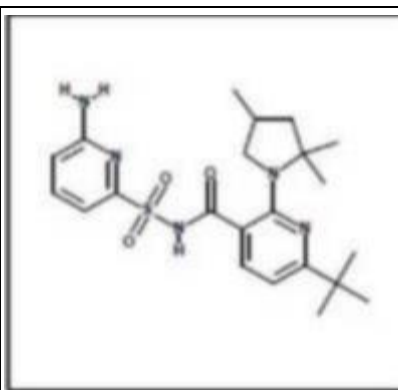
		
1442	1443	1444
		
1445	1447	1448
		
1452	1455	1459
		
1461	1462	1463

		
1467	1469	1471
		
1472	1473	1482
		
1483	1484	1485
		
1487	1488	1489

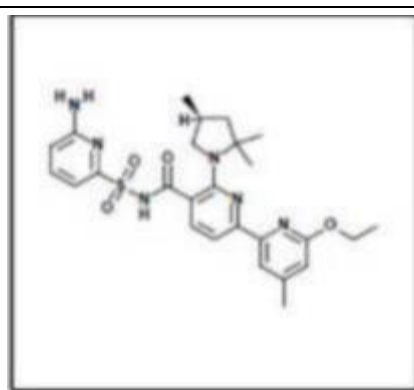
		
1490	1495	1500
		
1503	1504	1505
		
1506	1507	1508
		
1510	1511	1512



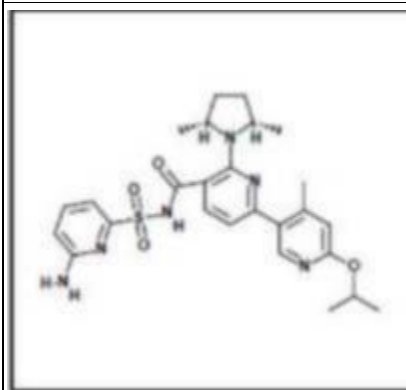
1514



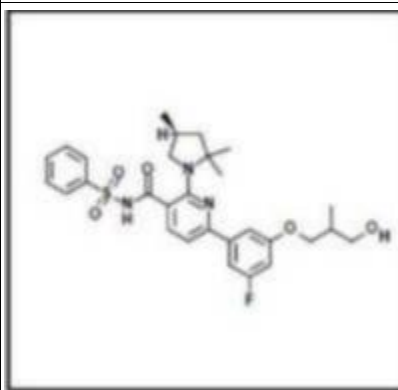
1515



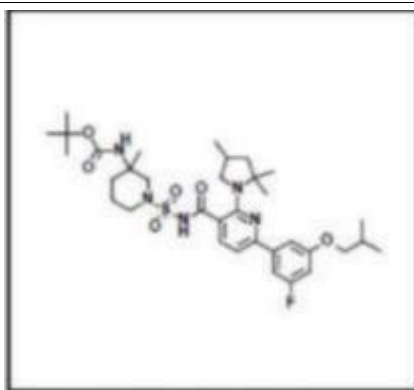
1520



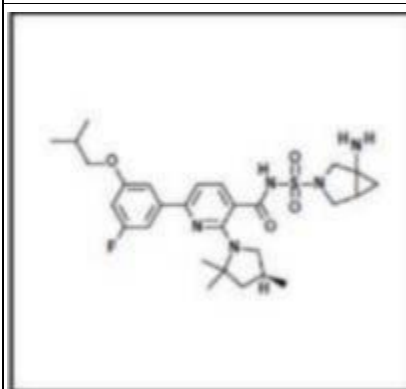
1521



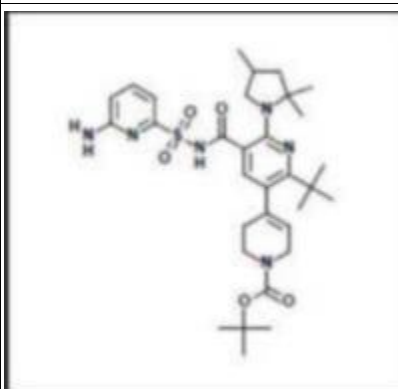
1522



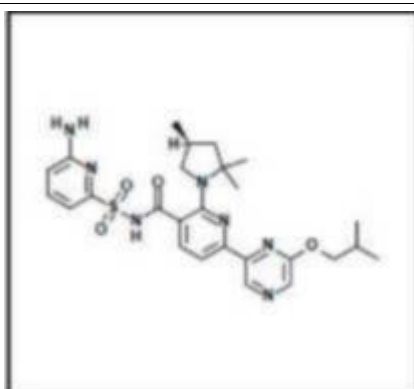
1523



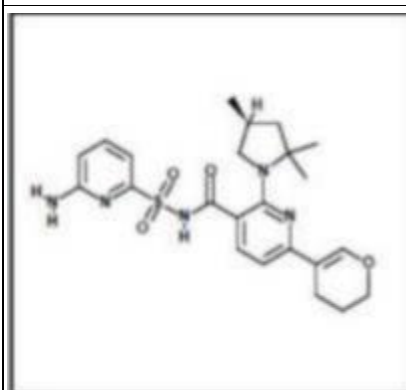
1524



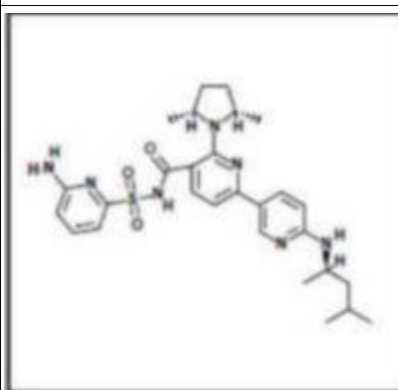
1527



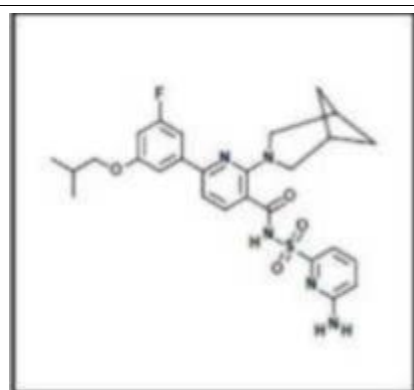
1529



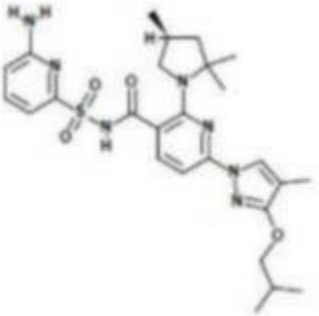
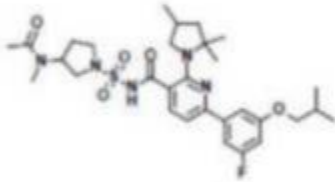
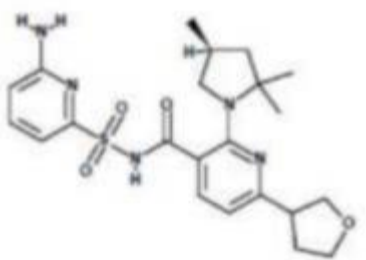
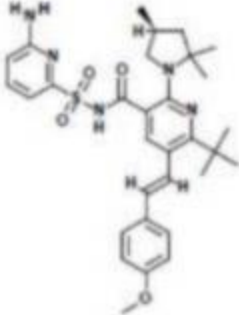
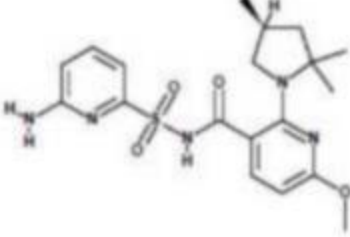
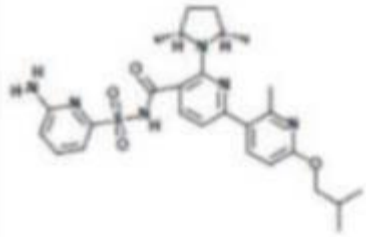
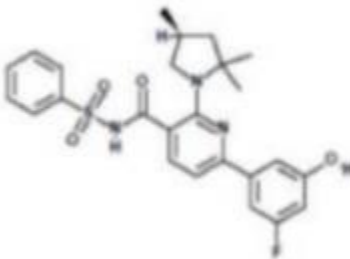
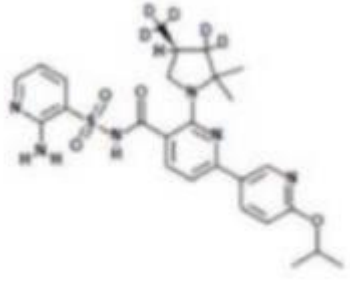
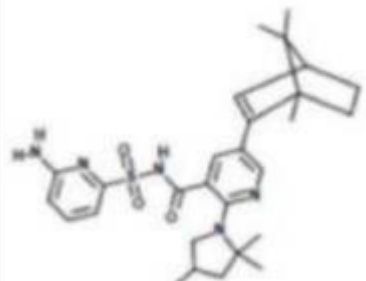
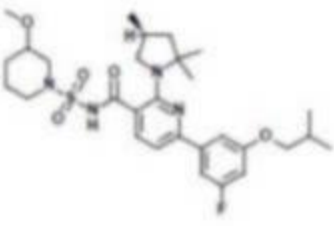
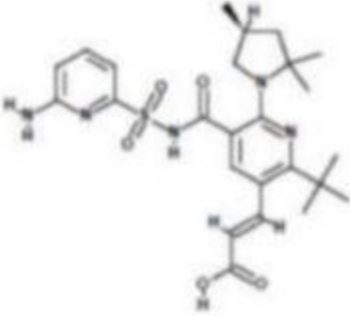
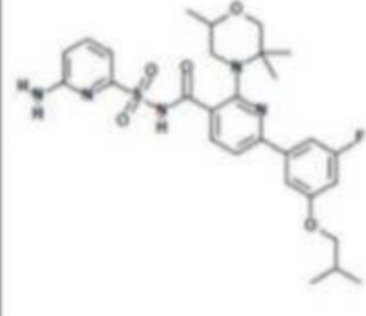
1532

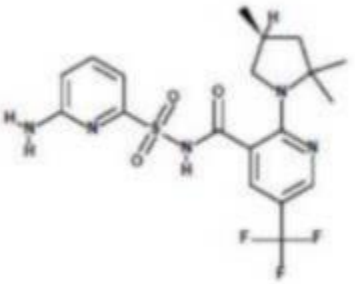
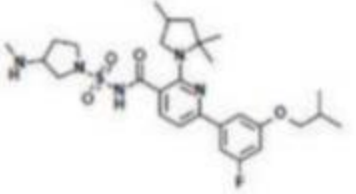
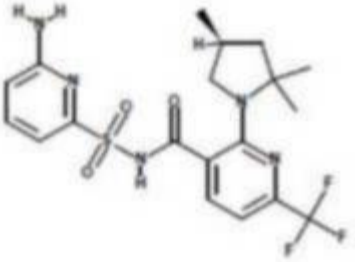
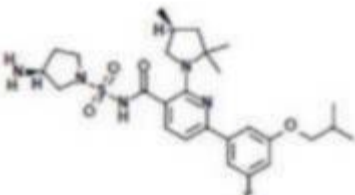
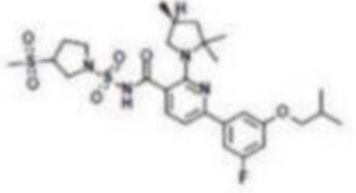
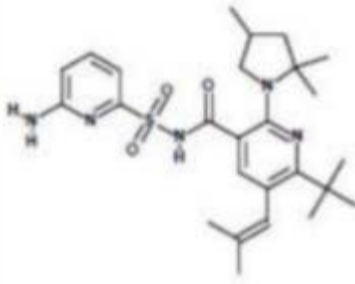
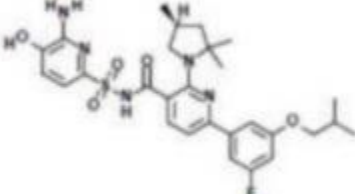
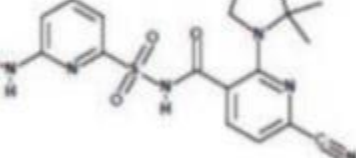
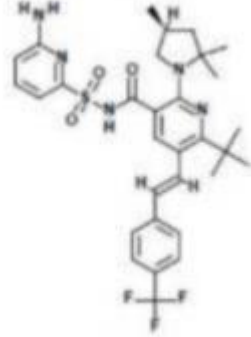
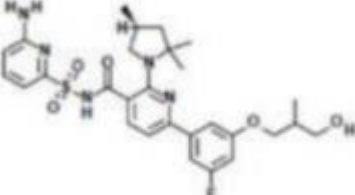
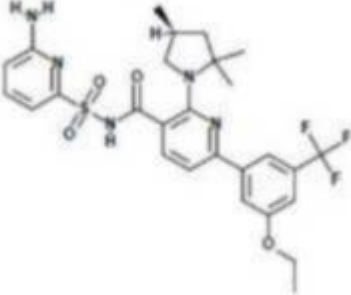
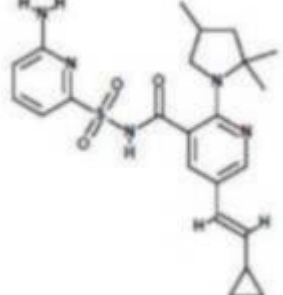


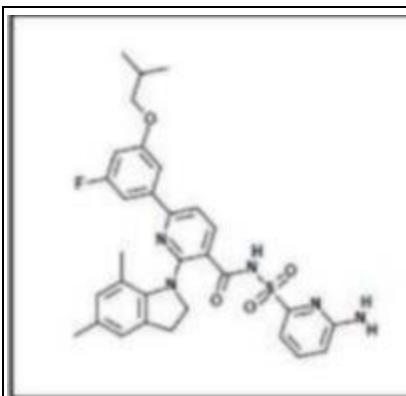
1533



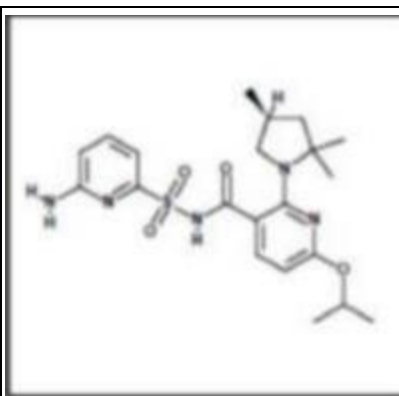
1534

		
1535	1536	1537
		
1538	1543	1544
		
1545	1547	1548
		
1550	1554	1556

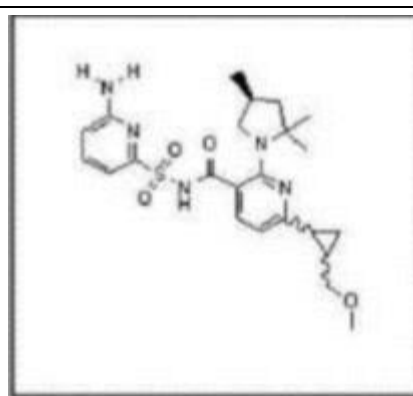
		
1557	1560	1561
		
1563	1564	1566
		
1567	1569	1571
		
1572	1573	1575



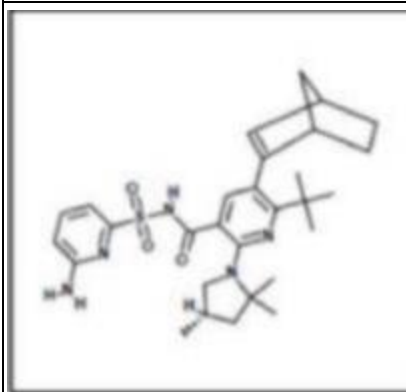
1577



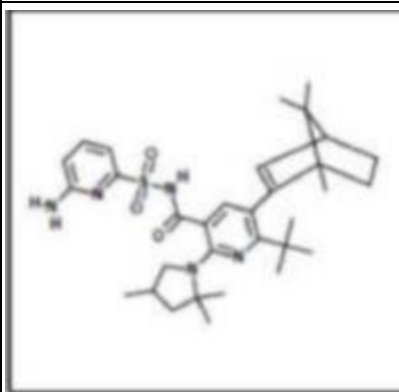
1578



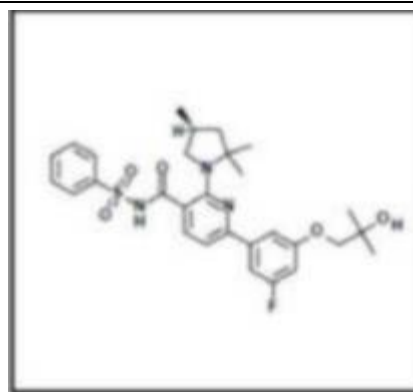
1581



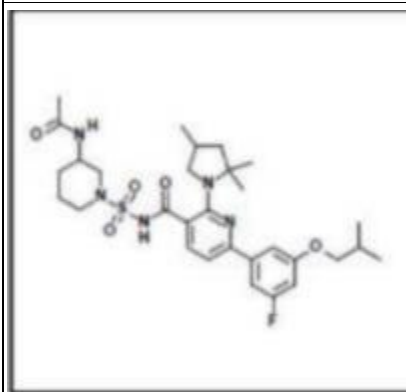
1586



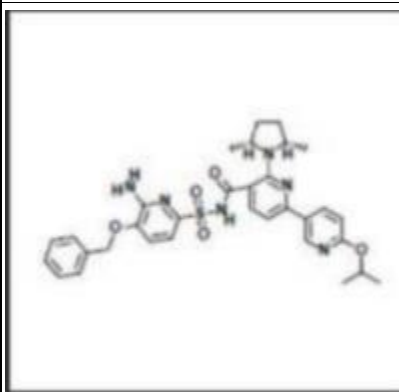
1588



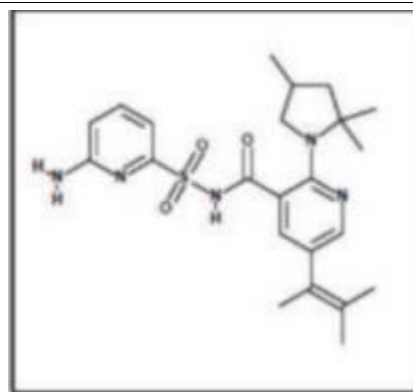
1590



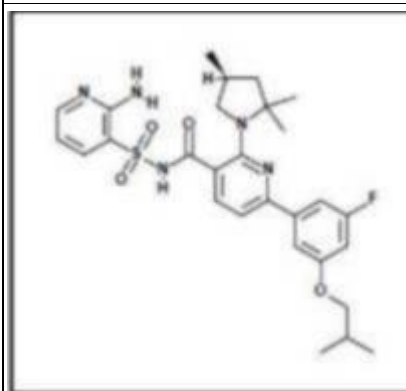
1593



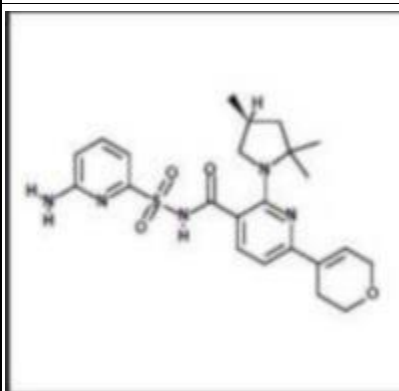
1594



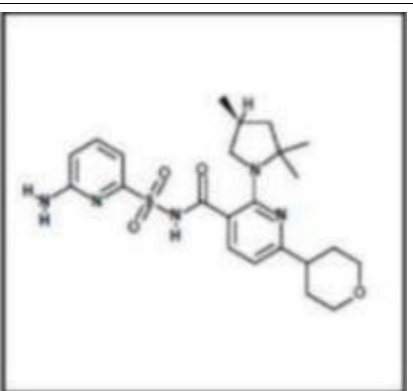
1595



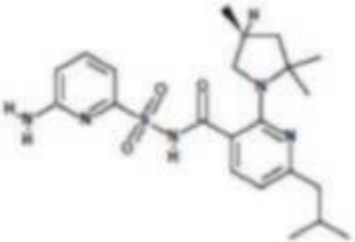
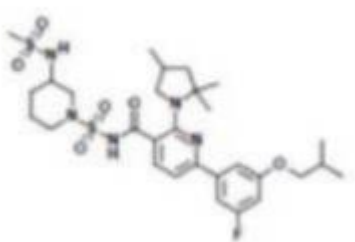
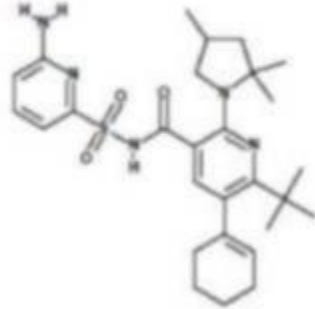
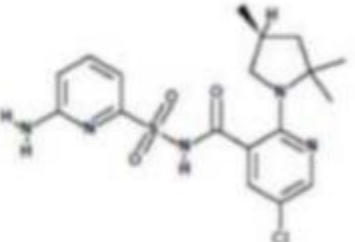
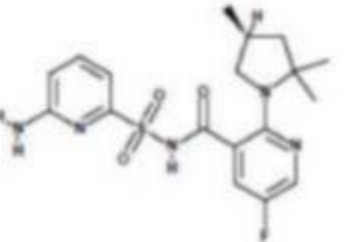
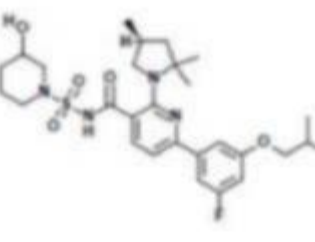
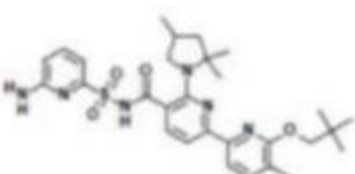
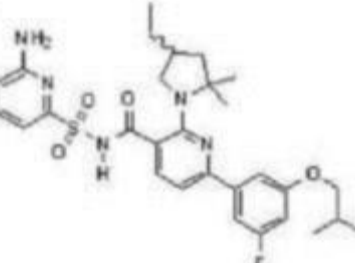
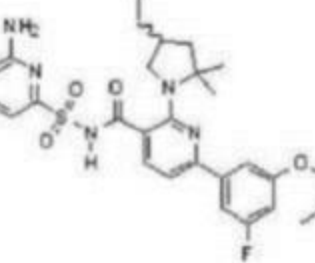
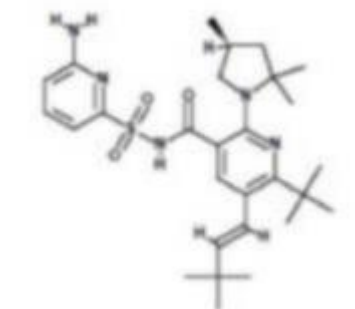
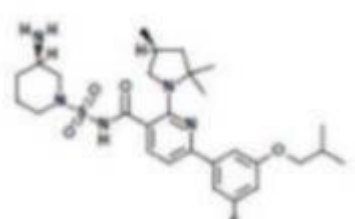
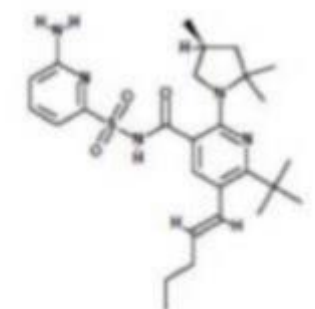
1599

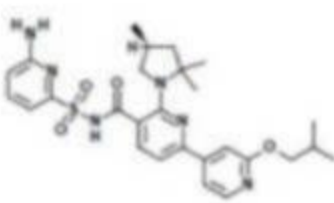
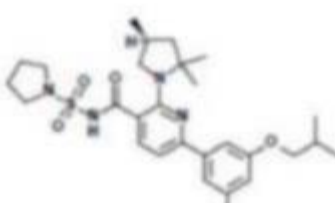
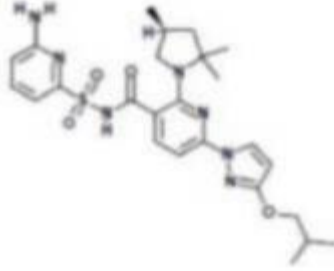
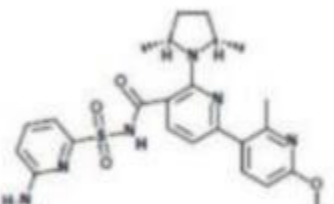
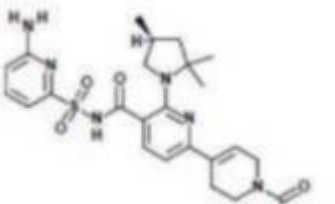
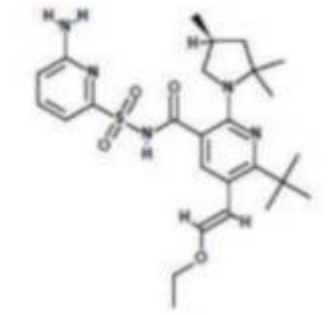
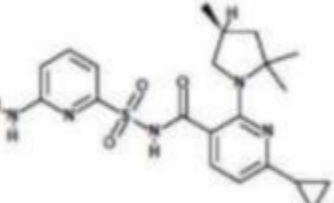
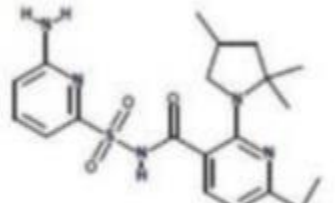
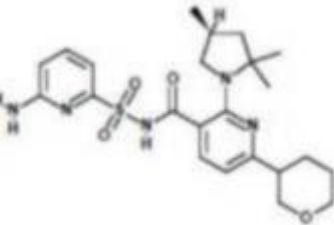
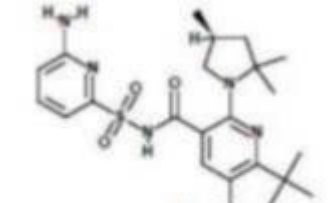
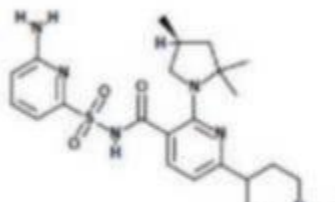
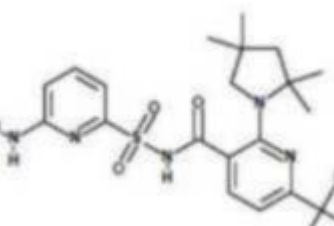


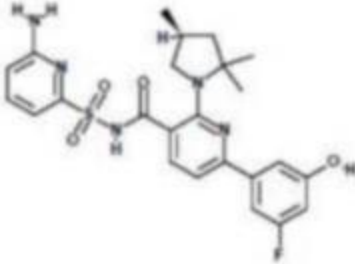
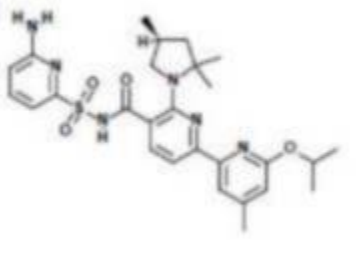
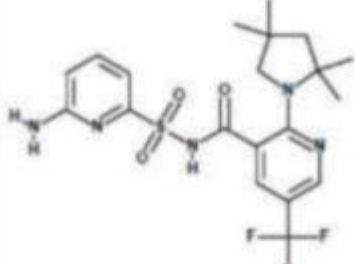
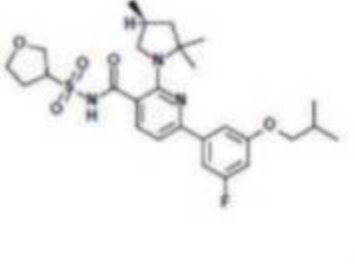
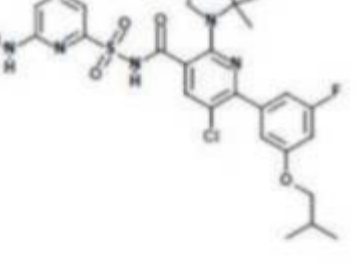
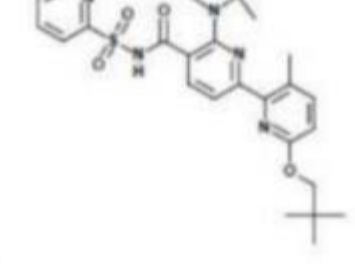
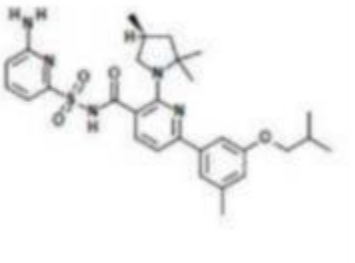
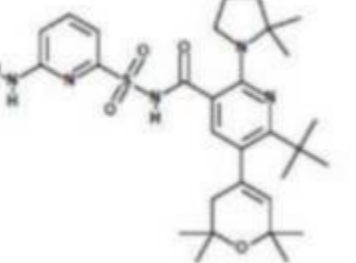
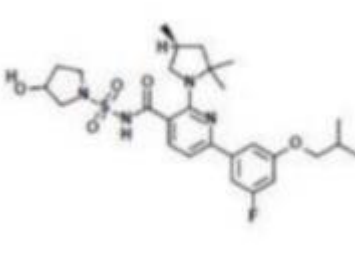
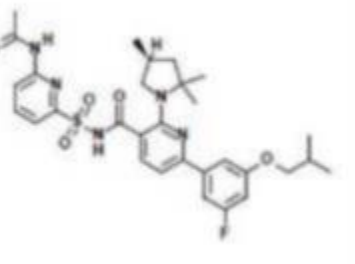
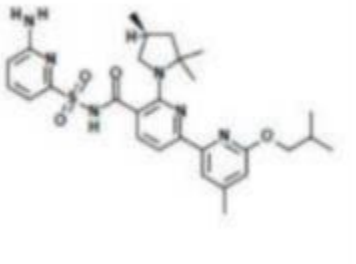
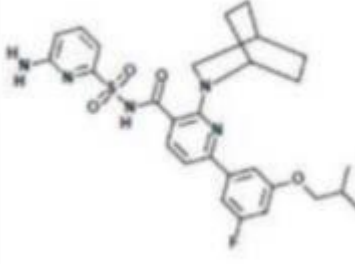
1600

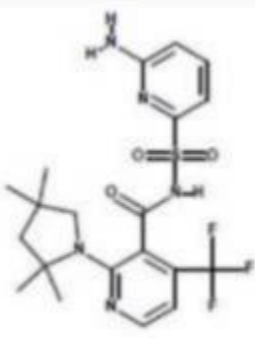
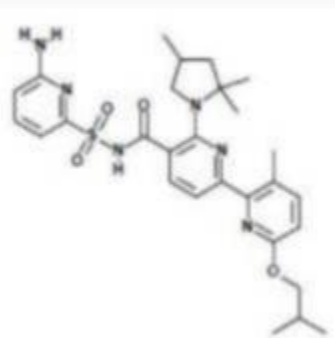
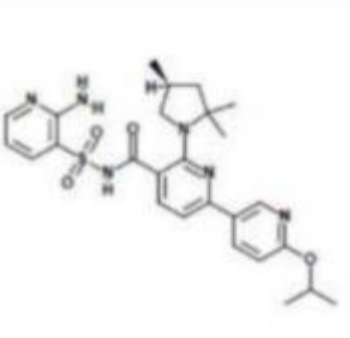
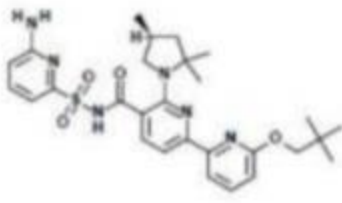
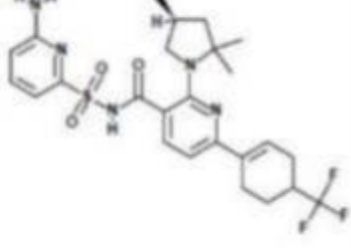
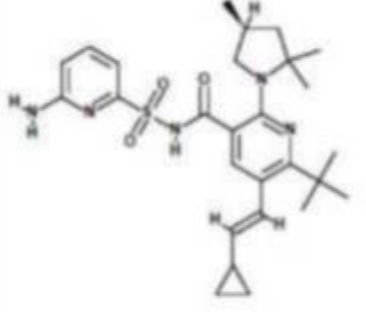
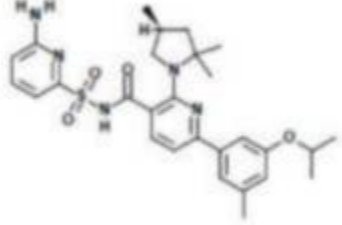
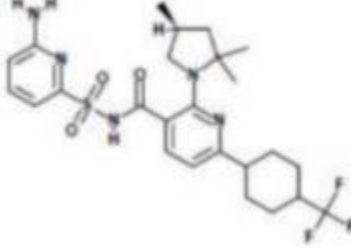
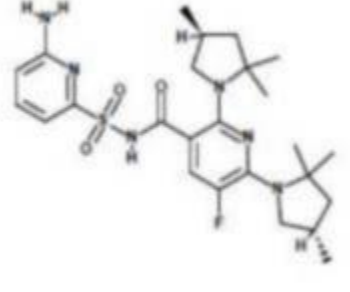
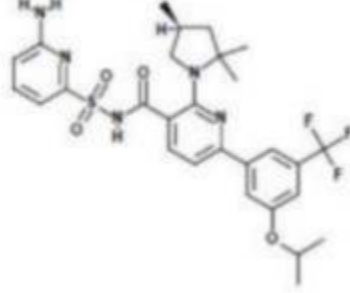
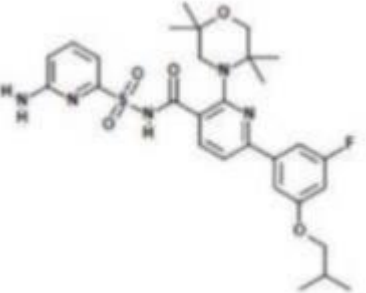
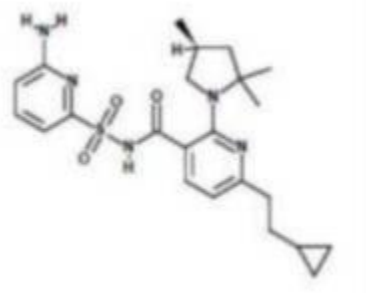


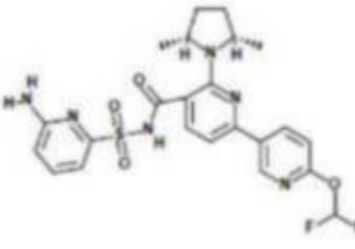
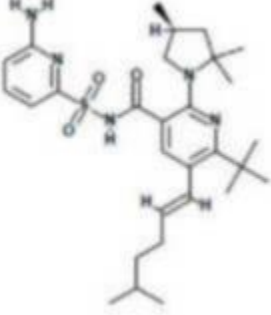
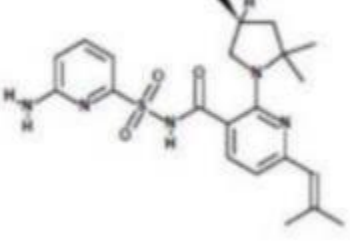
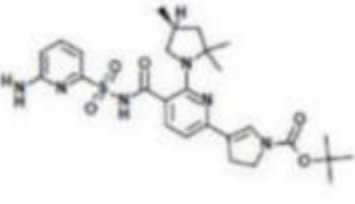
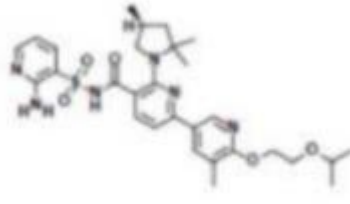
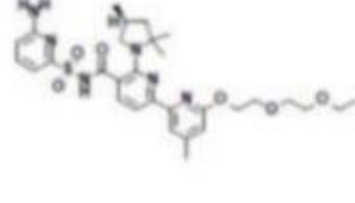
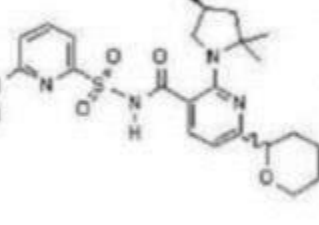
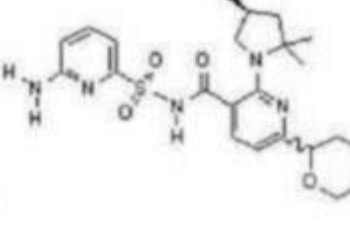
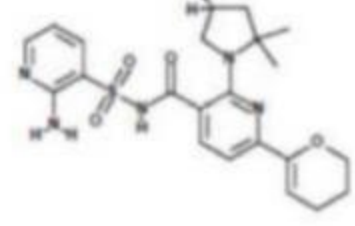
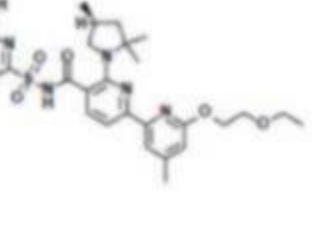
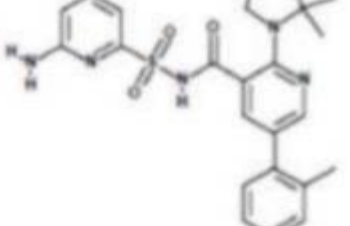
1601

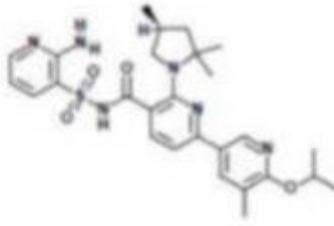
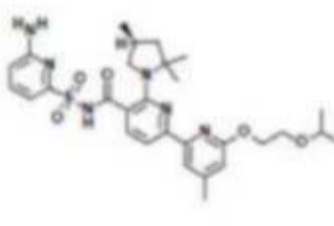
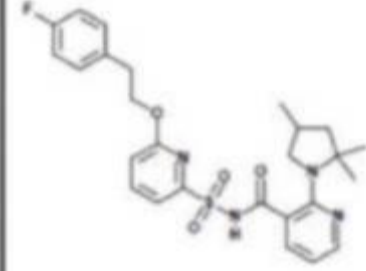
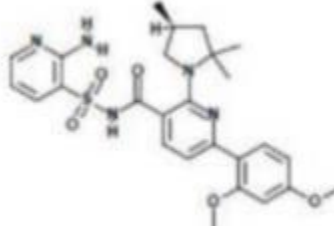
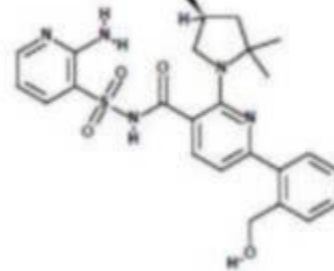
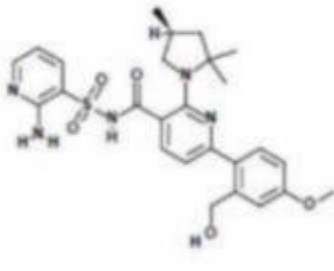
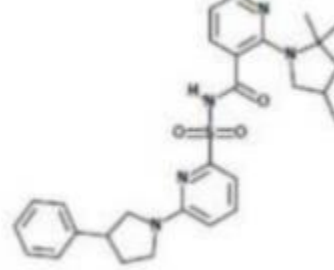
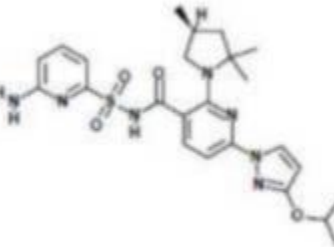
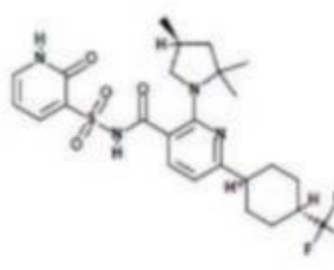
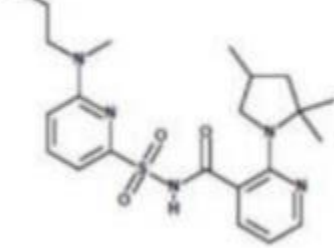
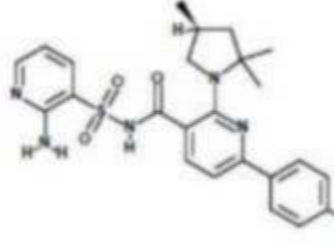
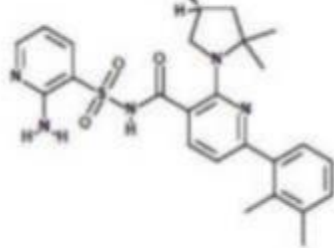
		
1603	1607	1608
		
1610	1611	1612
		
1613	1614	1617
		
1618	1619	1620

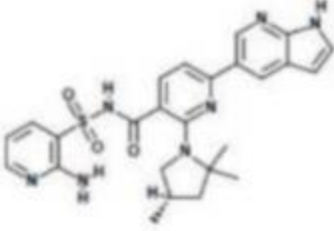
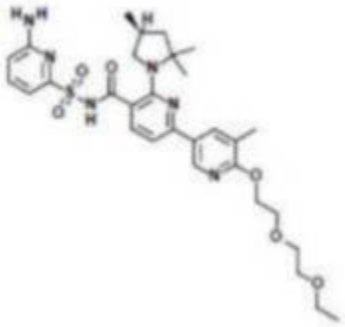
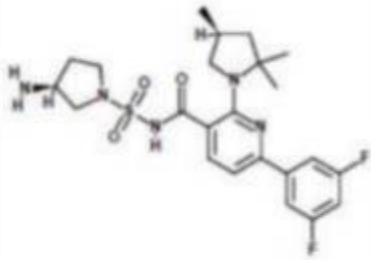
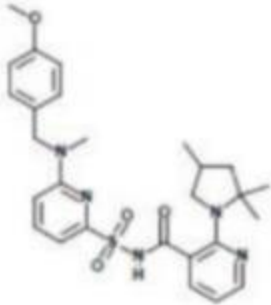
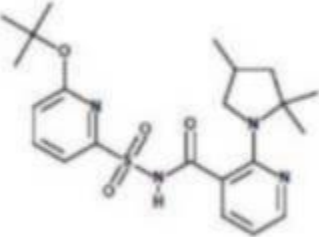
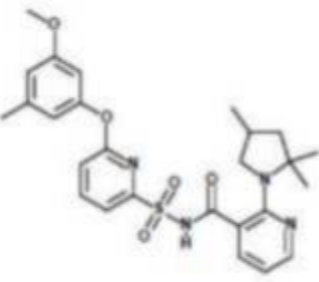
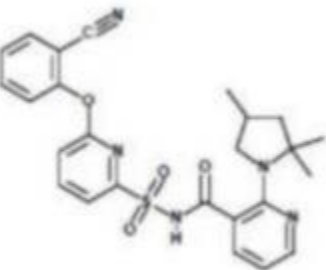
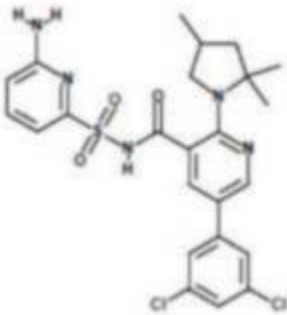
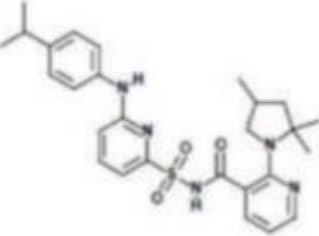
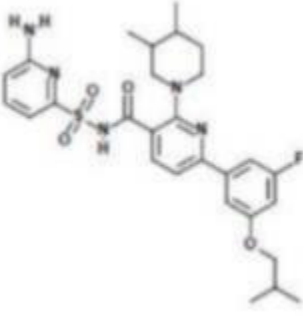
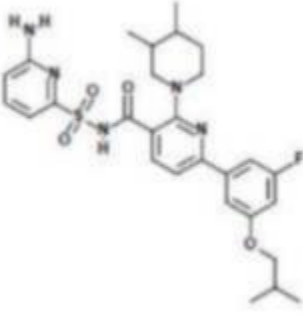
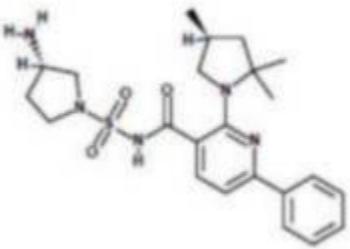
		
1623	1624	1626
		
1627	1628	1632
		
1633	1634	1635
		
1636	1637	1638

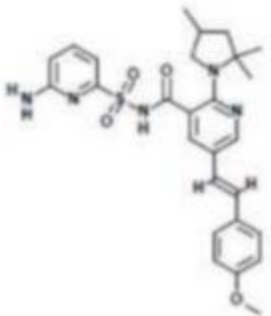
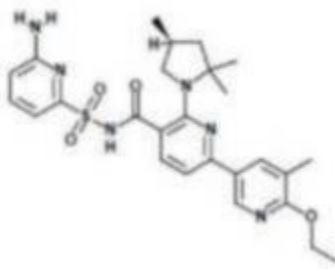
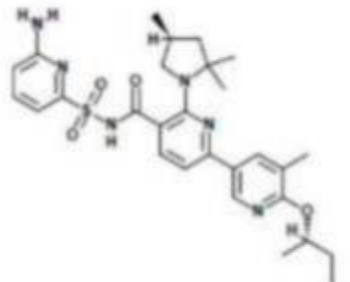
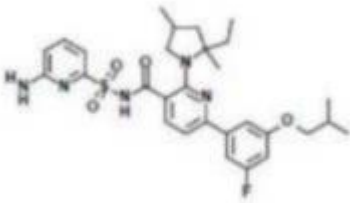
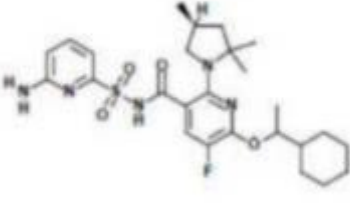
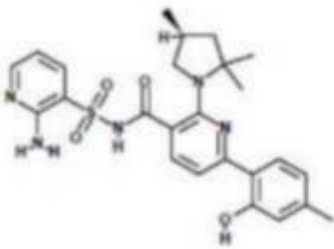
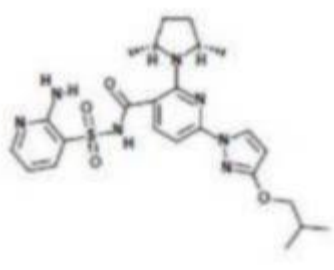
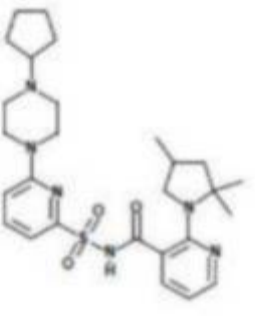
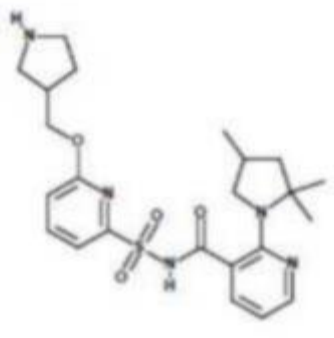
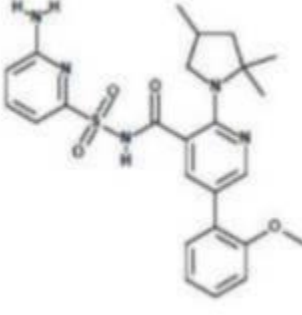
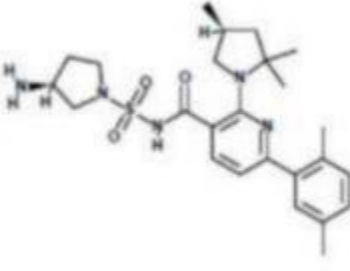
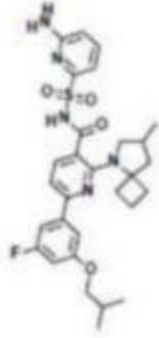
		
1640	1641	1645
		
1646	1647	1648
		
1652	1656	1657
		
1658	1659	1660

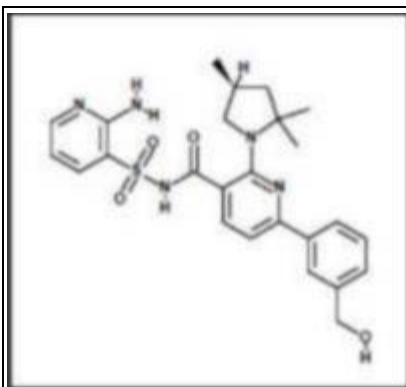
		
1663	1664	1665
		
1671	1672	1673
		
1674	1675	1677
		
1679	1682	1683

		
1684		1695
		
1696	1697	1698
		
1699	1700	1701
		
1702	1703	1704

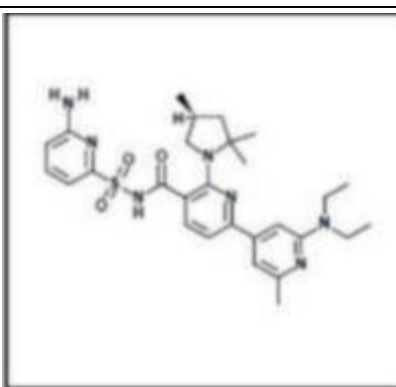
		
1705	1706	1707
		
1708	1709	1710
		
1711	1712	1713
		
1714	1715	1716

		
1717	1718	1719
		
1720	1721	1722
		
	1724	1725
		
1726	1727	1728

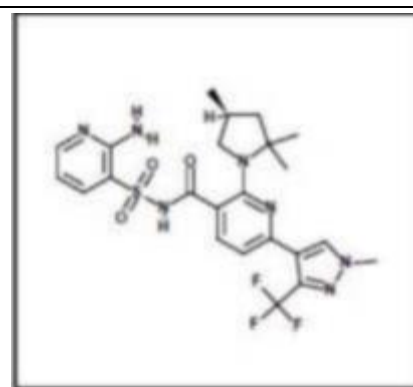
		
1729	1730	1731
		
1732	1733	1734
		
1735	1736	1737
		
1738	1739	1740



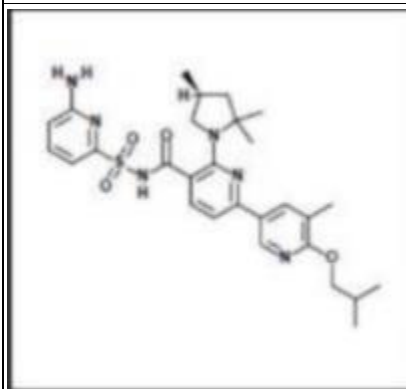
1741



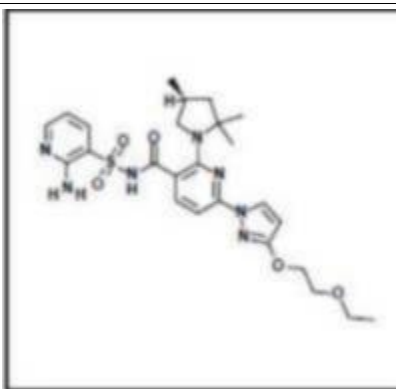
1742



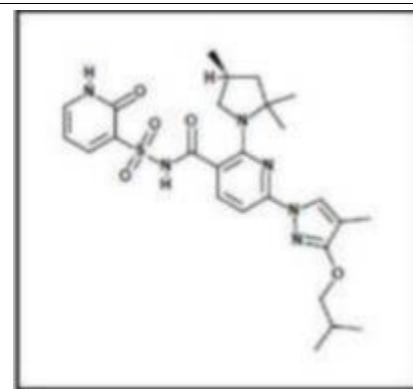
1743



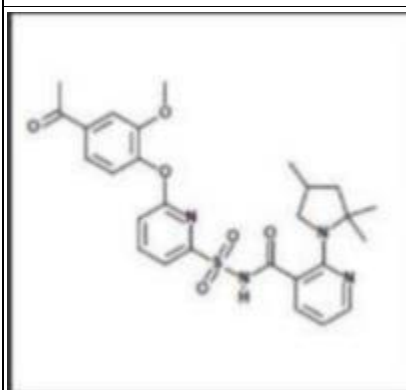
1744



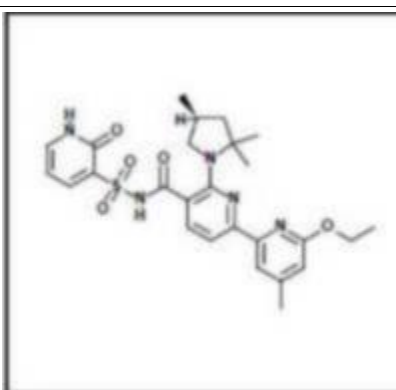
1745



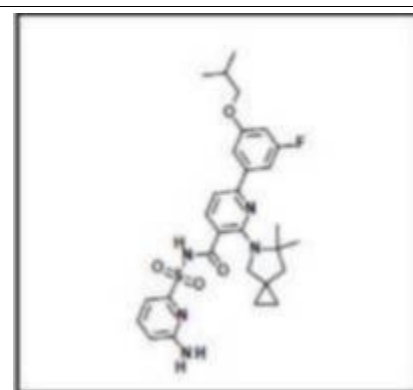
1746



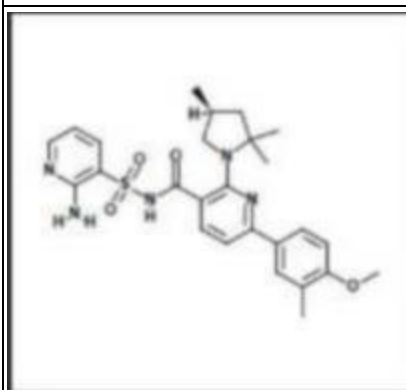
1747



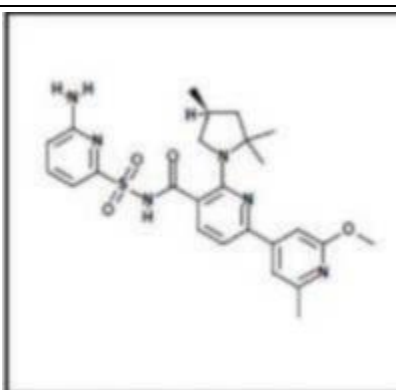
1748



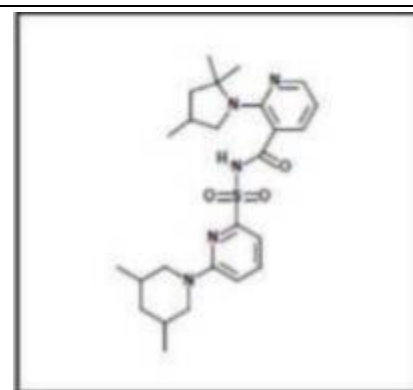
1749



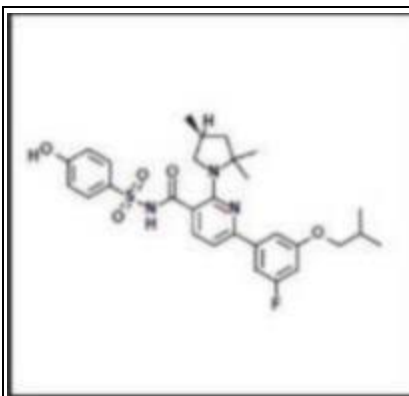
1750



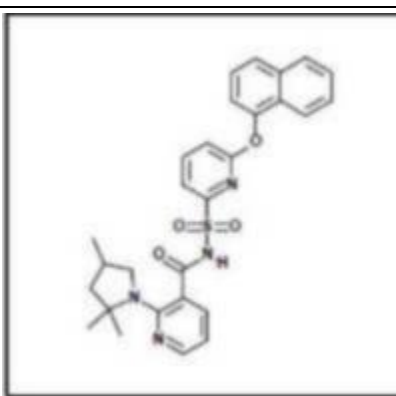
1751



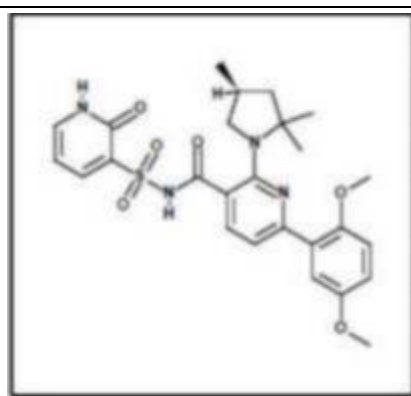
1752



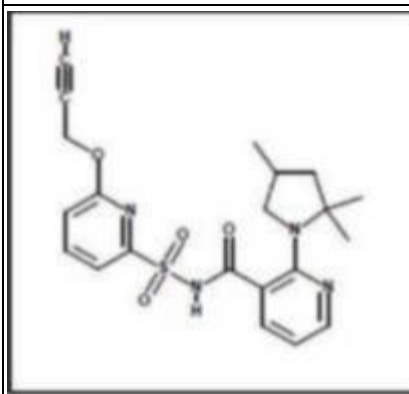
1753



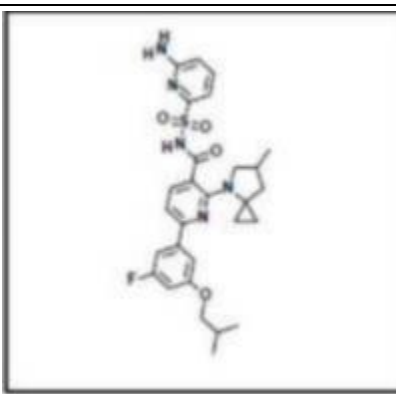
1754



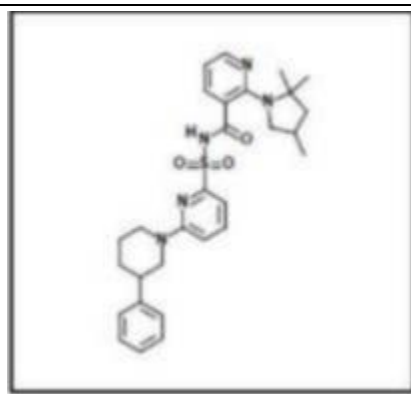
1755



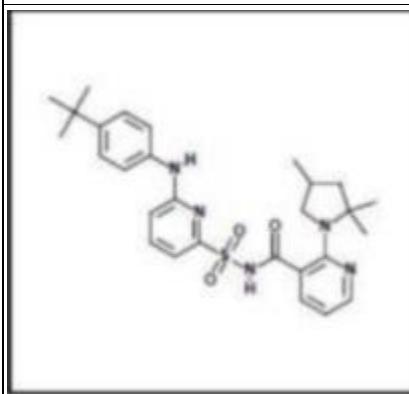
1756



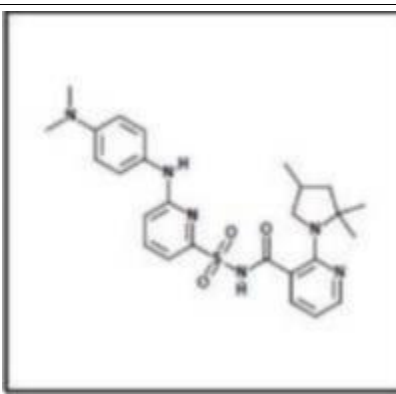
1757



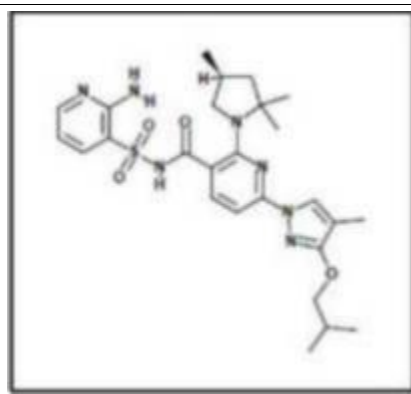
1758



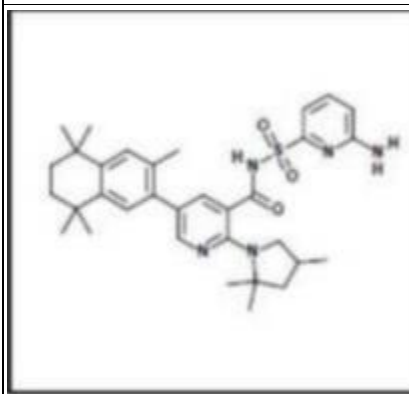
1759



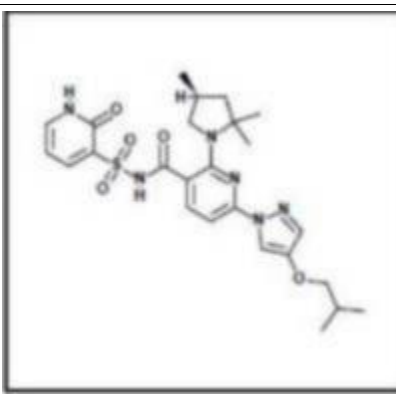
1760



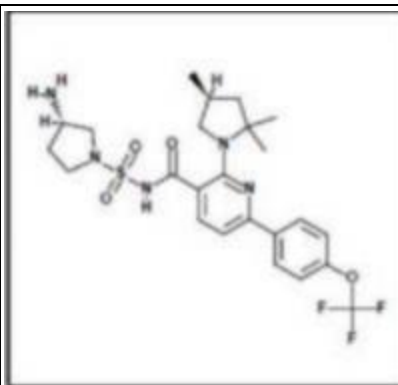
1761



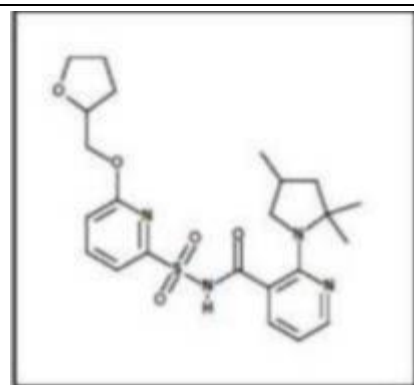
1763



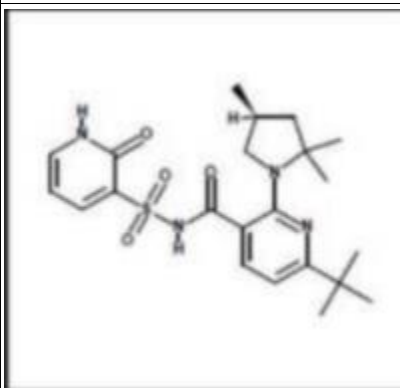
1764



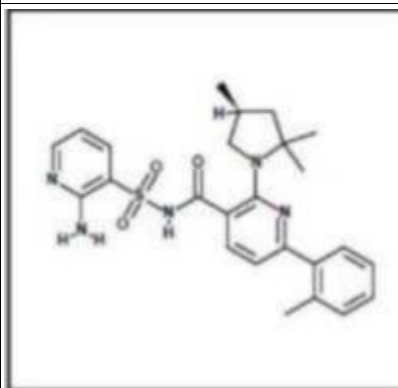
1765



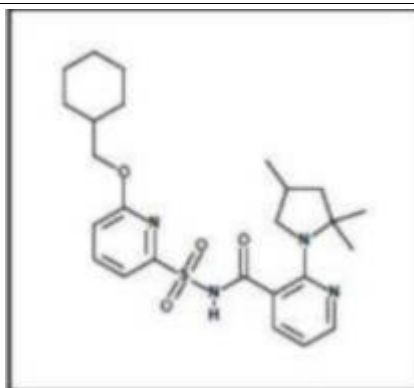
1767



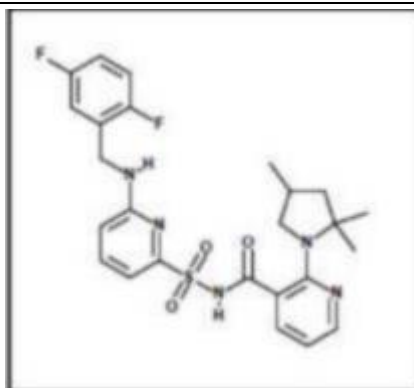
1771



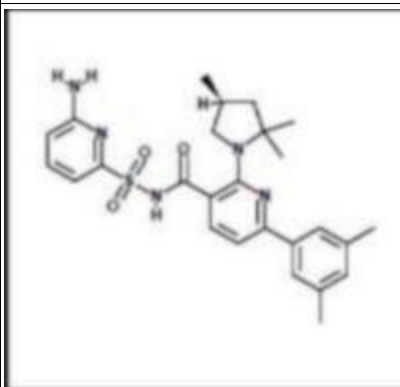
1772



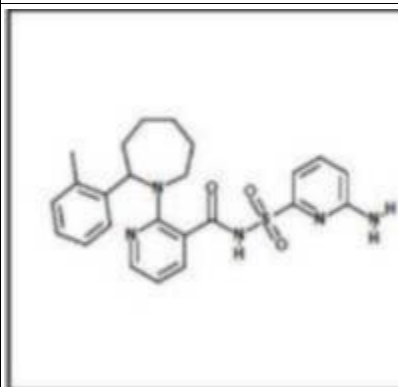
1770



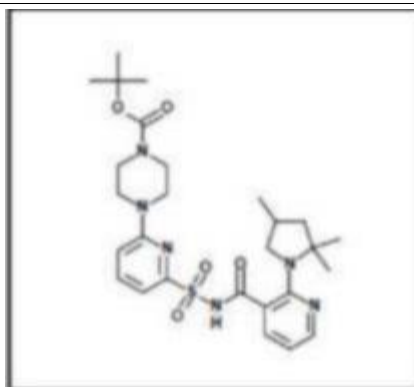
1773



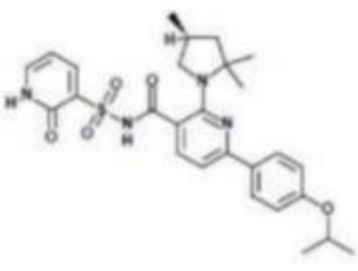
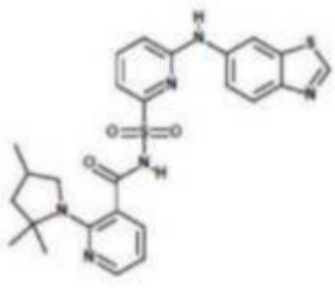
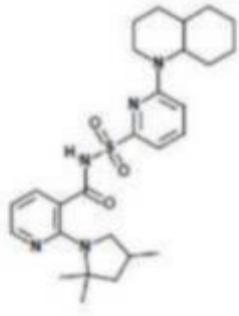
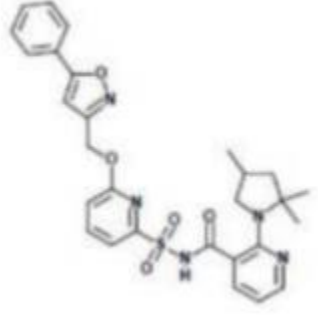
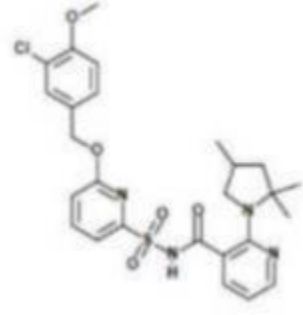
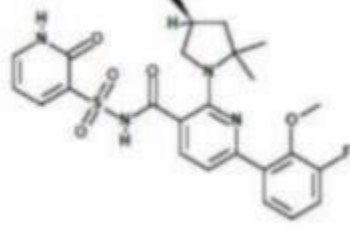
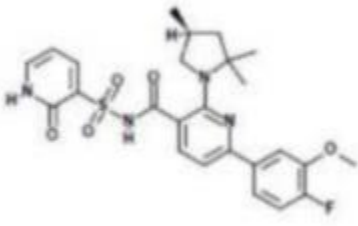
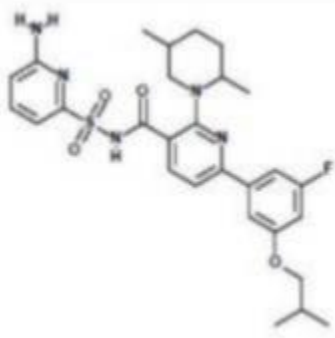
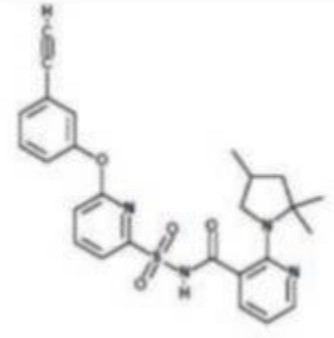
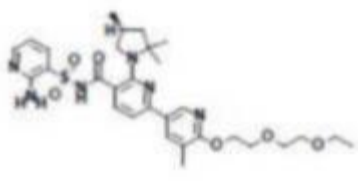
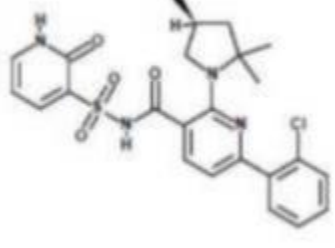
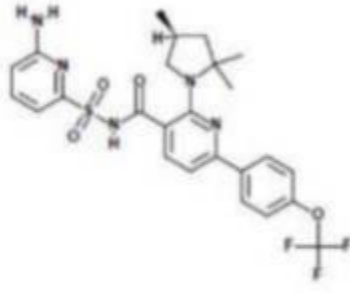
1774

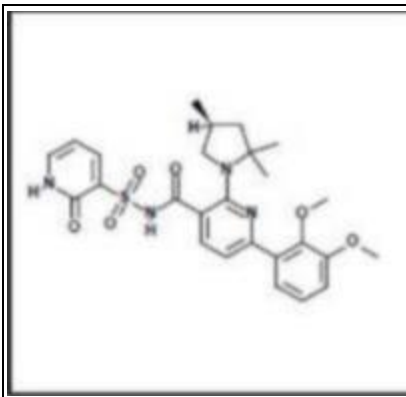


1775

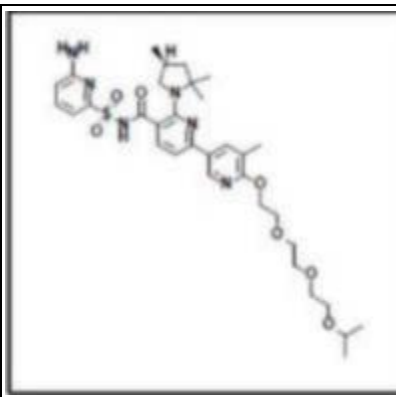


1776

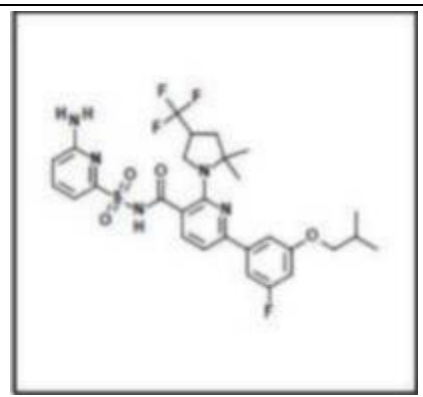
		
1777	1778	1779
		
1780	1781	1782
		
1783	1784	1785
		
1786	1787	1788



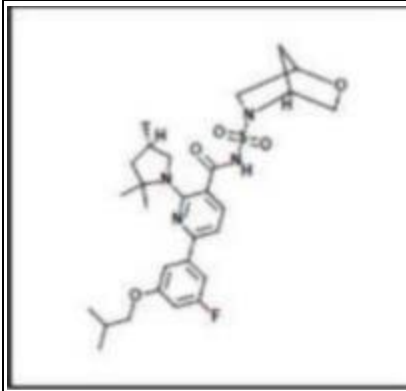
1789



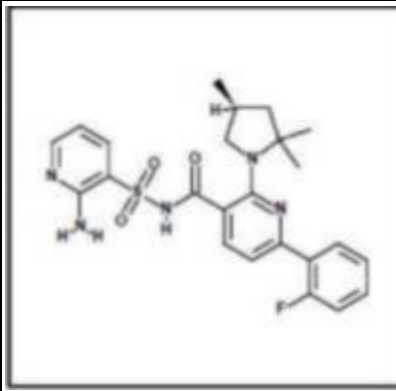
1790



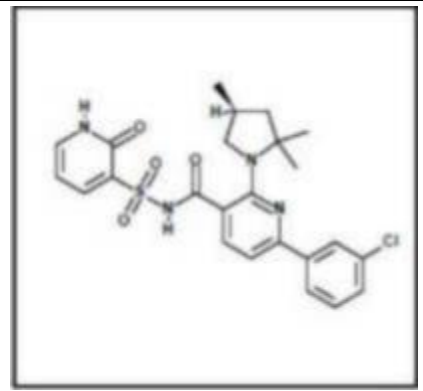
1791



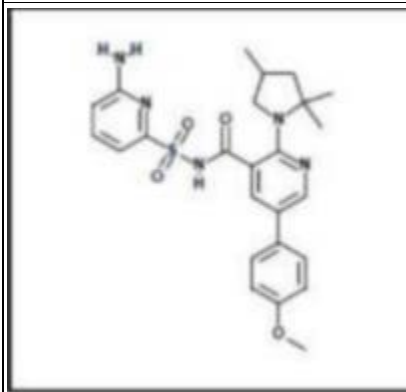
1792



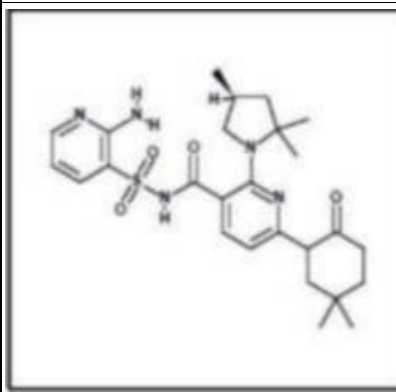
1793



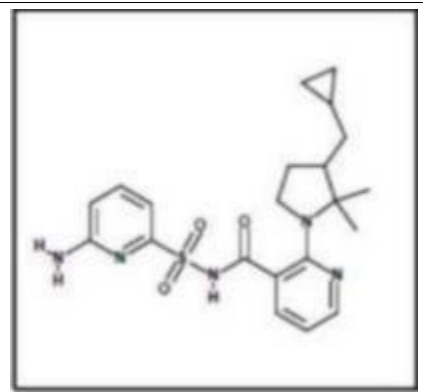
1794



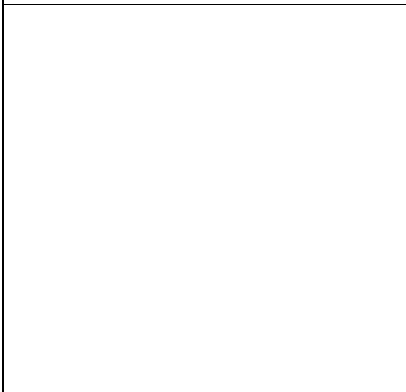
1795



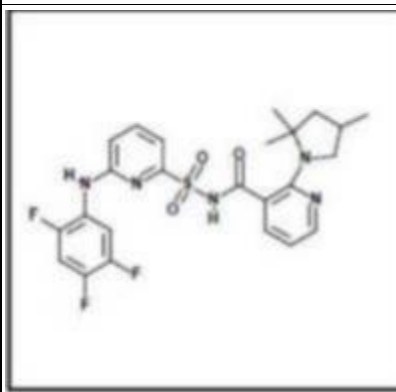
1796



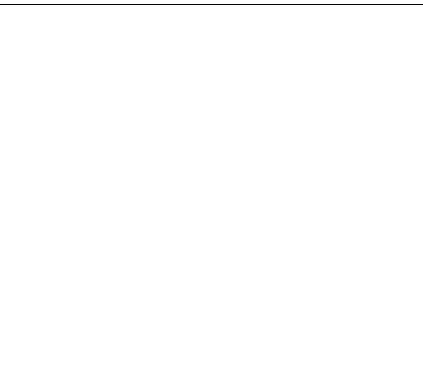
1797



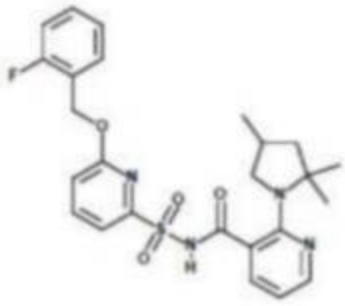
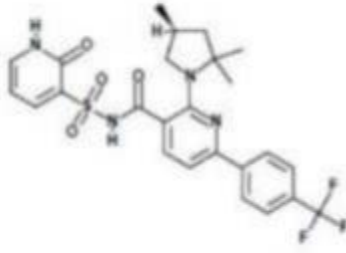
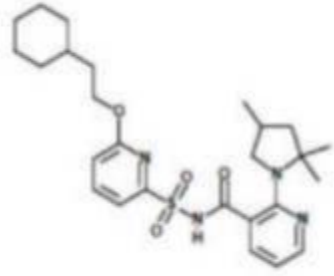
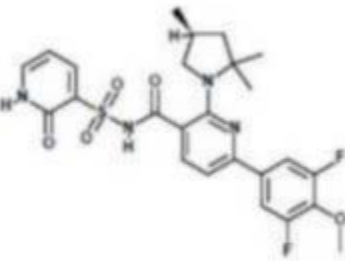
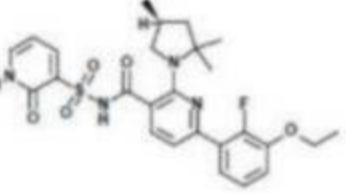
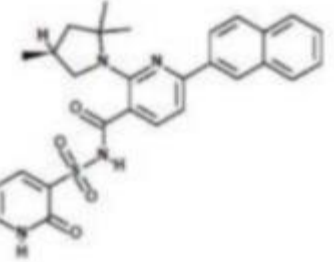
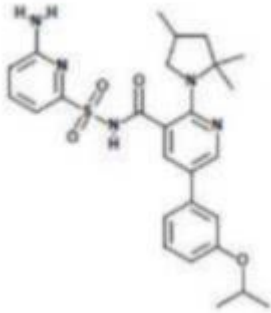
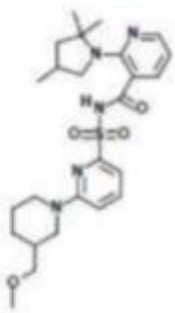
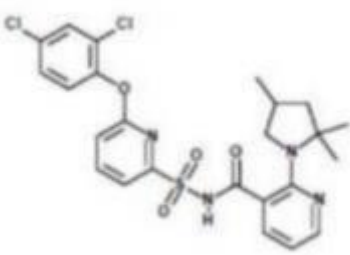
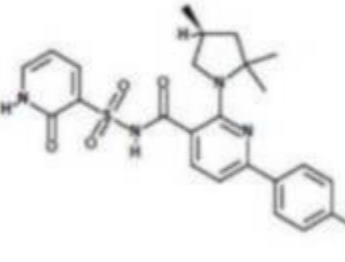
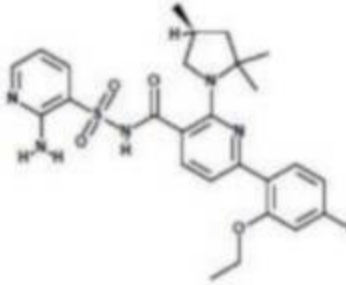
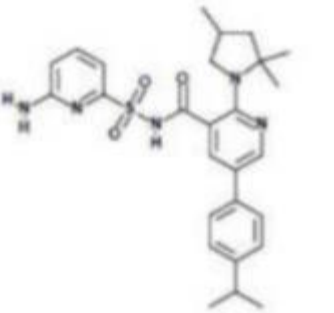
1798

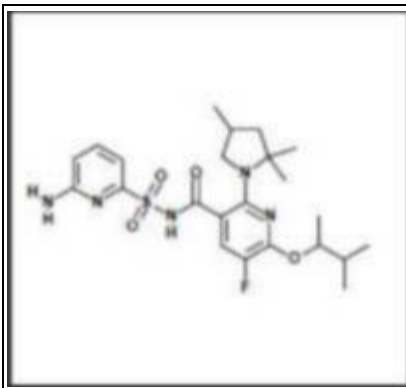


1799

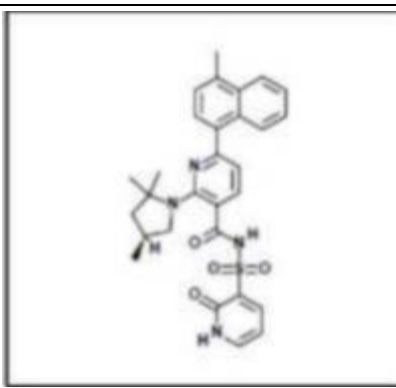


1800

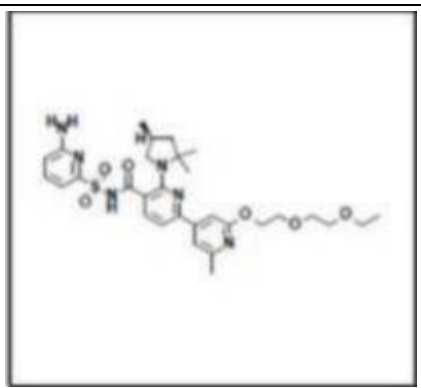
		
1801	1802	1803
		
1804	1805	1806
		
1807	1808	1809
		
1810	1811	1812



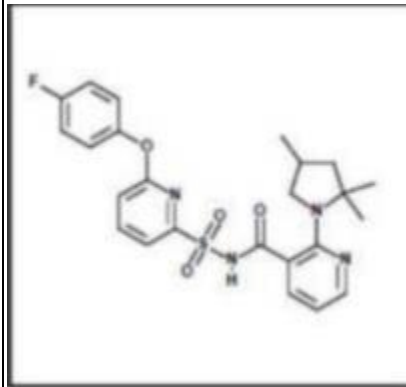
1813



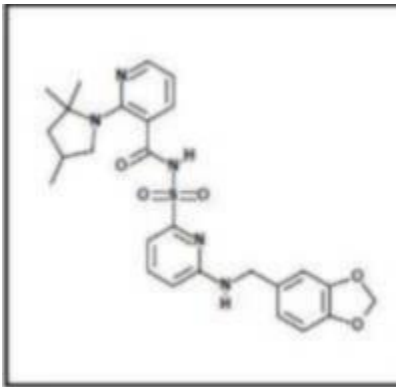
1814



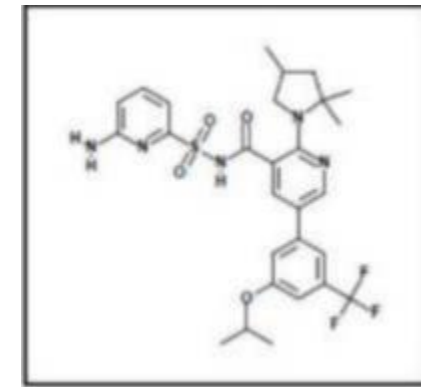
1815



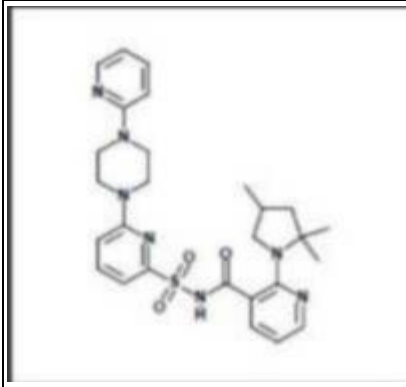
1816



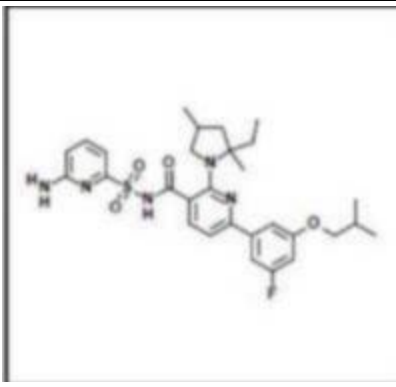
1817



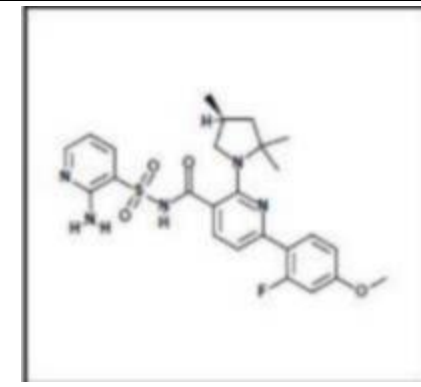
1818



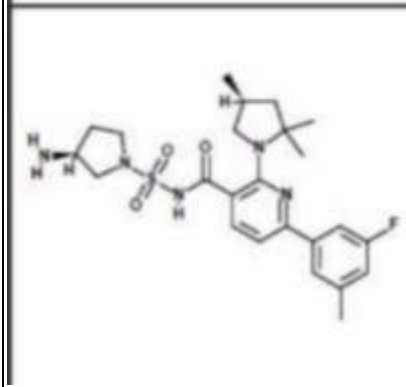
1819



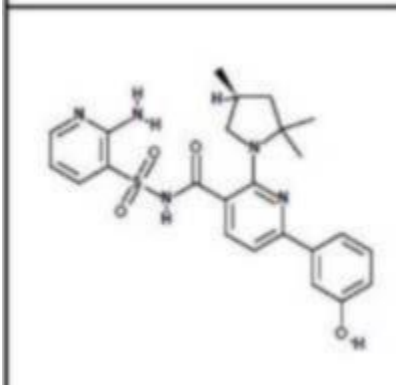
1820



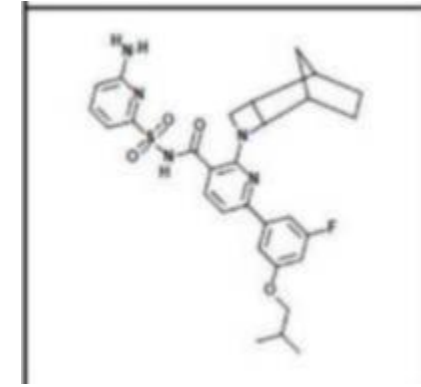
1821



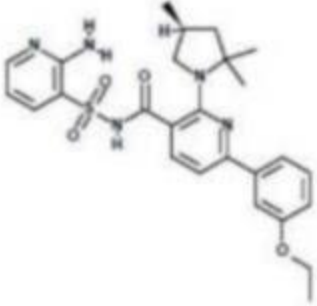
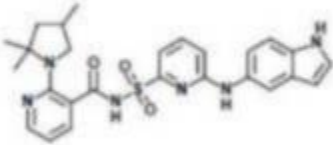
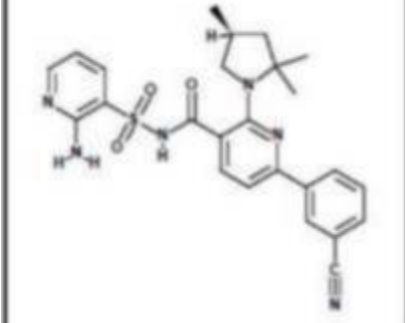
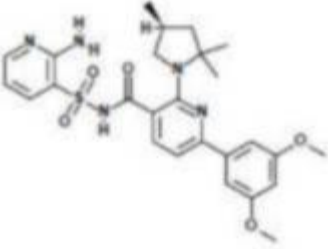
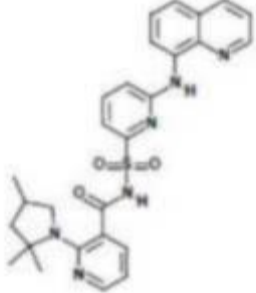
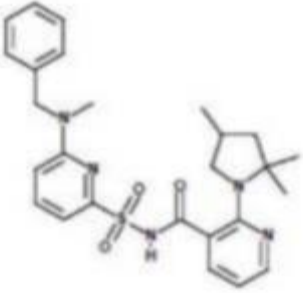
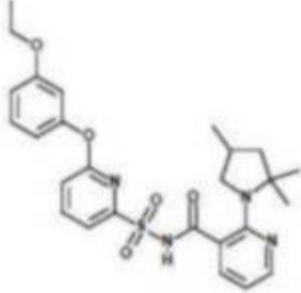
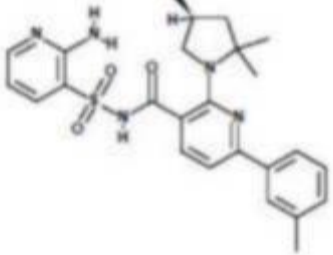
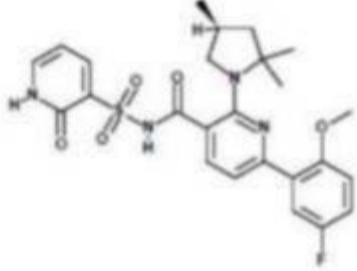
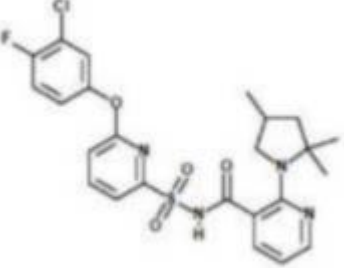
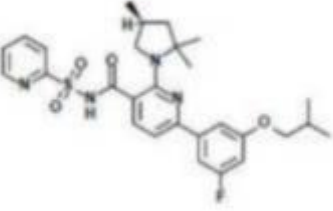
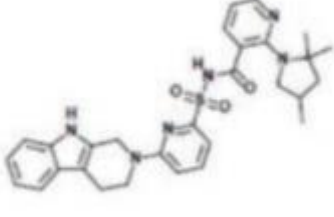
1822

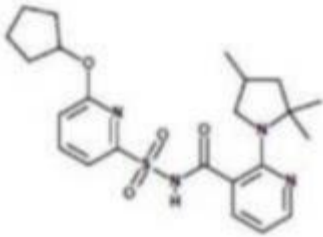
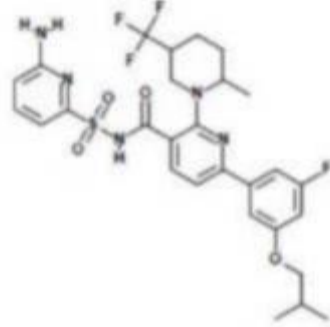
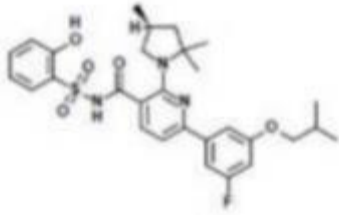
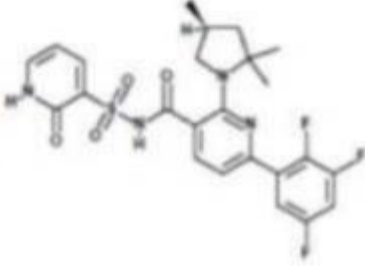
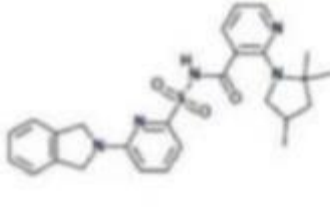
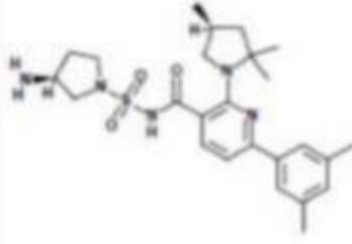
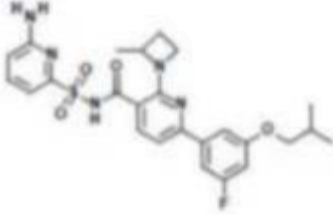
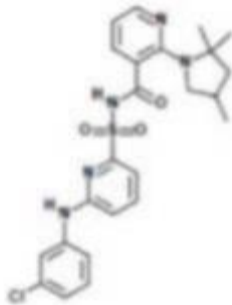
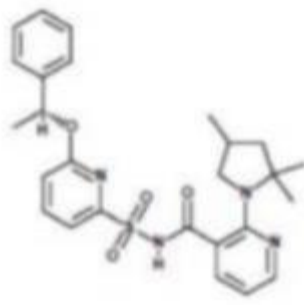
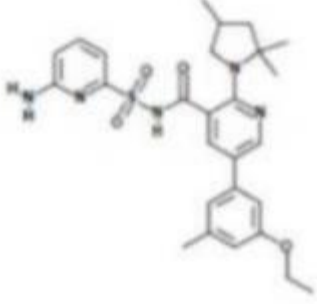
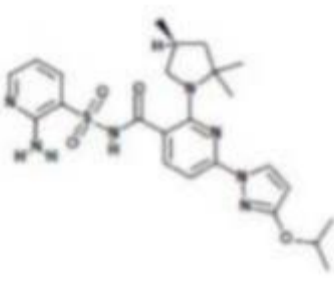
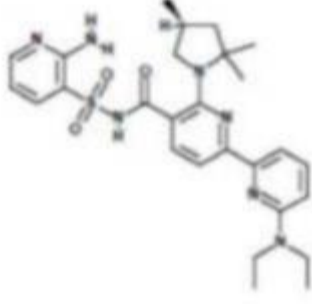


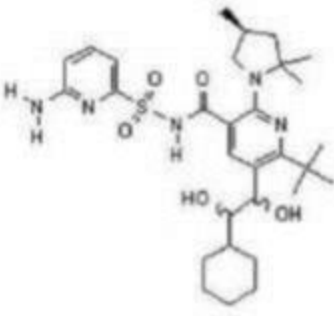
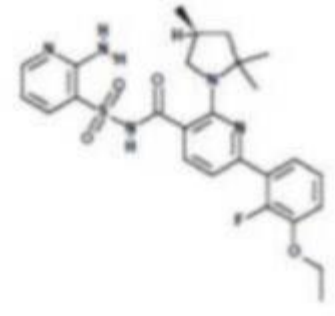
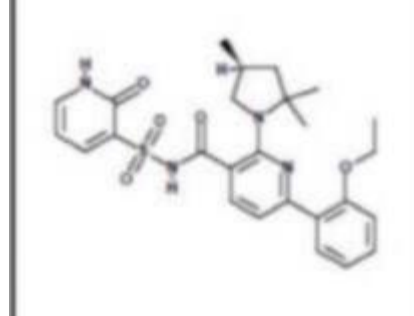
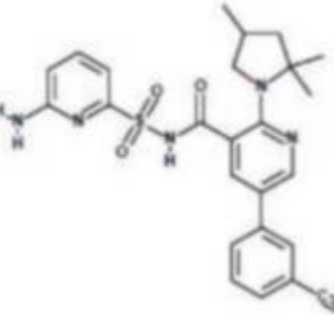
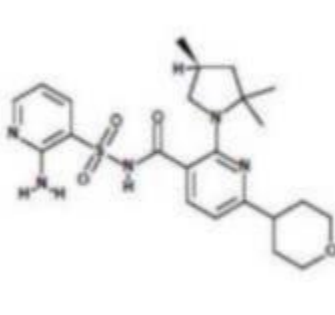
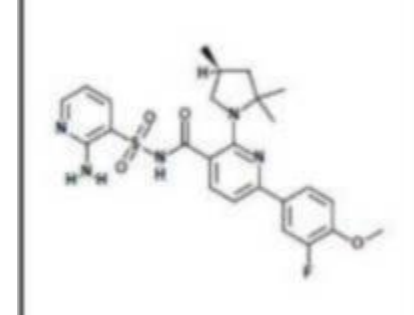
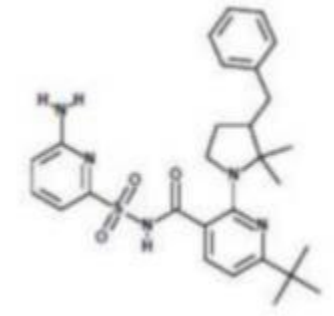
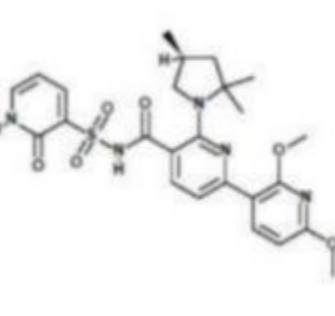
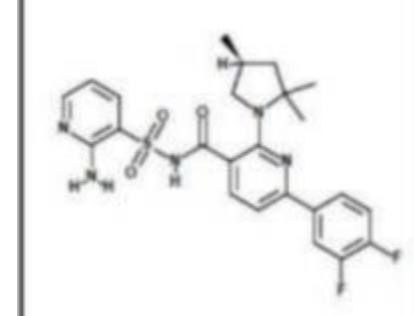
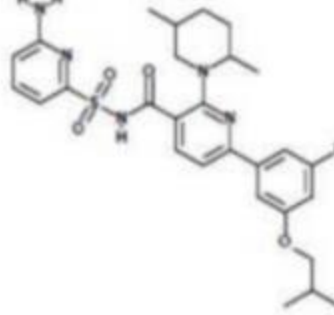
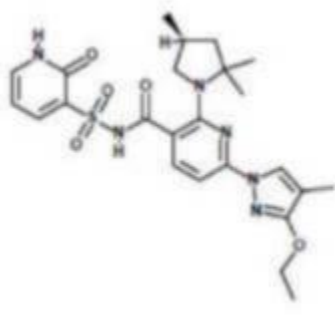
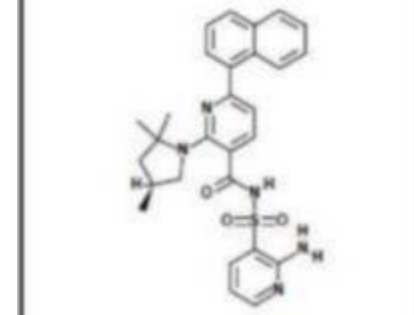
1823

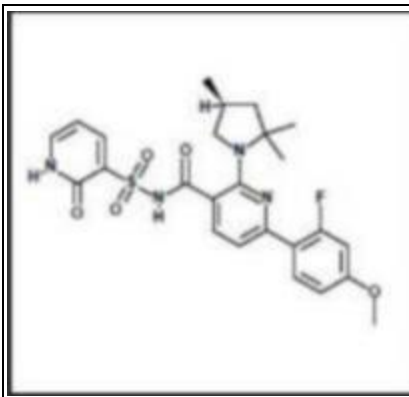


1824

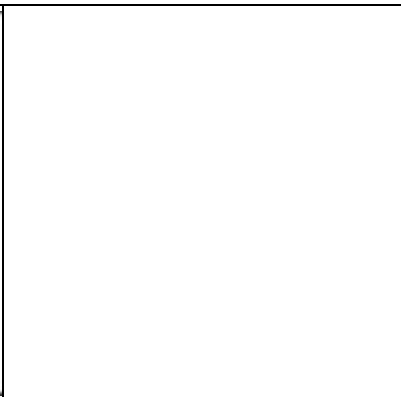
		
1825	1826	1827
		
1828	1829	1830
		
1831	1832	1833
		
1834	1835	1836

		
1837	1838	1839
		
1840	1841	1842
		
1843	1844	1845
		
1846	1847	1848

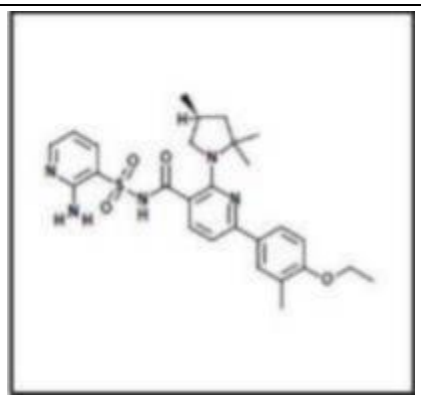
		
1849	1850	1851
		
1852	1853	1854
		
1855	1856	1857
		
1858		1860



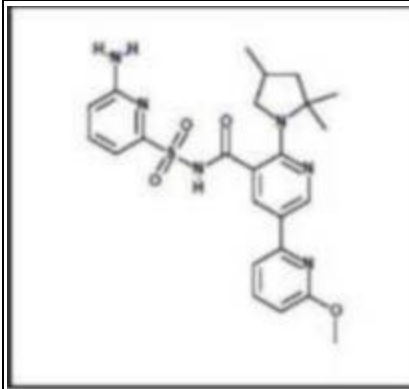
1861



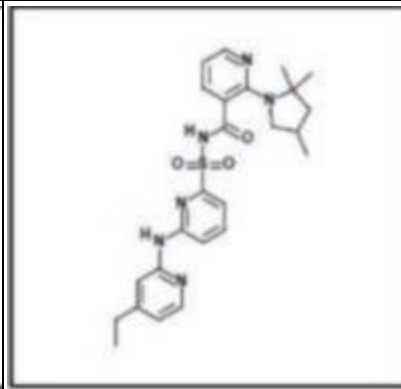
1862



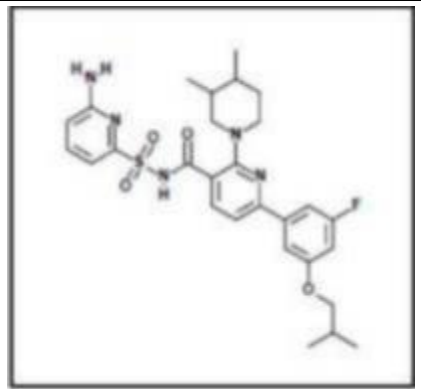
1863



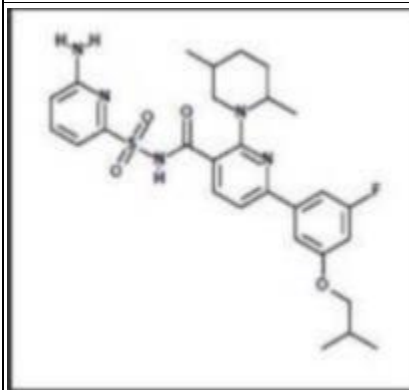
1864



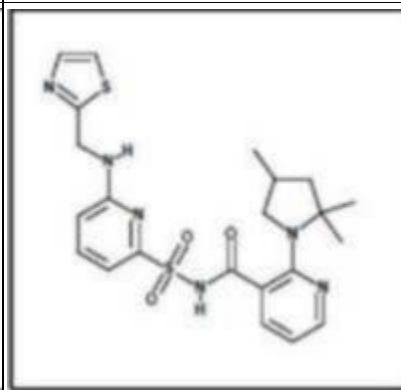
1865



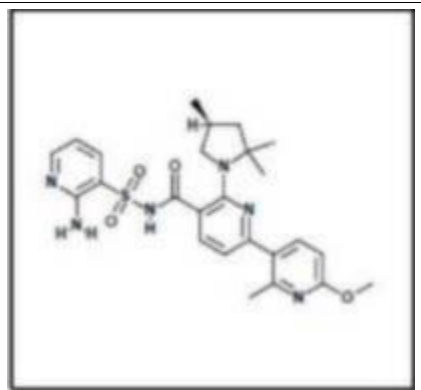
1866



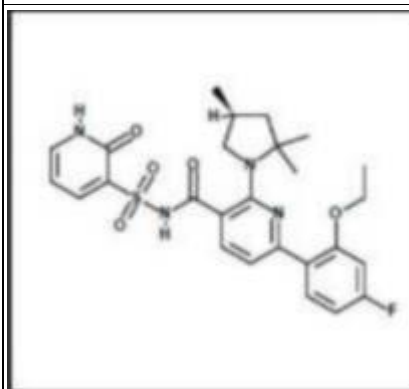
1867



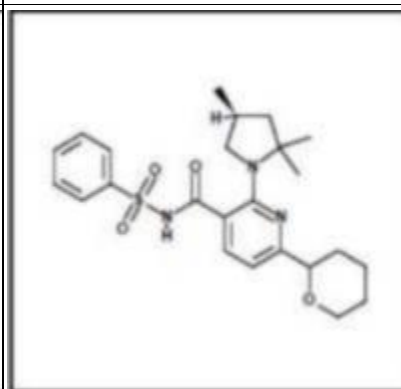
1868



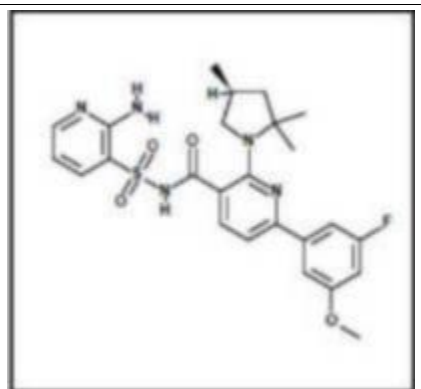
1869



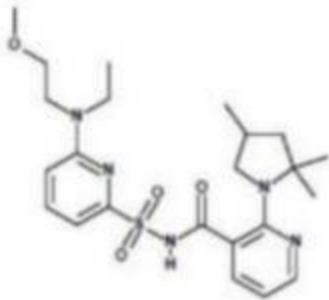
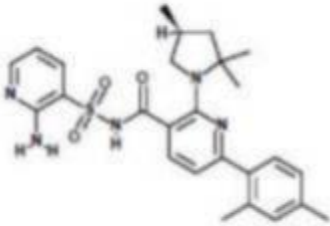
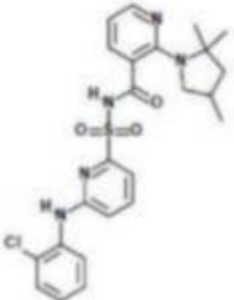
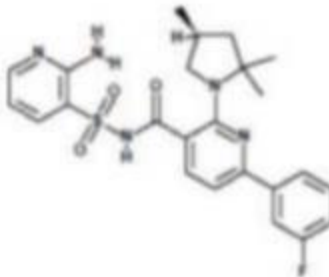
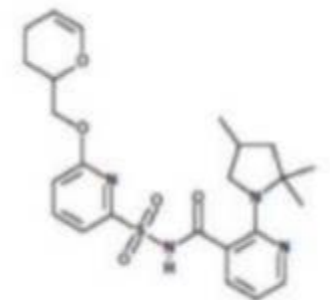
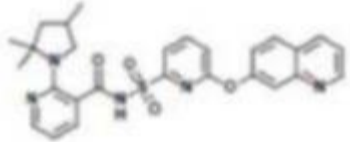
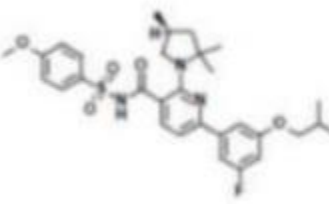
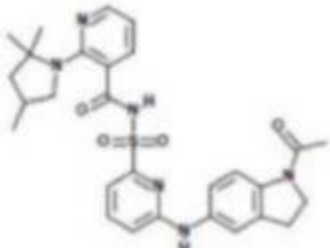
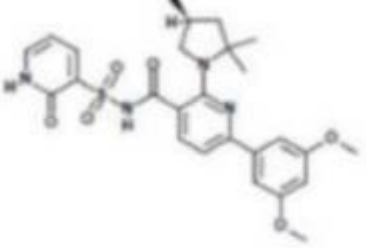
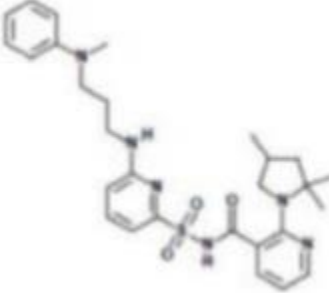
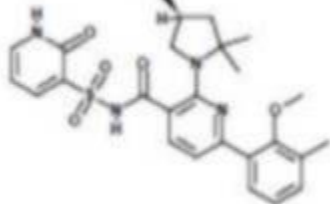
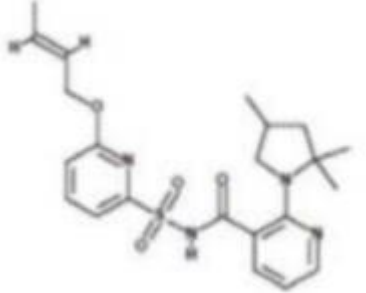
1870

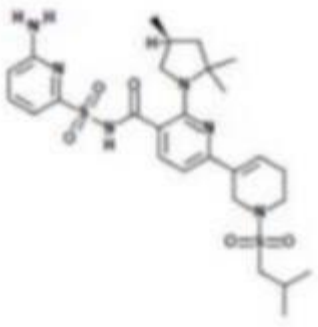
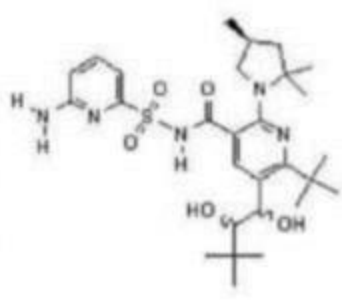
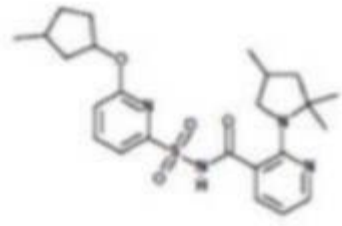
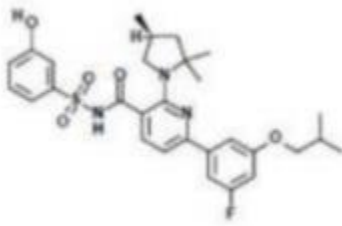
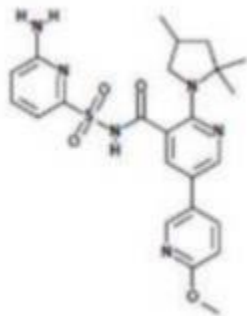
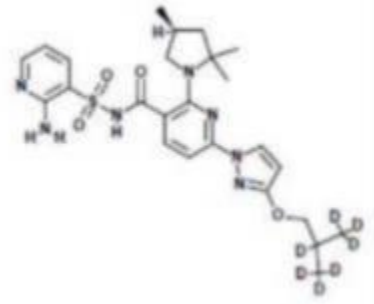
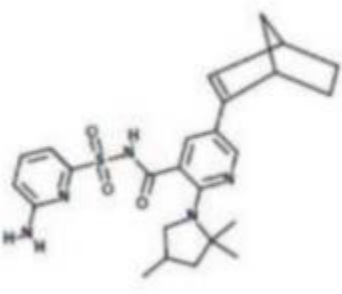
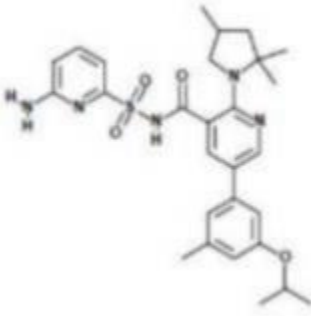
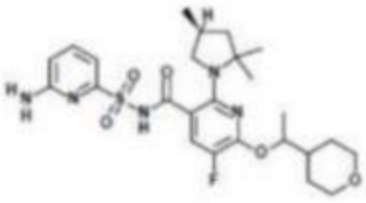
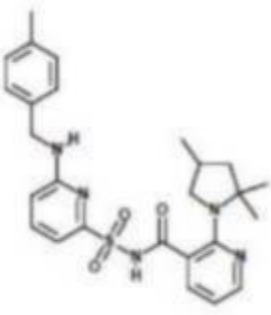
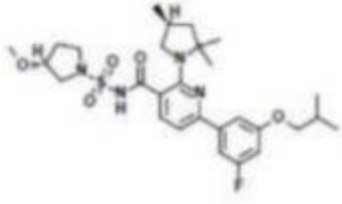


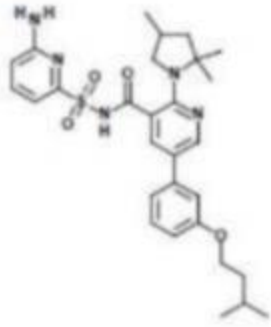
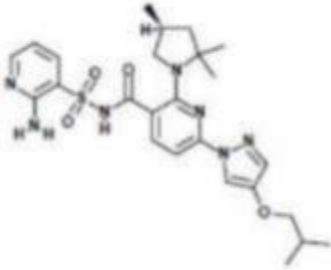
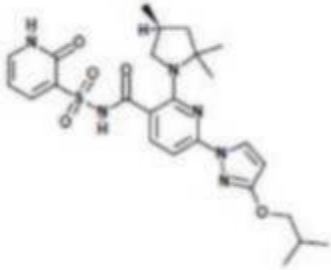
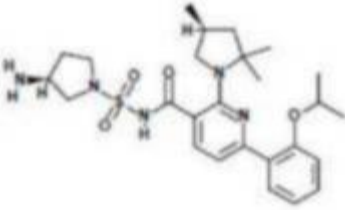
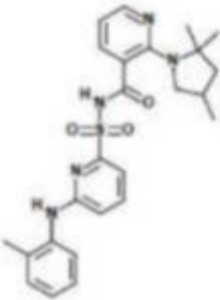
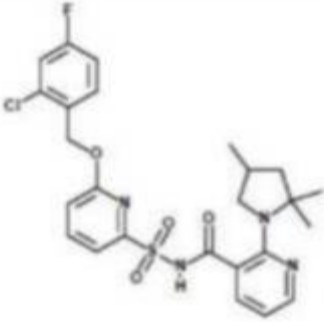
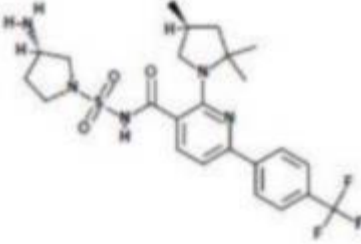
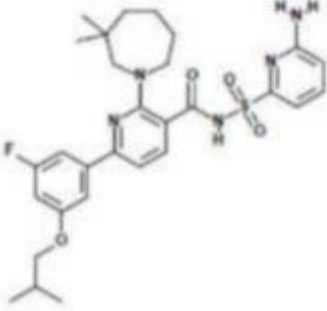
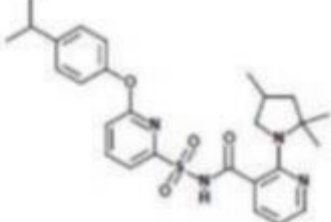
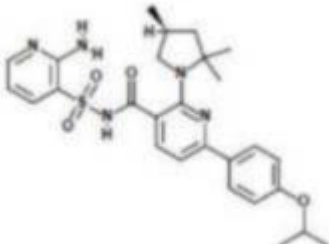
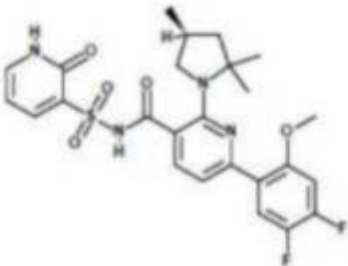
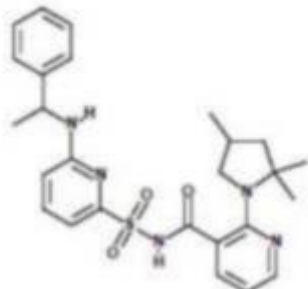
1871

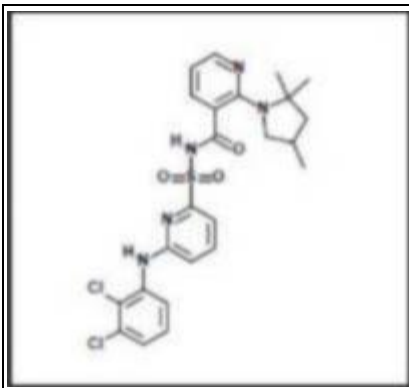


1872

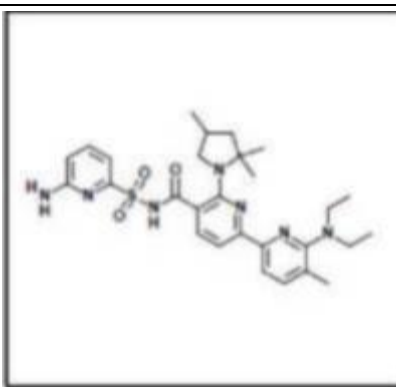
		
1873	1874	1875
		
1876	1877	1878
		
1879	1880	1881
		
1882	1883	1884

		
1885	1886	1887
		
1888	1889	
		
1891	1892	1893
		
1894	1895	1896

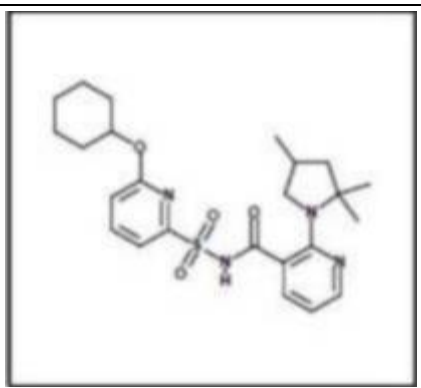
		
1897	1898	1899
		
1900	1901	1902
		
1903	1904	1905
		
1906	1907	1908



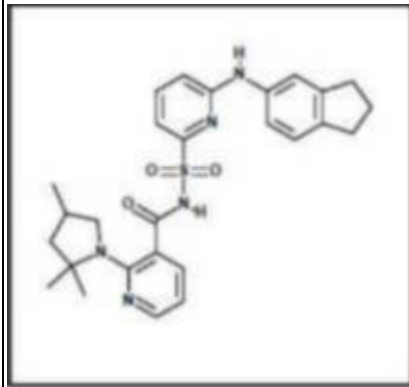
1909



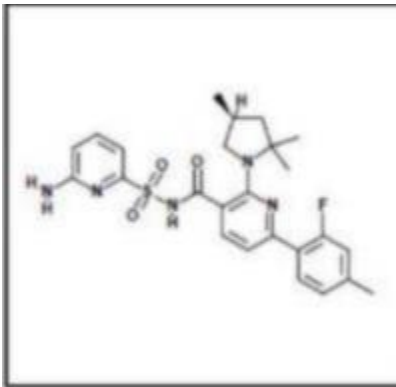
1910



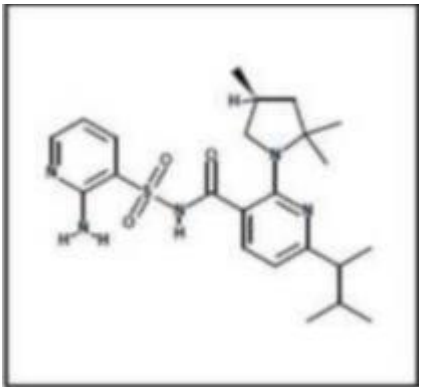
1911



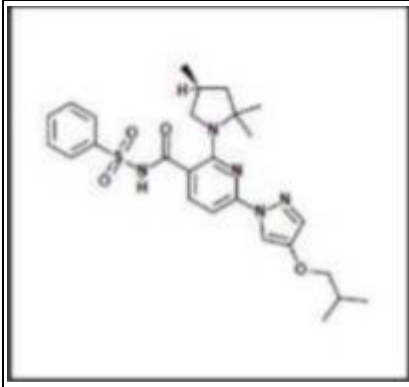
1912



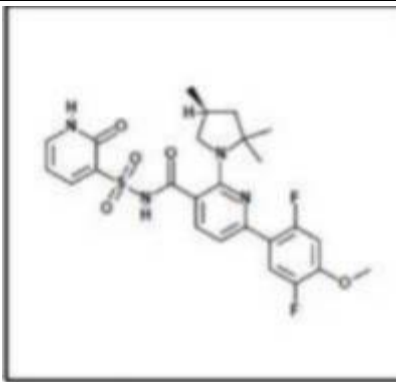
1913



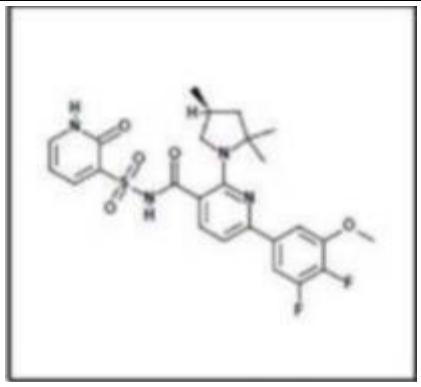
1914



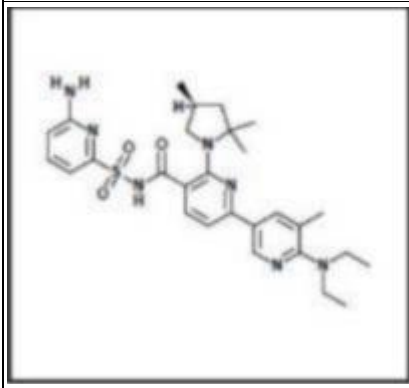
1915



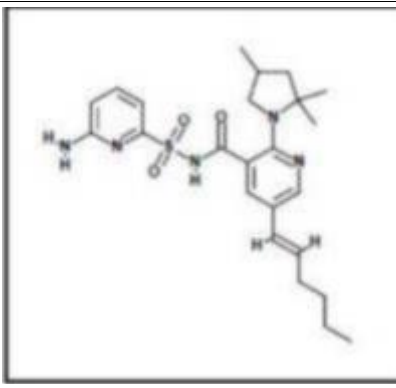
1916



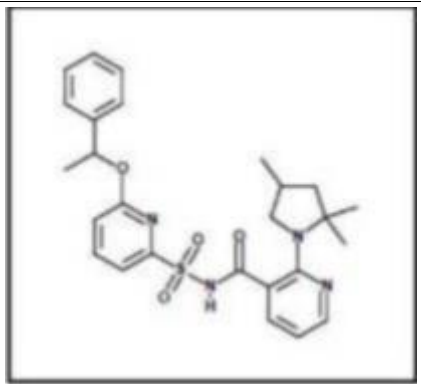
1917



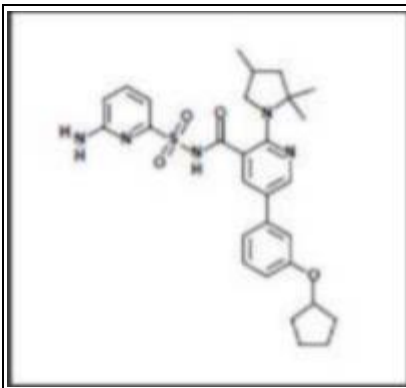
1918



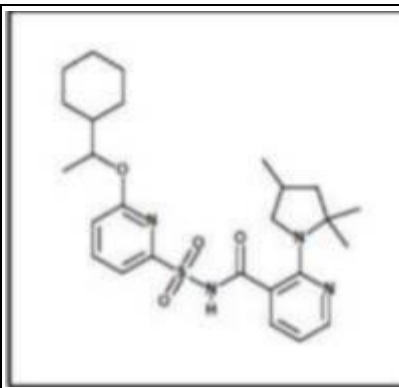
1919



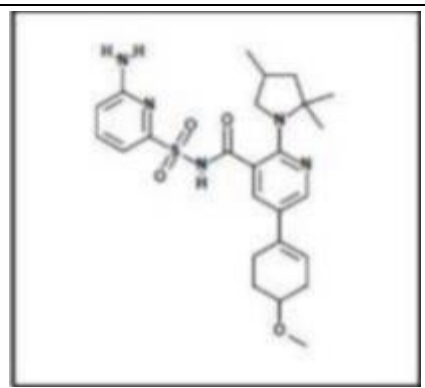
1920



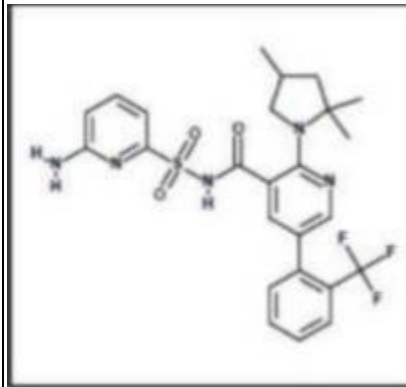
1921



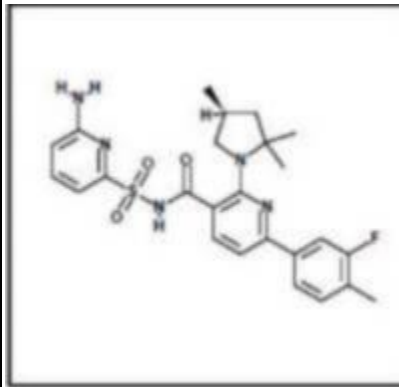
1922



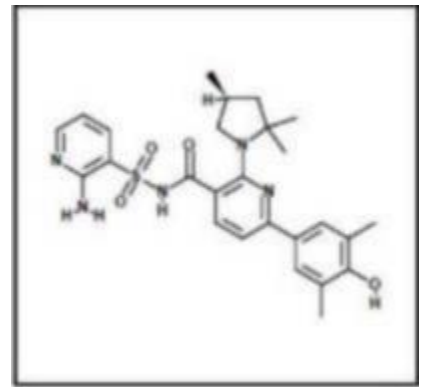
1923



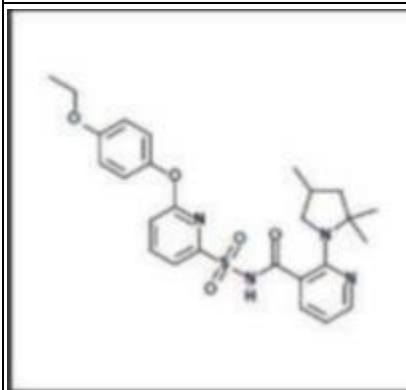
1924



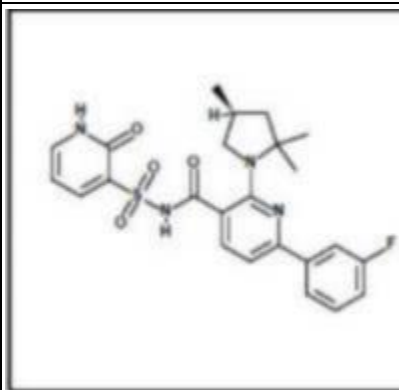
1925



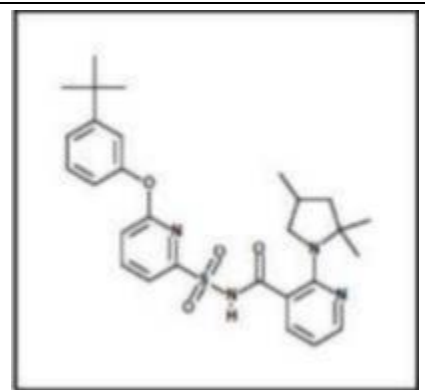
1926



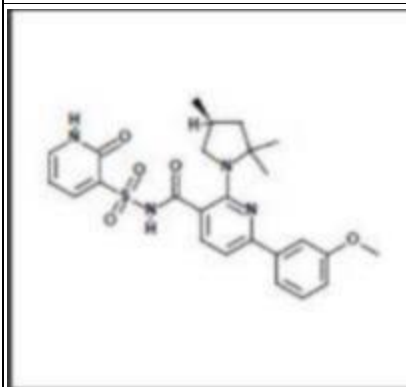
1927



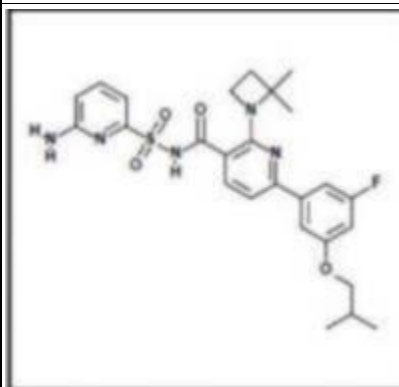
1928



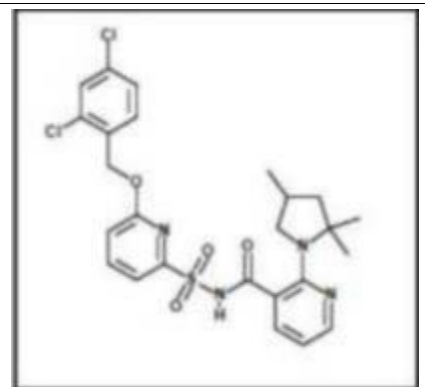
1929



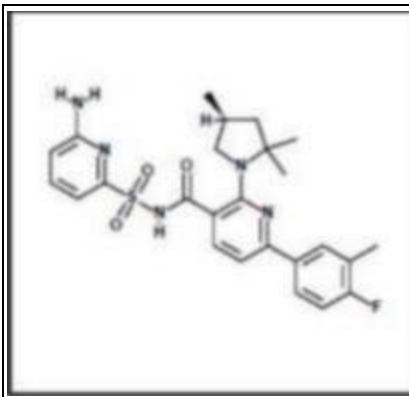
1930



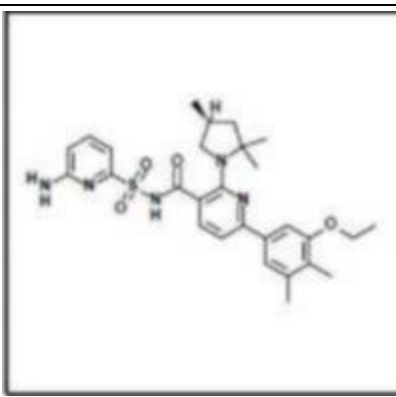
1931



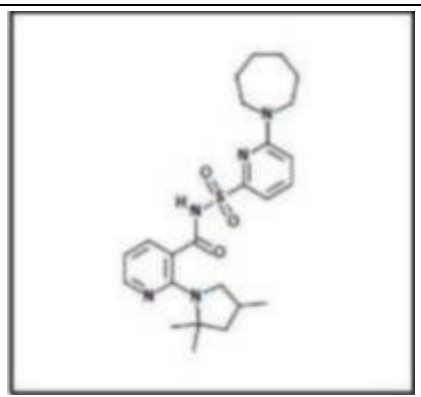
1932



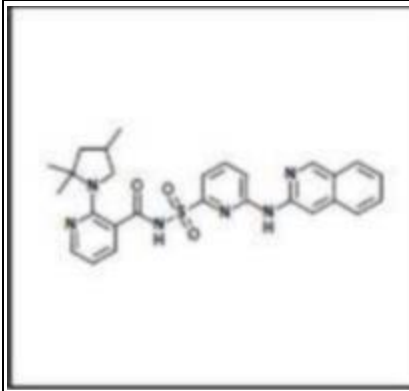
1933



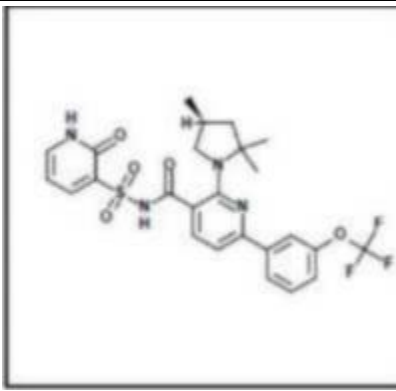
1934



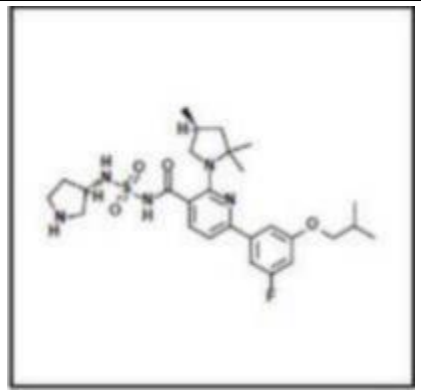
1935



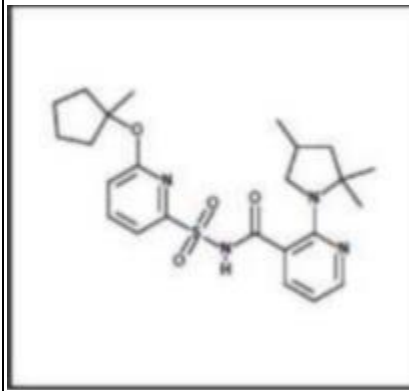
1936



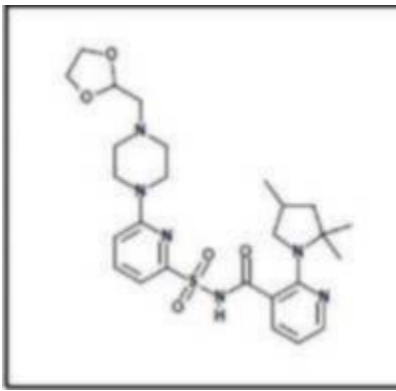
1937



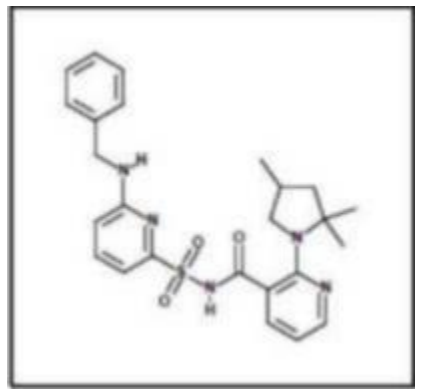
1938



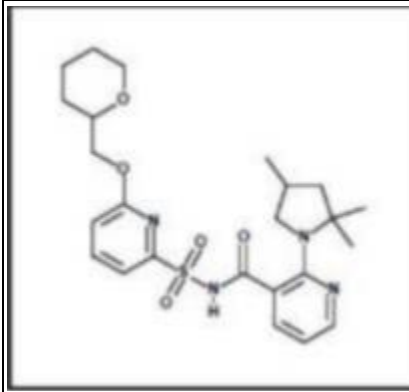
1939



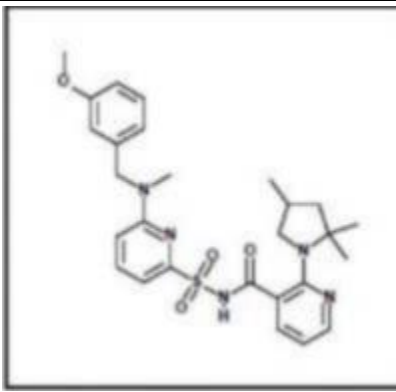
1940



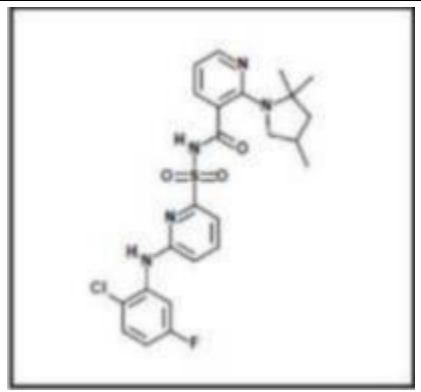
1941



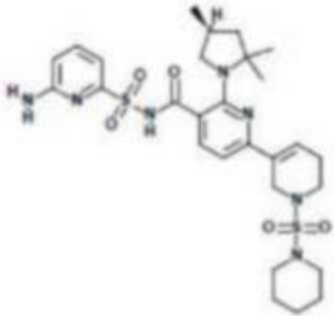
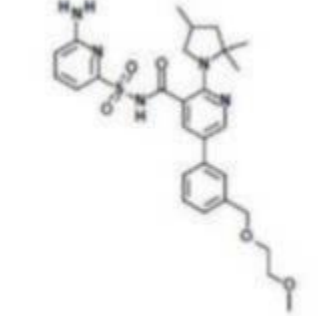
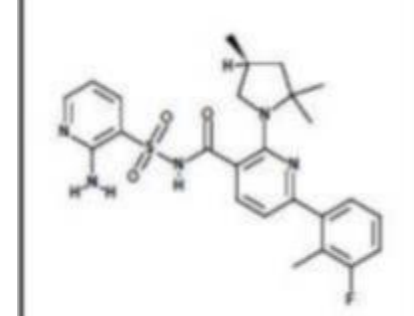
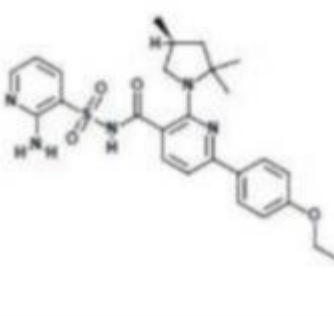
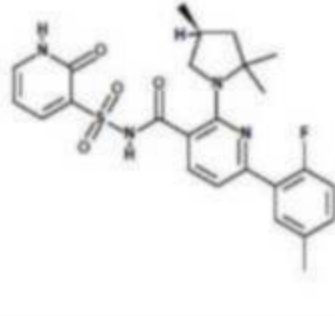
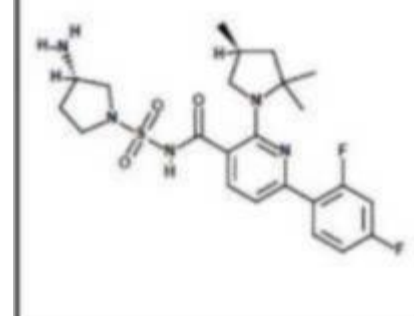
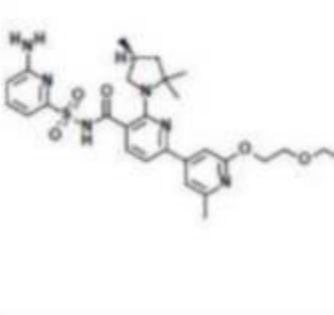
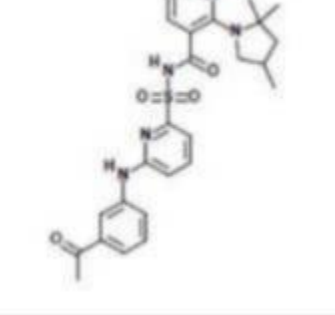
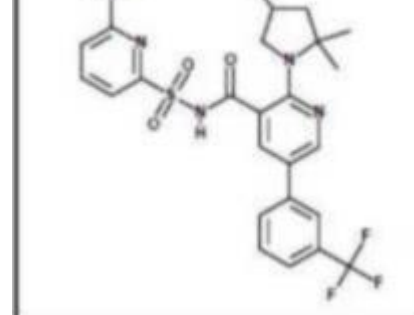
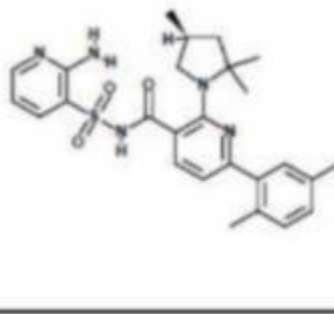
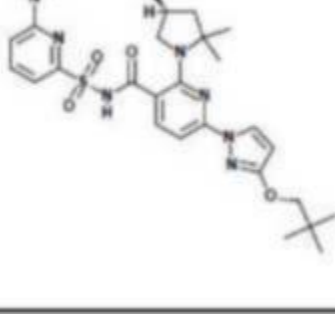
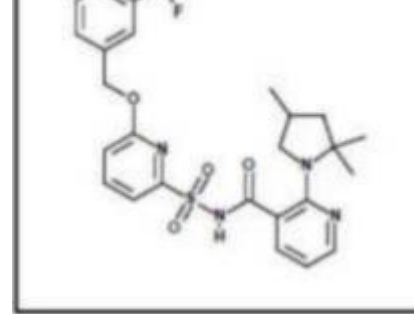
1942

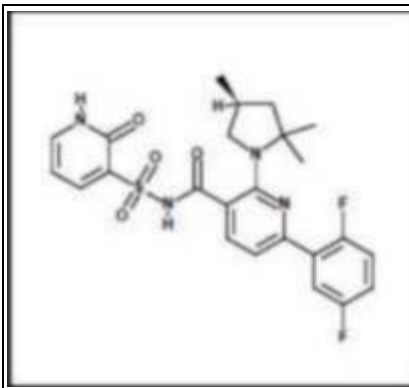


1943

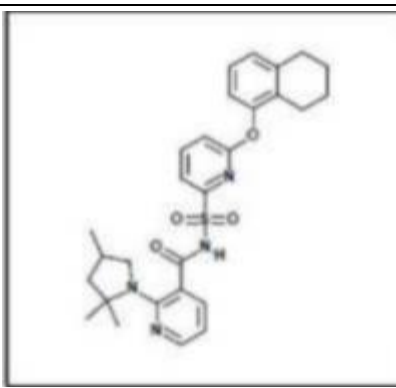


1944

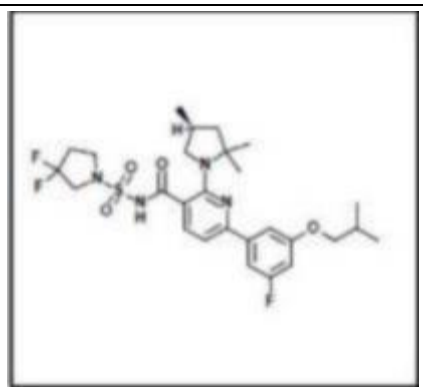
		
1945	1946	1947
		
1948	1949	1950
		
1951	1952	1953
		
1954	1955	1956



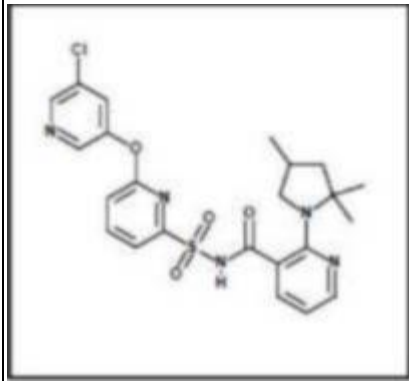
1957



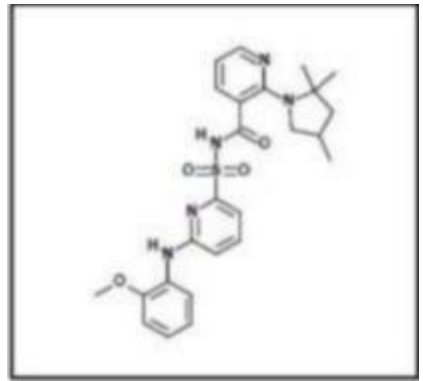
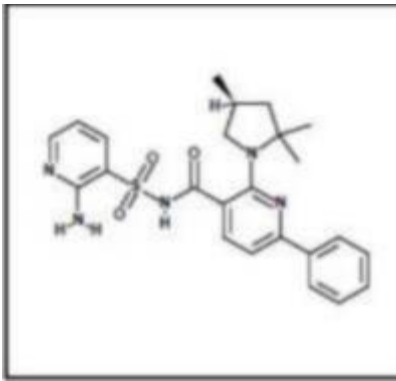
1958



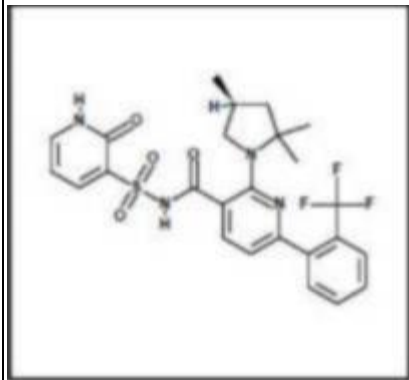
1959



1960



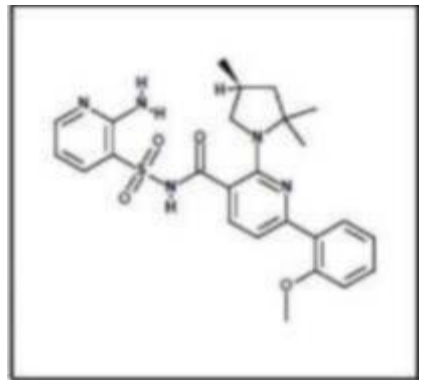
1962



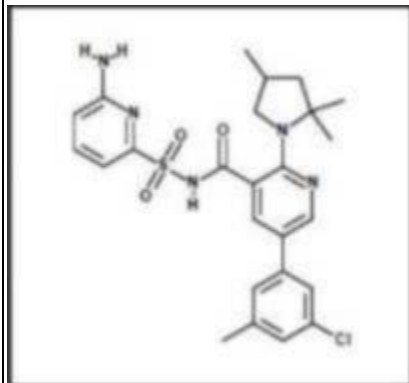
1963



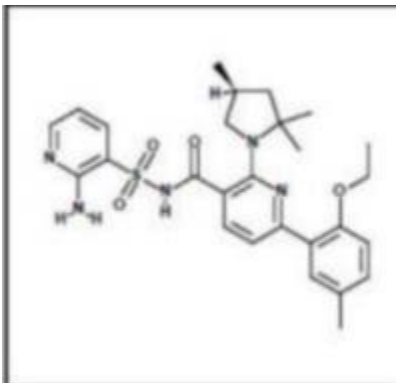
1964



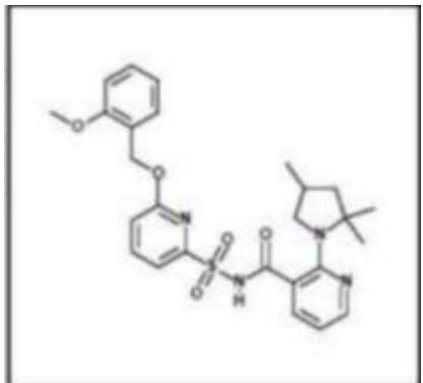
1965



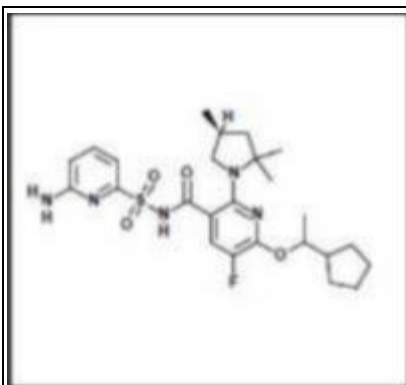
1966



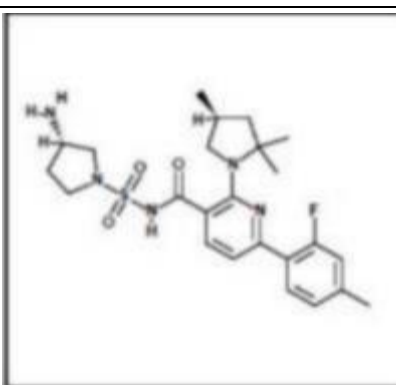
1967



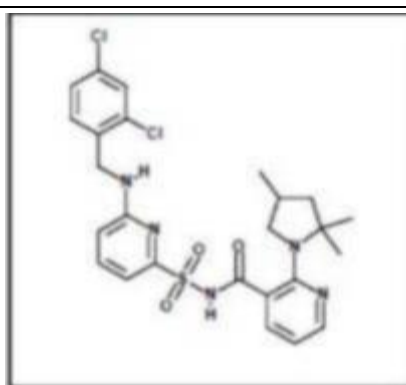
1968



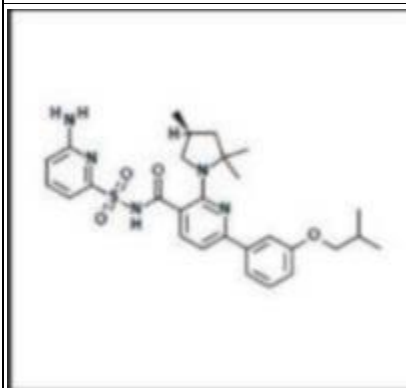
1969



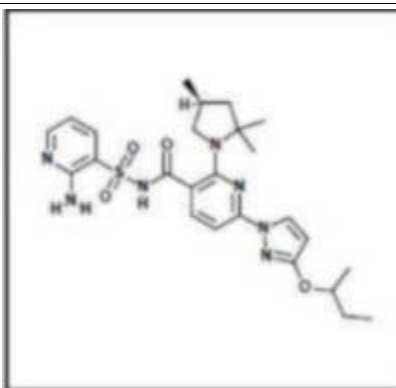
1970



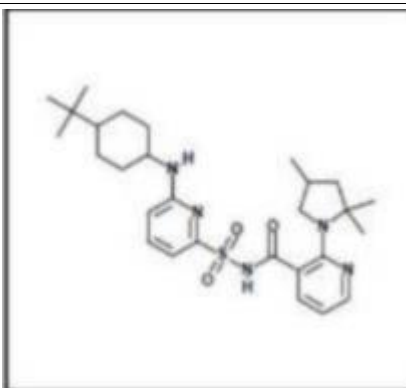
1971



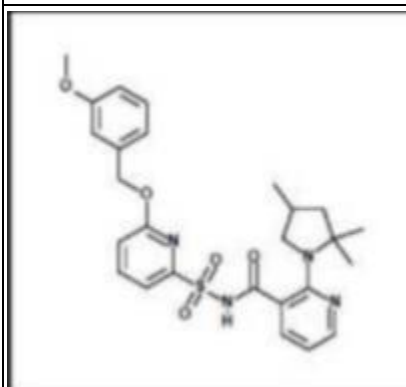
1972



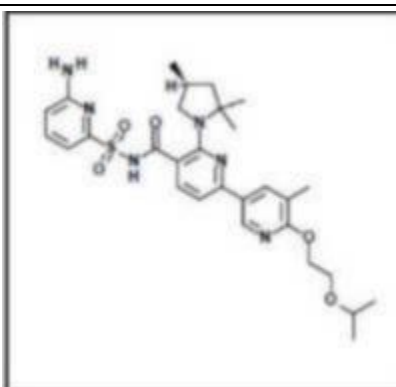
1973



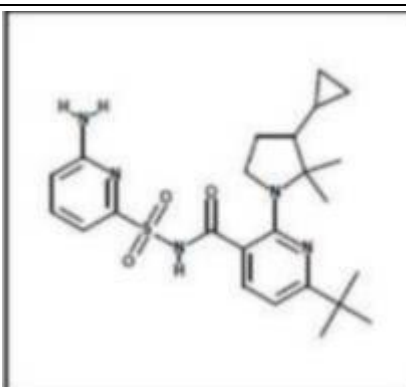
1974



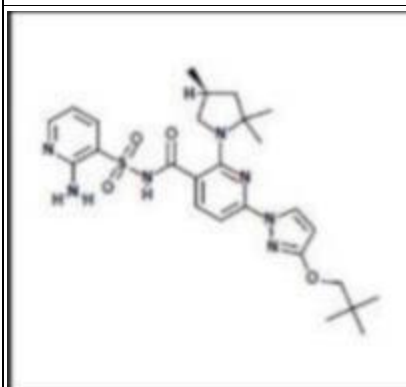
1975



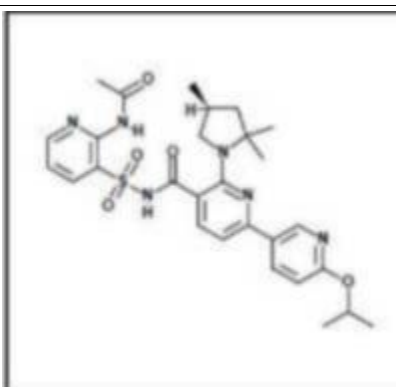
1976



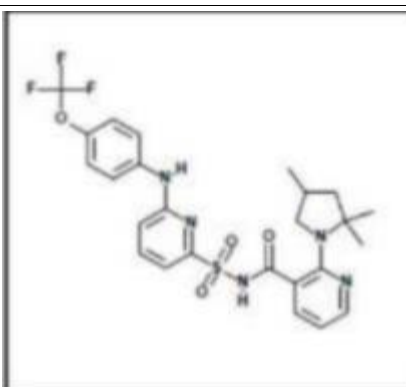
1977



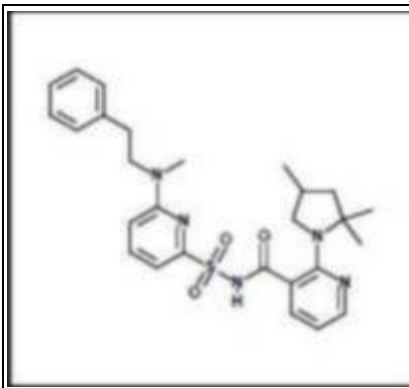
1978



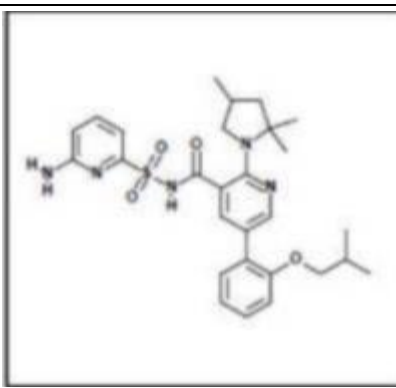
1979



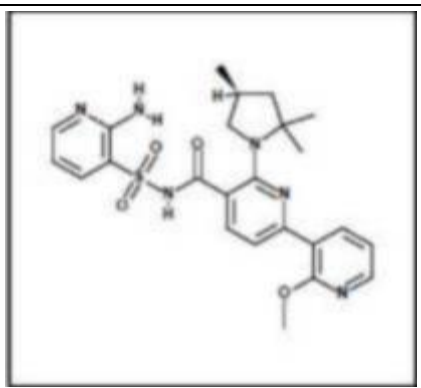
1980



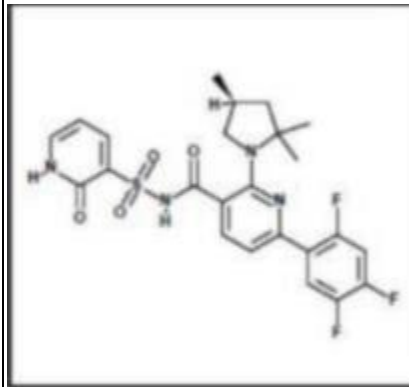
1981



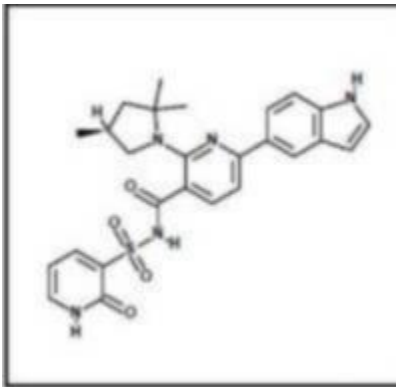
1982



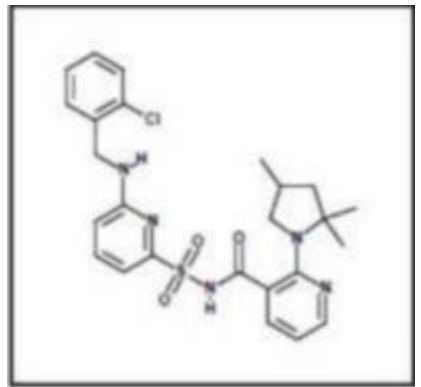
1983



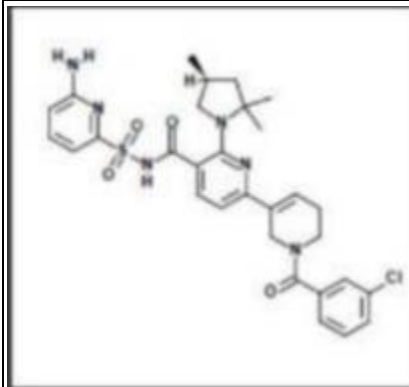
1984



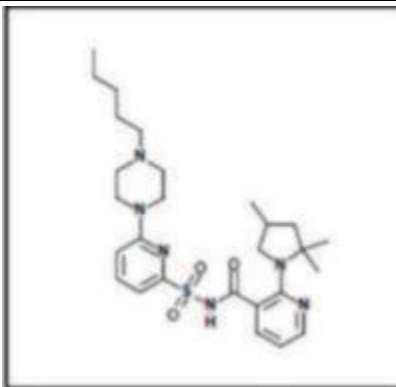
1985



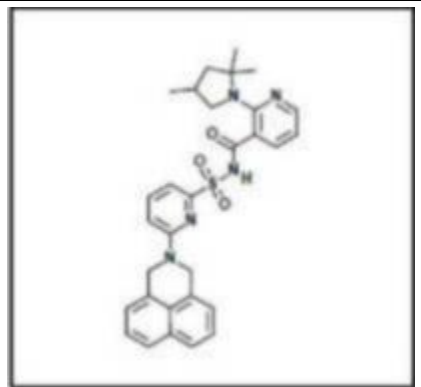
1986



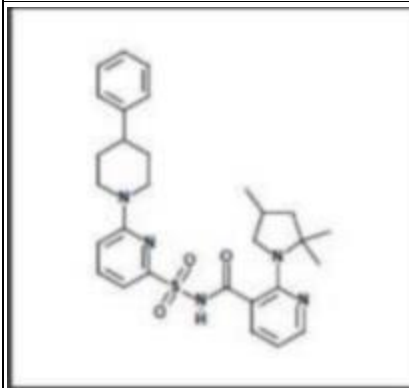
1987



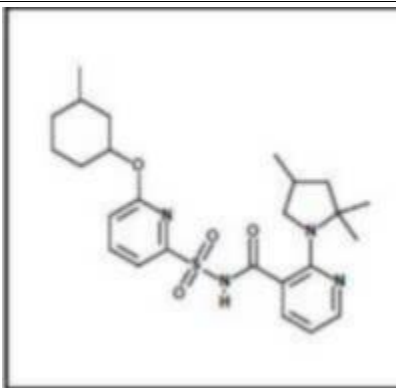
1988



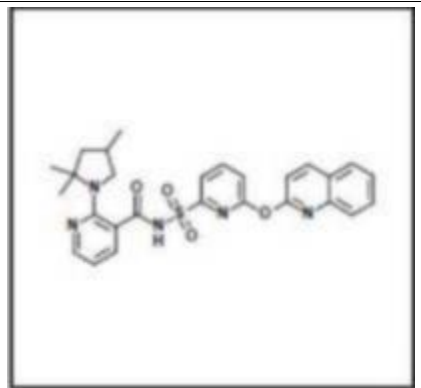
1989



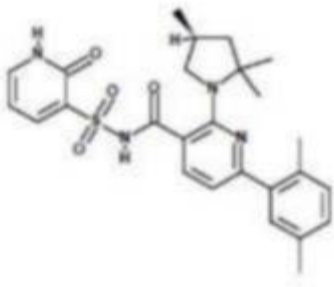
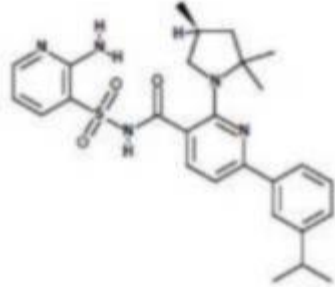
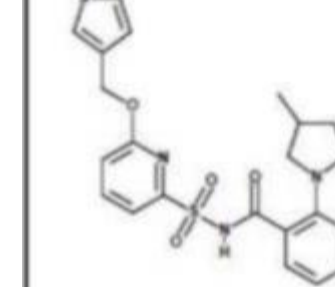
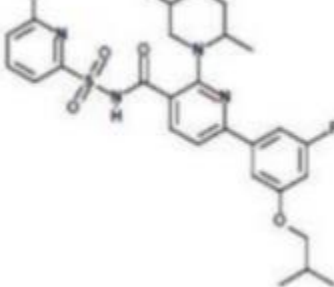
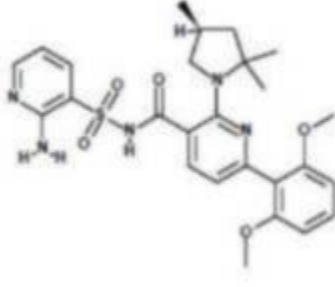
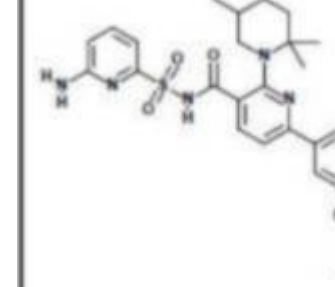
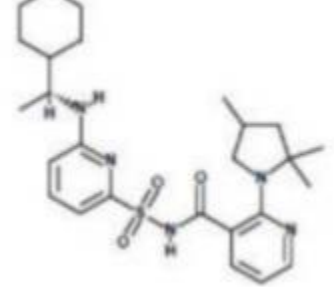
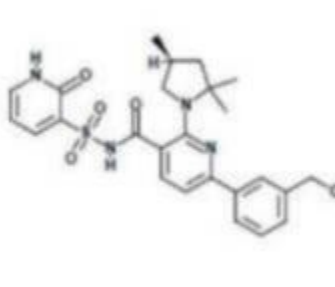
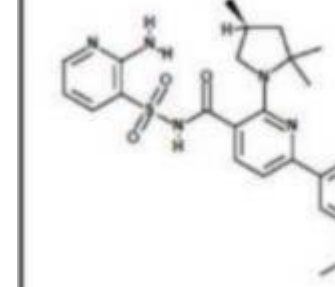
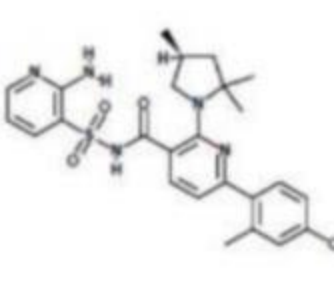
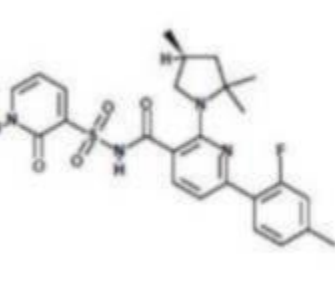
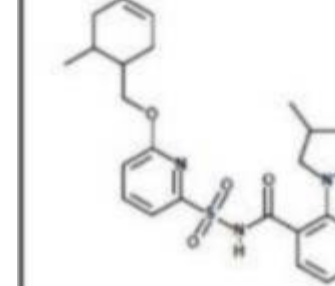
1990

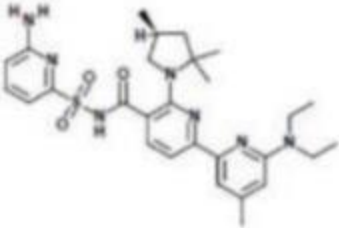
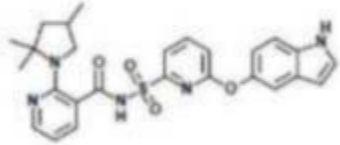
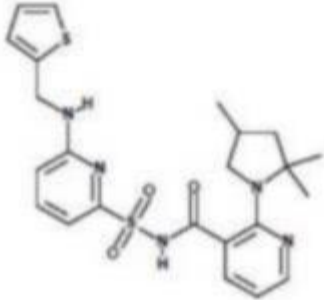
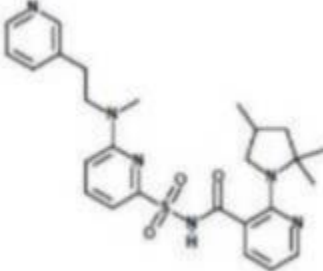
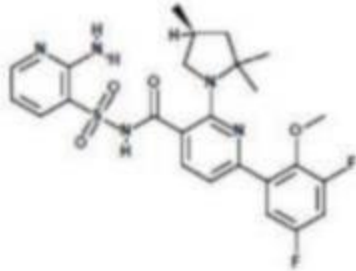
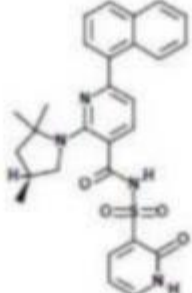
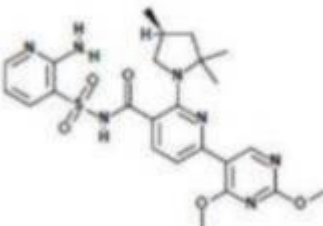
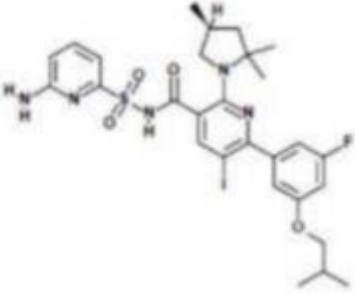
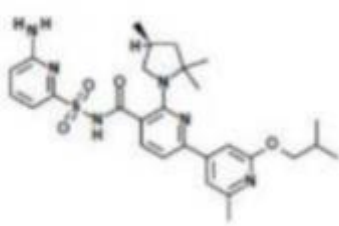
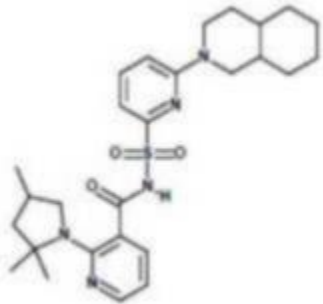
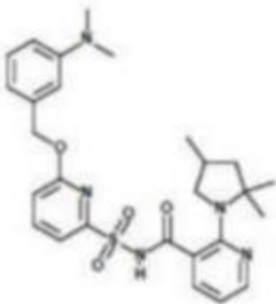
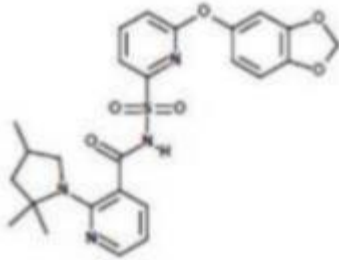


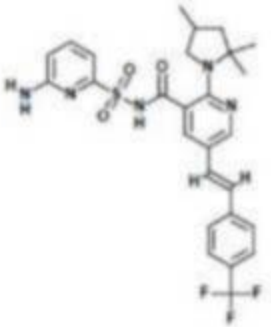
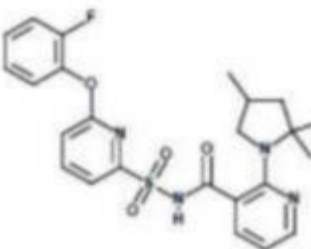
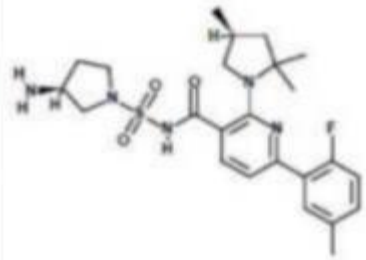
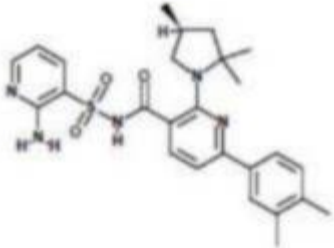
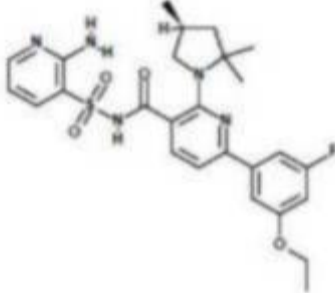
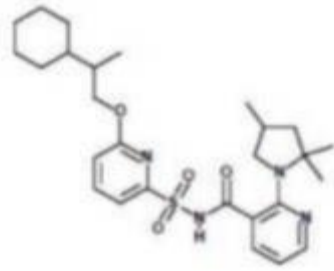
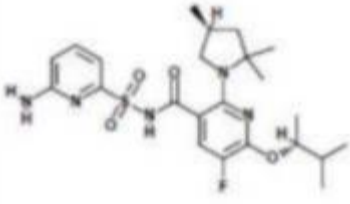
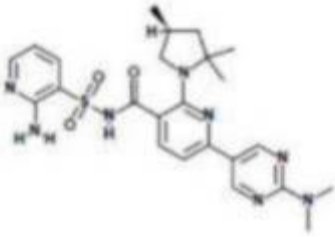
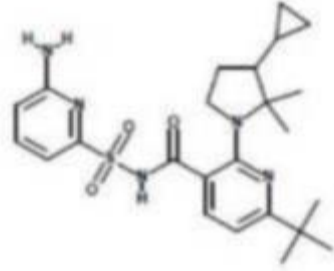
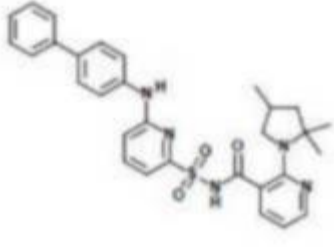
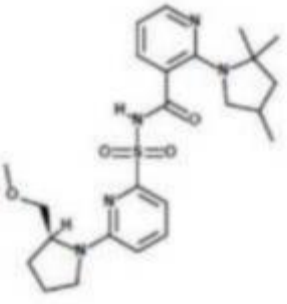
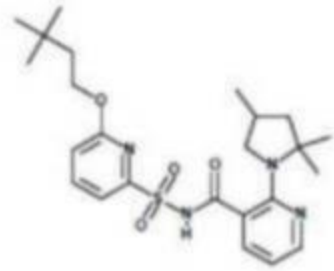
1991

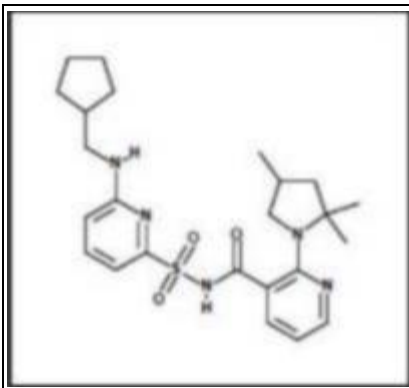


1992

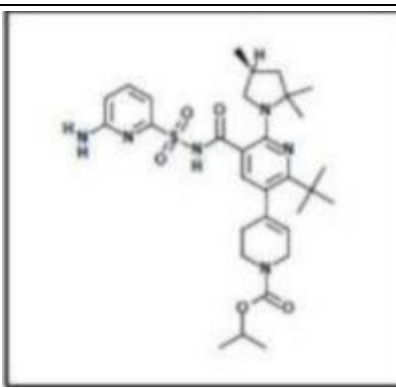
		
1993	1994	1995
		
1996	1997	1998
		
1999	2000	2001
		
2002	2003	2004

		
2005	2006	2007
		
2008	2009	2010
		
2011	2012	2013
		
2014	2015	2016

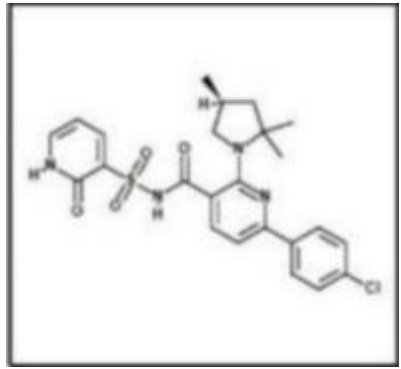
		
2017	2018	2019
		
2020	2021	2022
		
2023	2024	2025
		
2026	2027	2028



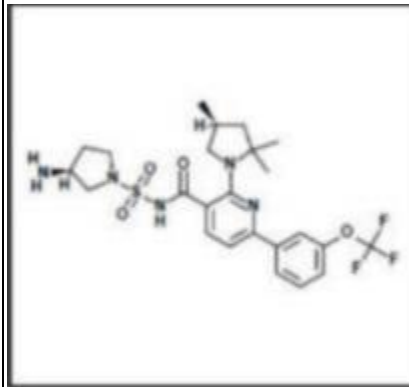
2029



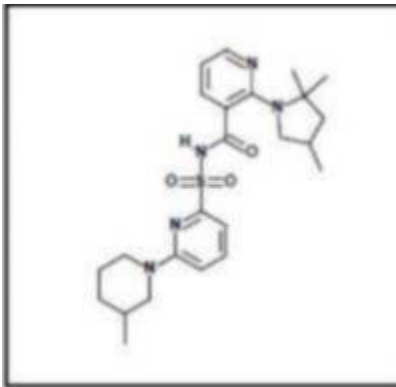
2030



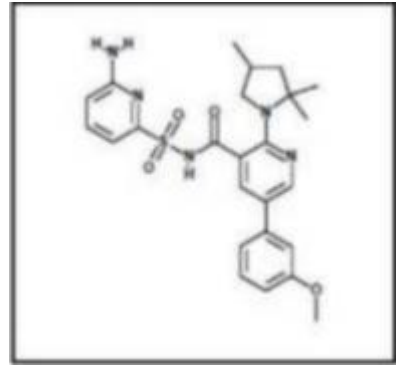
2031



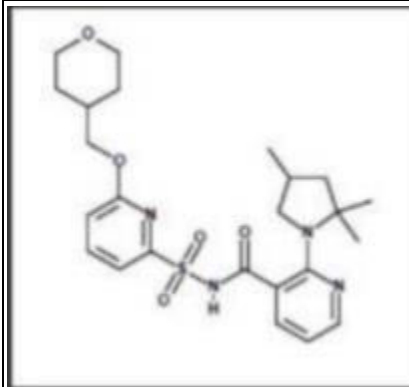
2032



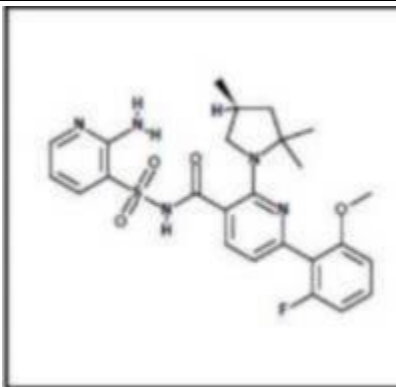
2033



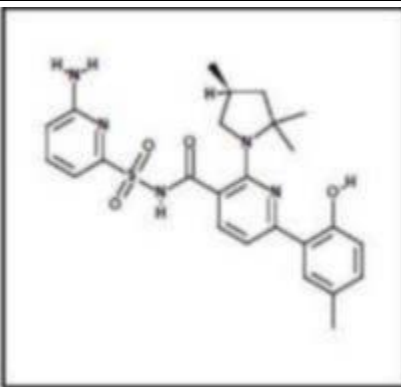
2034



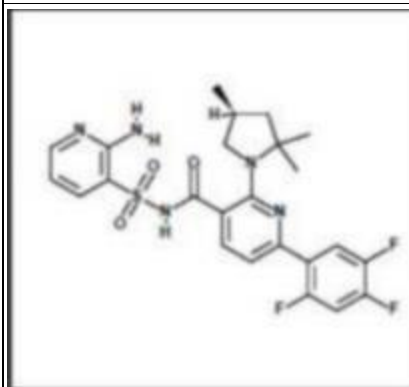
2035



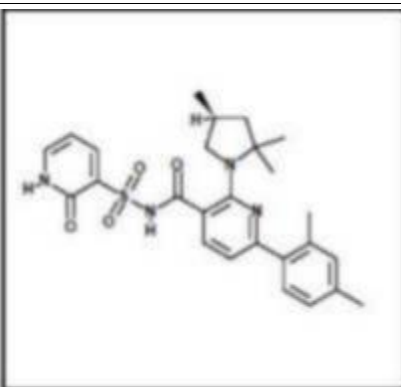
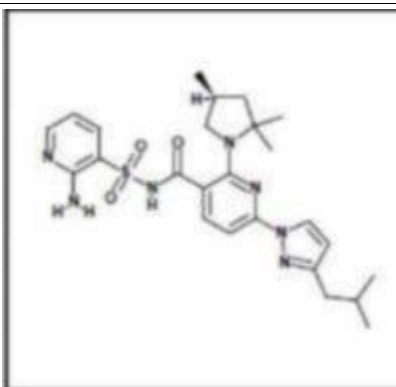
2036



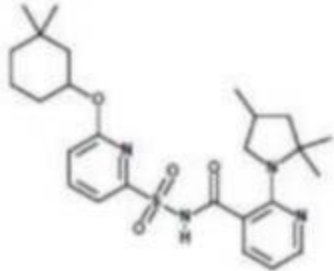
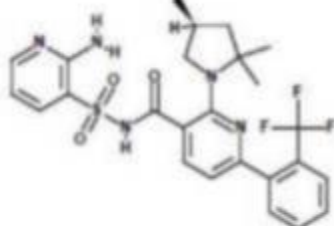
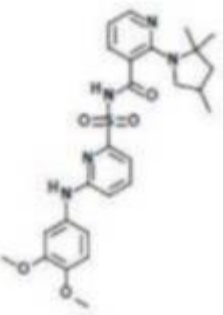
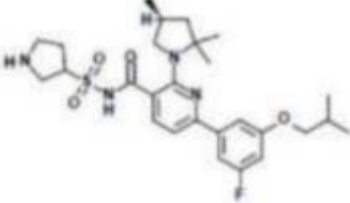
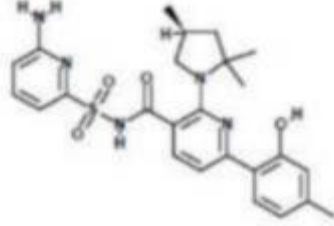
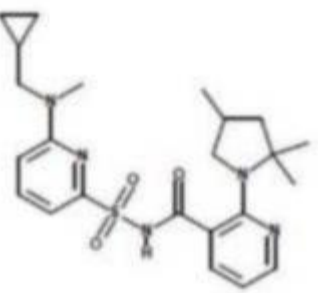
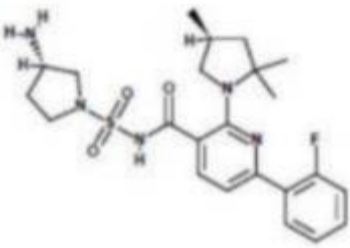
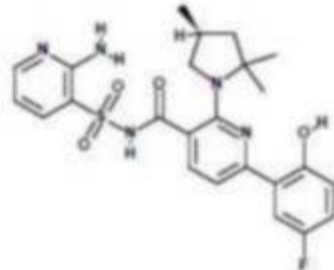
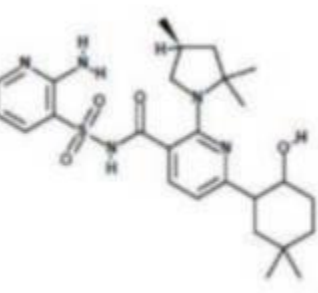
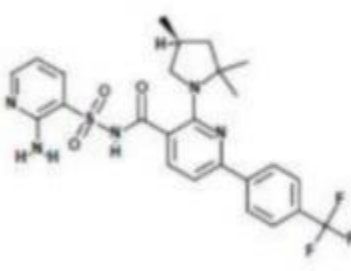
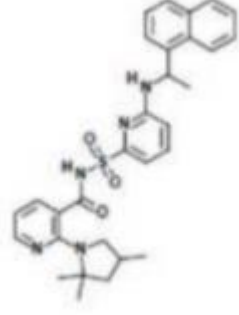
2037

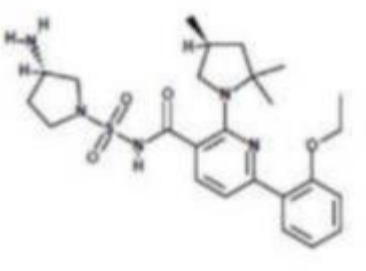
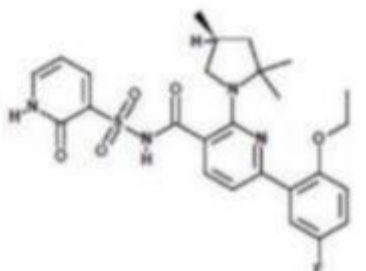
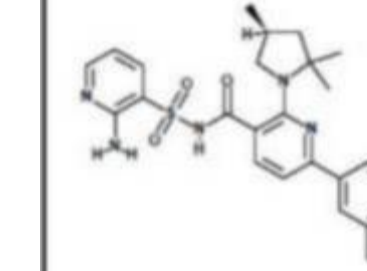
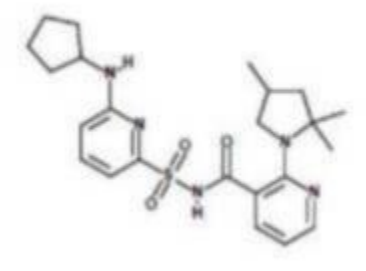
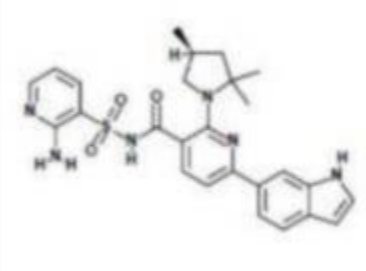
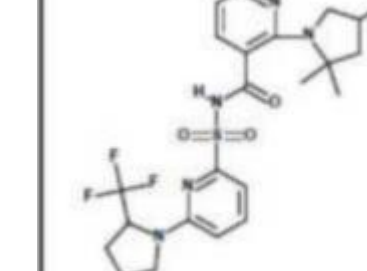
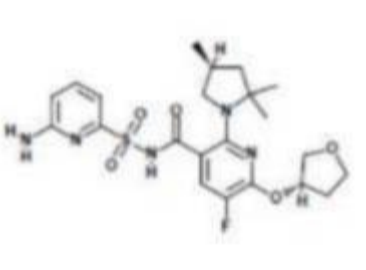
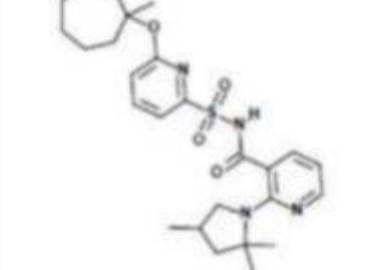
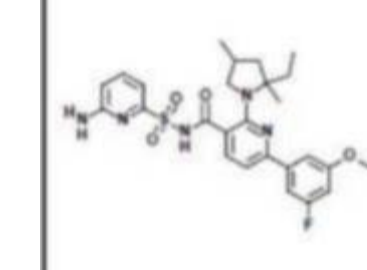
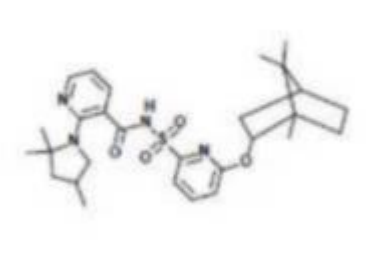
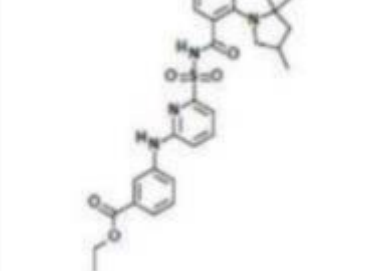
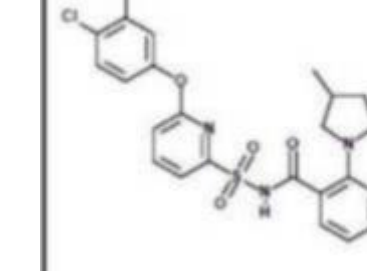


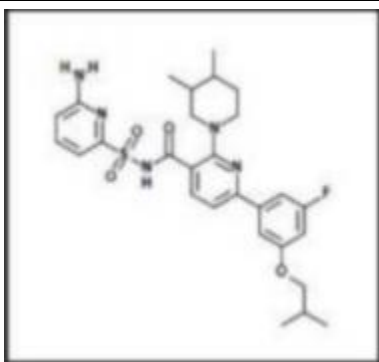
2038



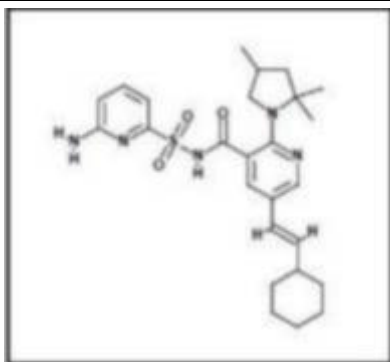
2040

		
2041	2042	2043
		
2044	2045	2046
		
2047	2048	2049
		
2050	2051	2052

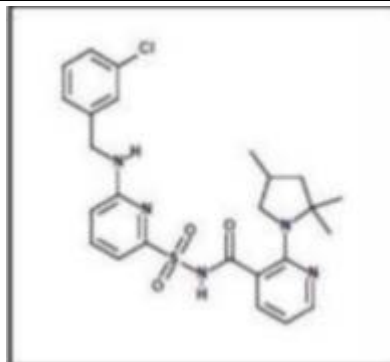
		
2053	2054	2055
		
2056	2057	2058
		
2059	2060	2061
		
2062	2063	2064



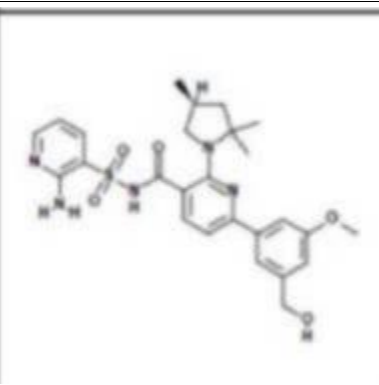
2065



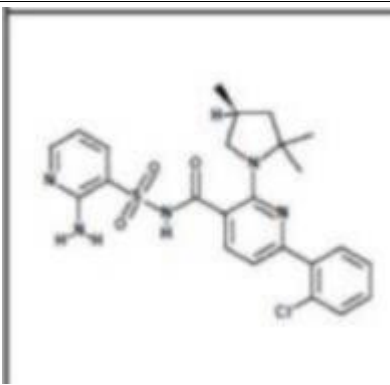
2066



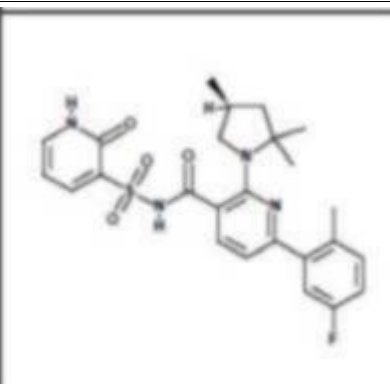
2067



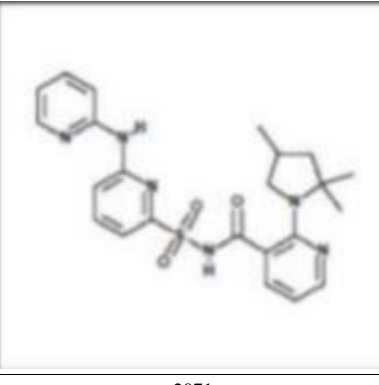
2068



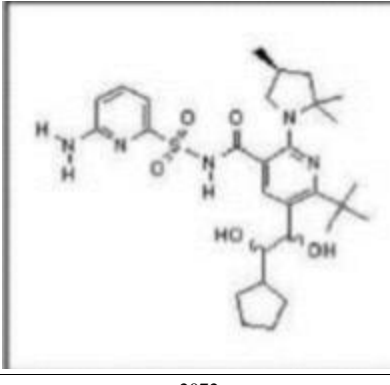
2069



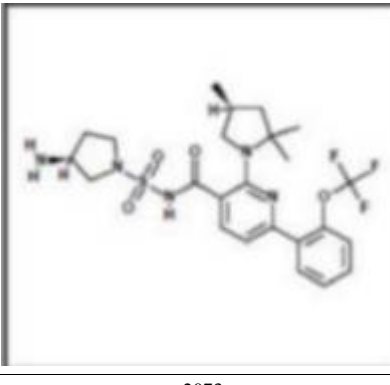
2070



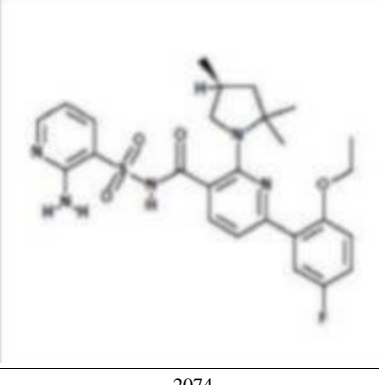
2071



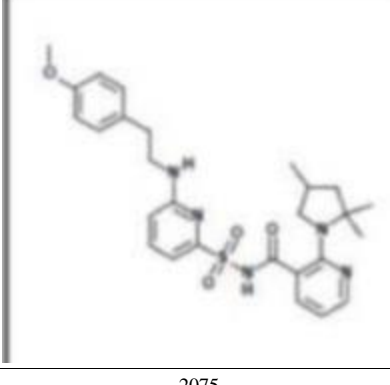
2072



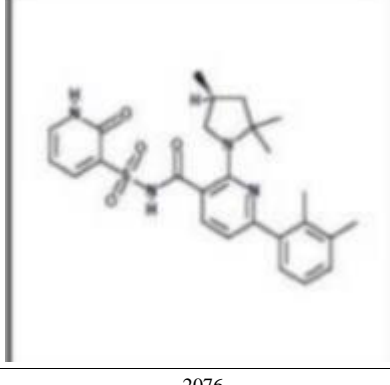
2073



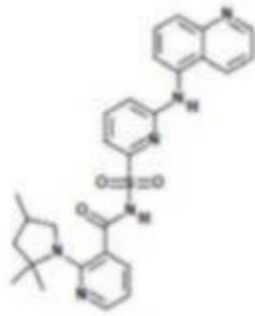
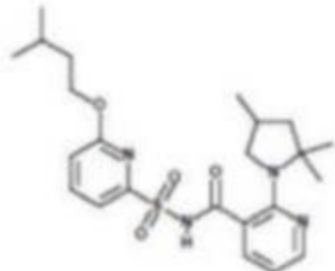
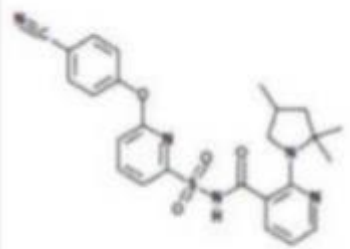
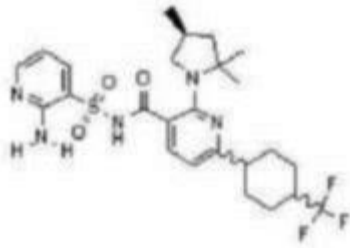
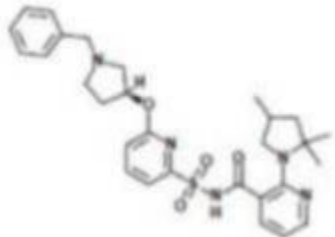
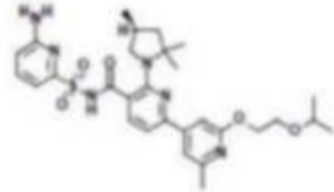
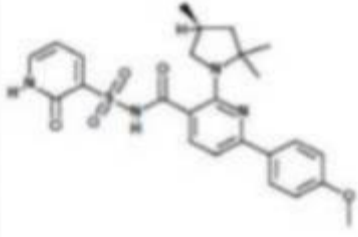
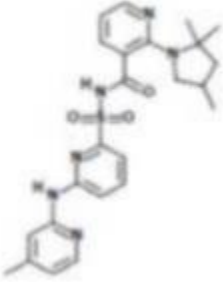
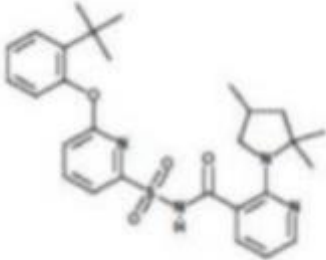
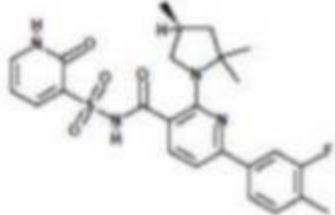
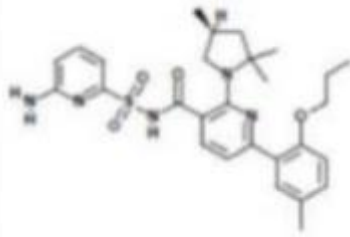
2074

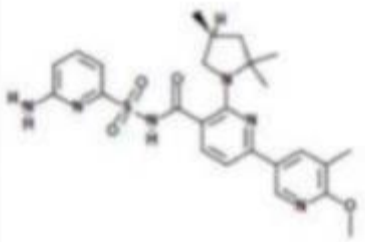
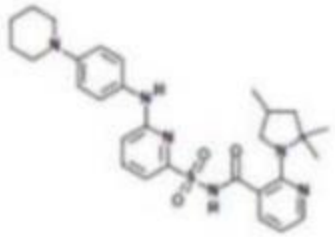
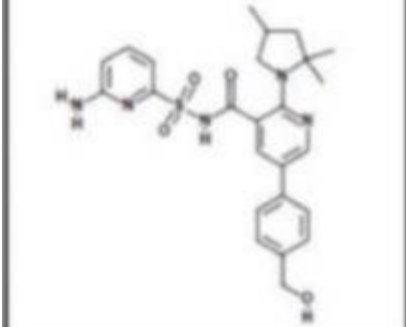
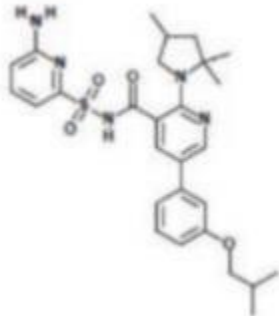
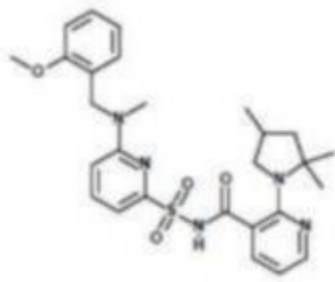
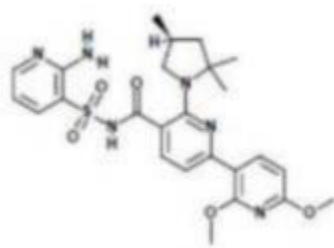
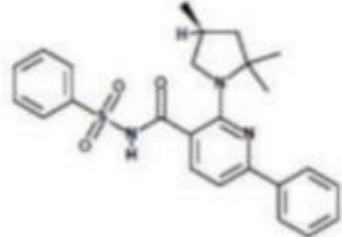
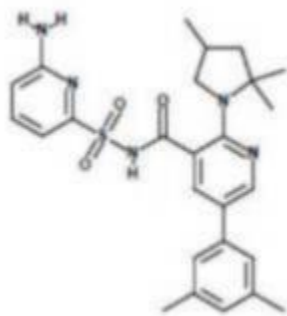
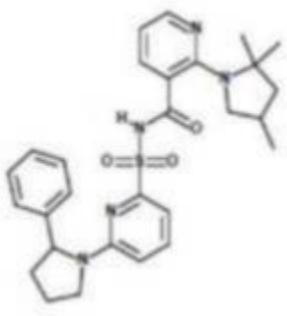
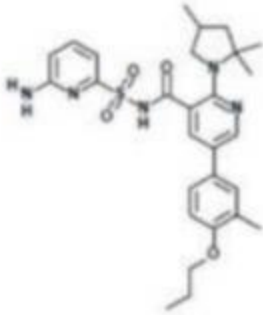
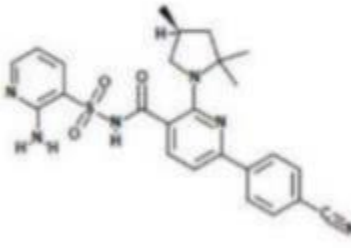
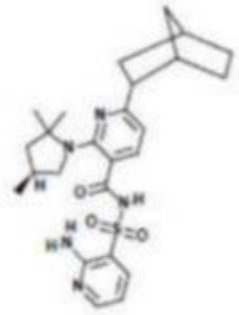


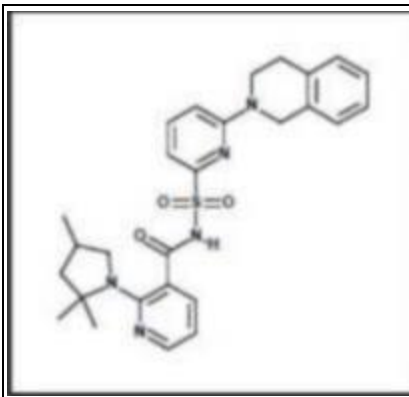
2075



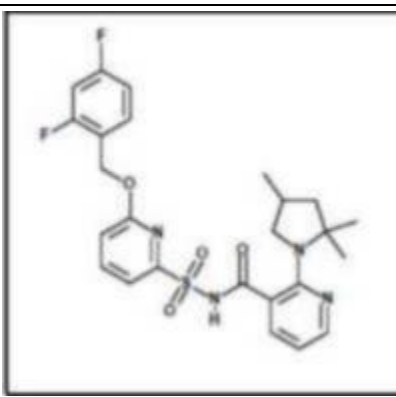
2076

		
2077	2078	2079
		
2080		2082
<p style="text-align: center;">2080</p> 		<p style="text-align: center;">2082</p> 
2083	2084	2085
		
2086	2087	2088

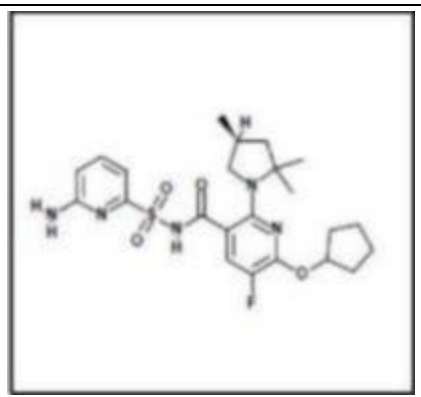
		
2089	2090	2091
		
2092	2093	2094
		
2095	2096	2097
		
2098	2099	2100



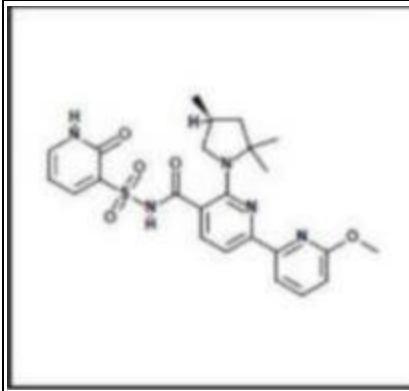
2101



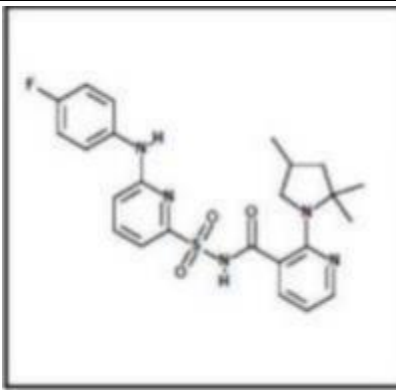
2102



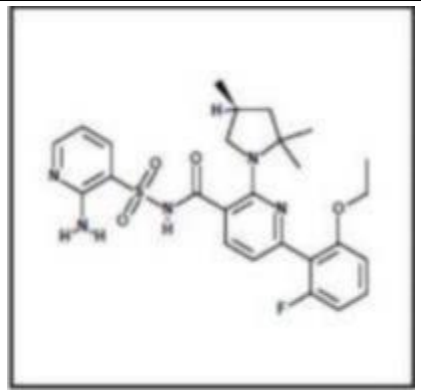
2103



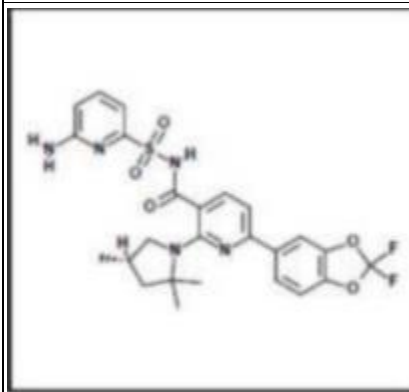
2104



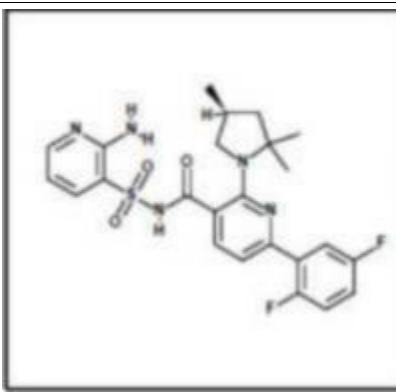
2105



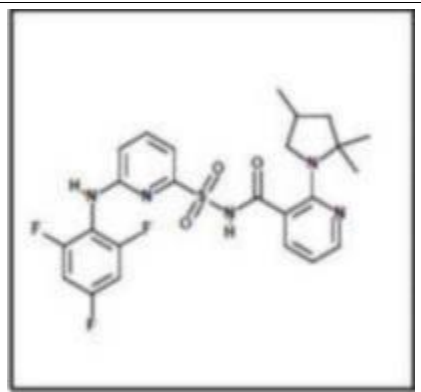
2106



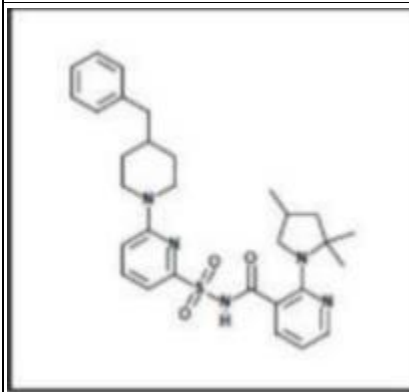
2107



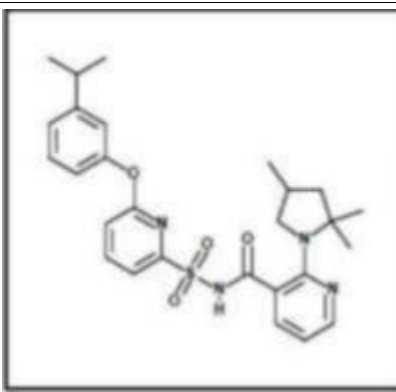
2108



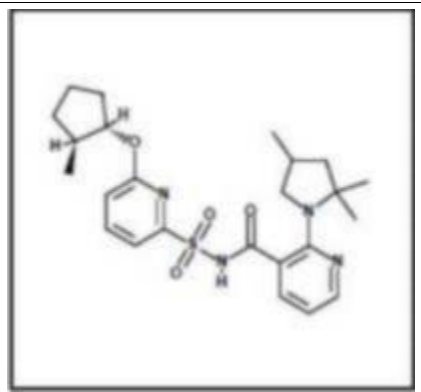
2109



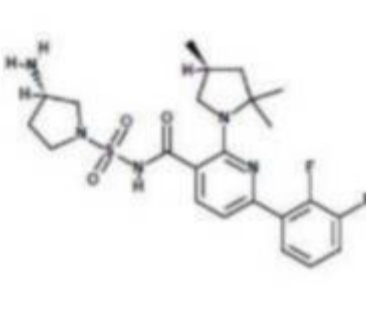
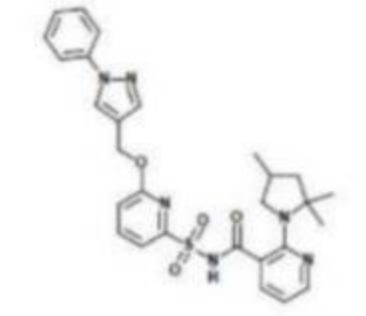
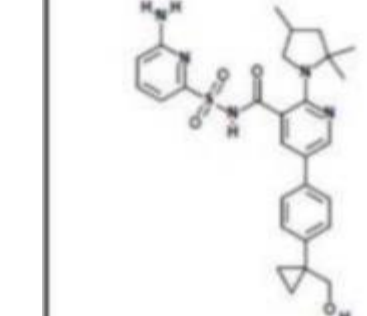

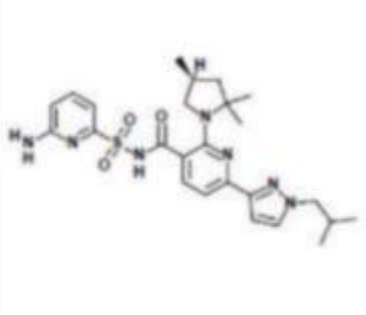
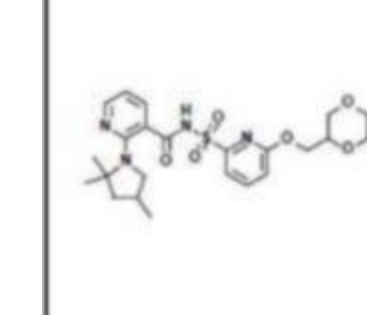
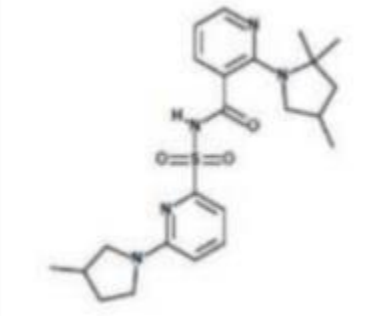
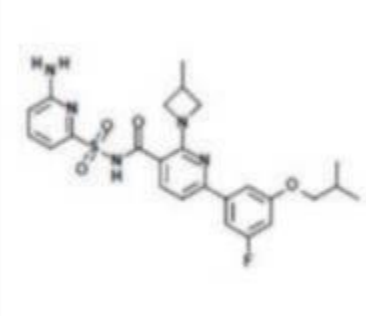
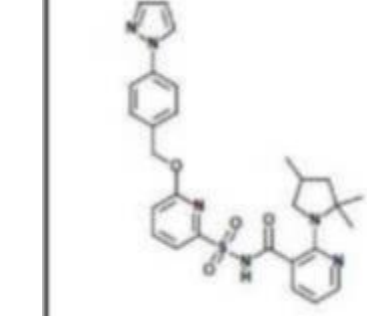
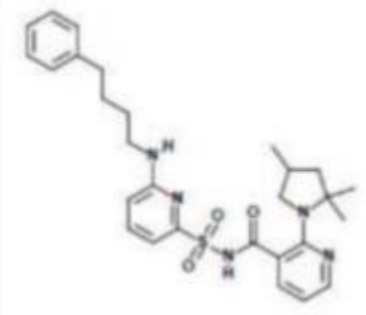
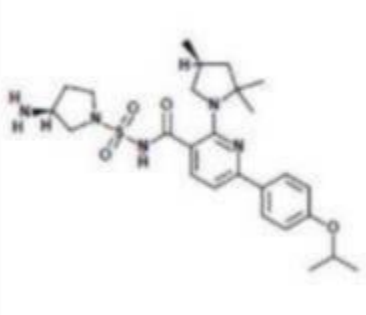

2110

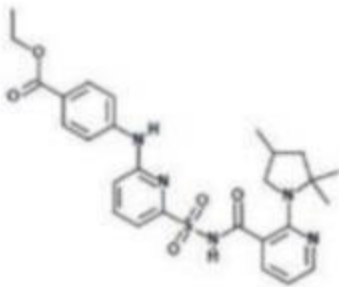
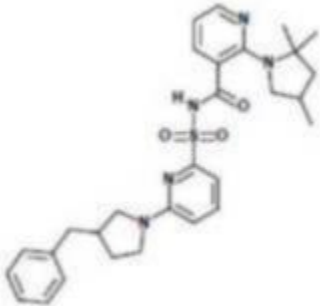
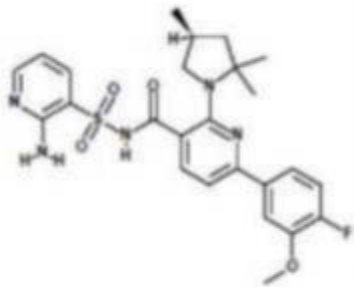
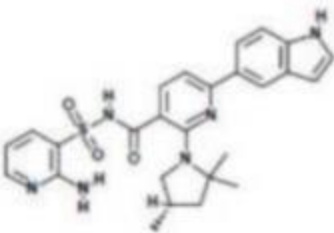
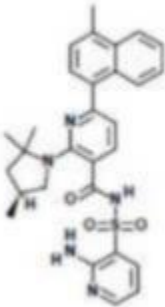
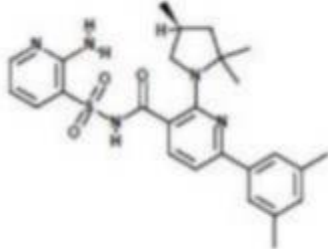
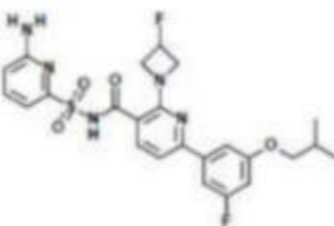
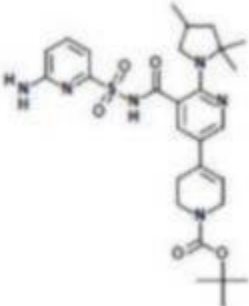
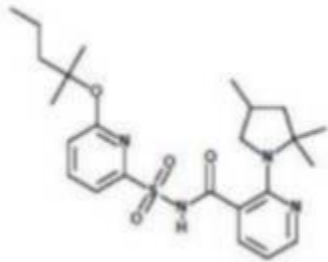
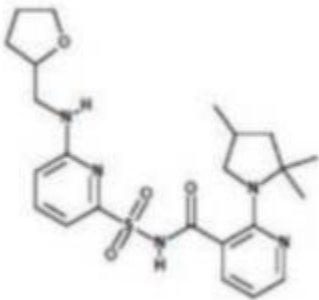
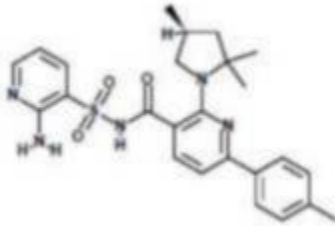
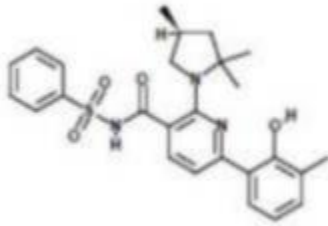


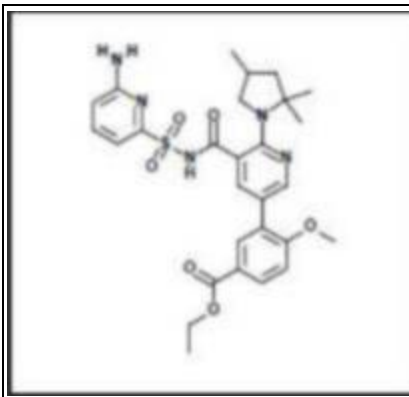
2111



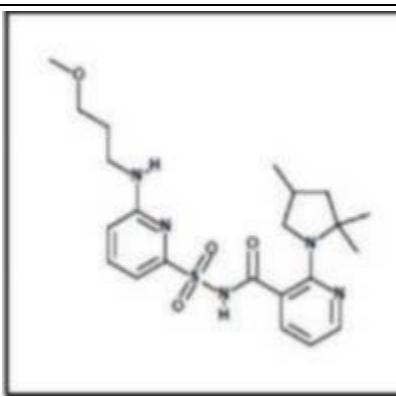
2112

		
	2114	2115
		
2116	2117	2118
		
2119	2120	
		
2122	2123	2124

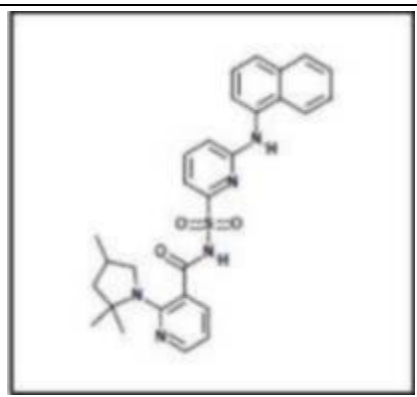
		
2125	2126	2127
		
2128	2129	2130
		
2131	2132	2133
		
2134	2135	2136



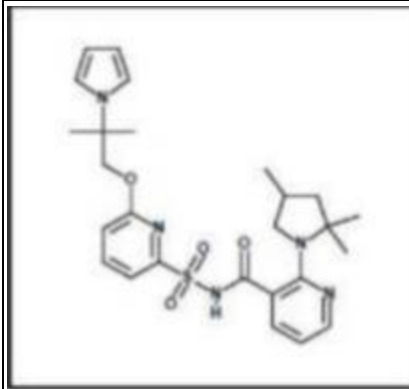
2137



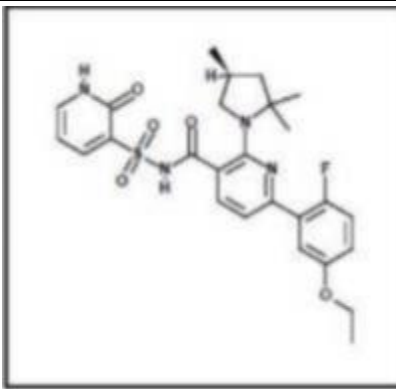
2138



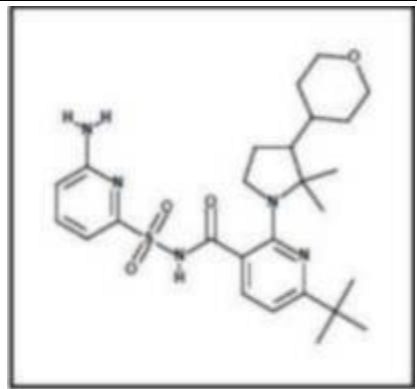
2139



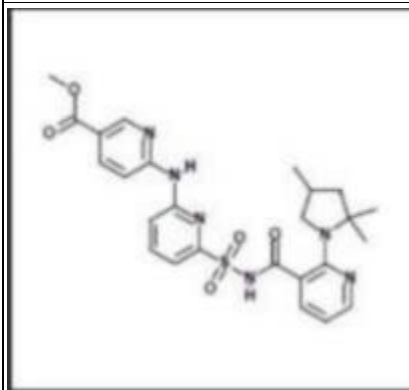
2140



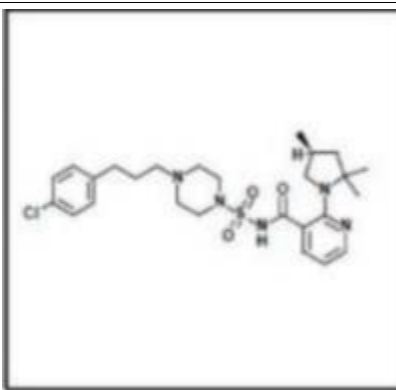
2141



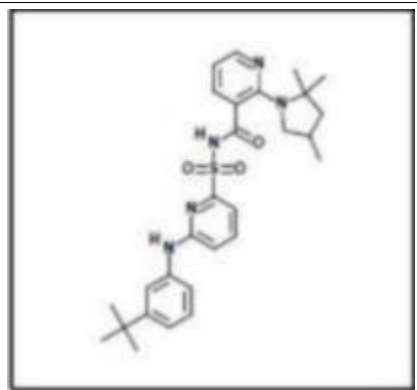
2142



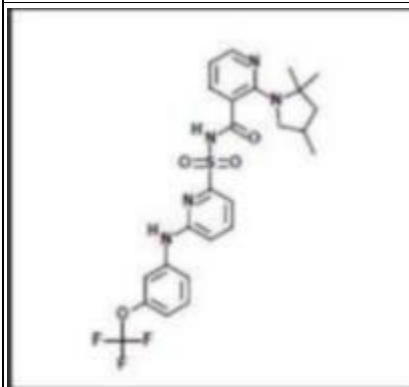
2143



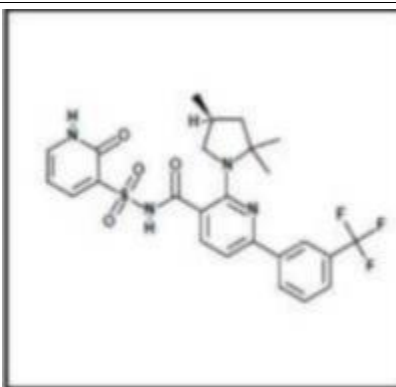
2144



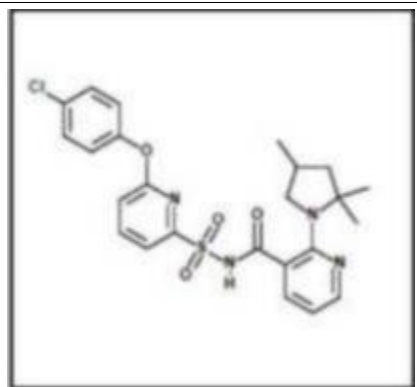
2145



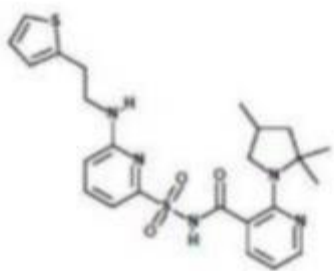
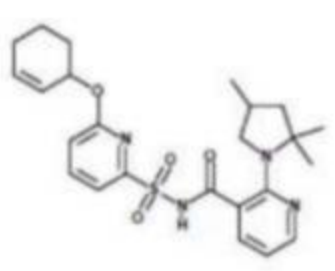
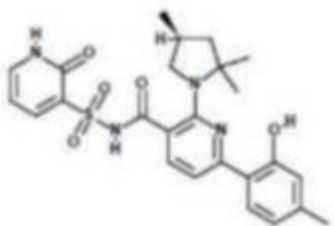
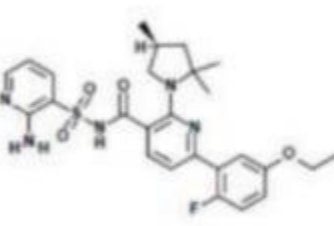
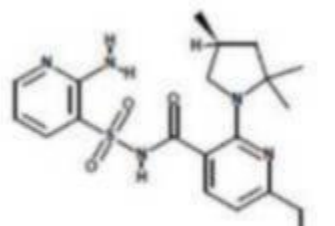
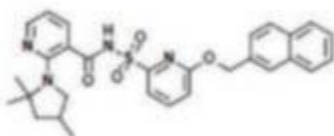
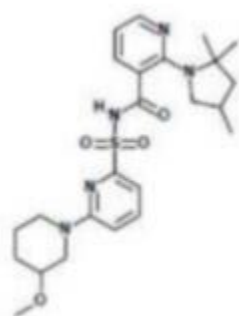
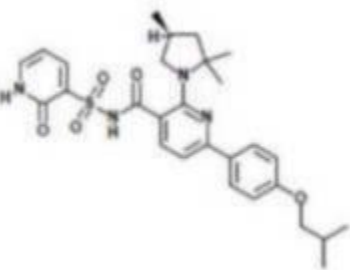
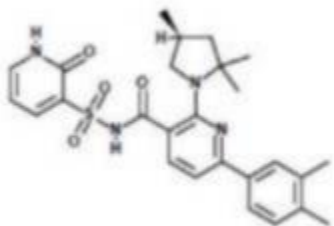
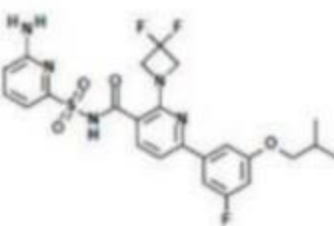
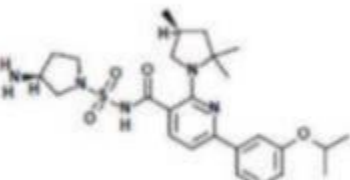
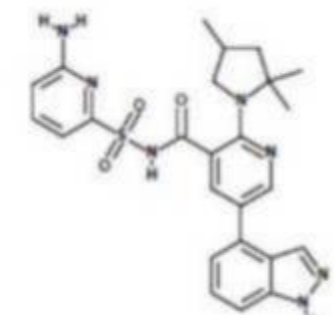
2146

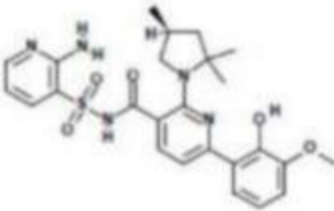
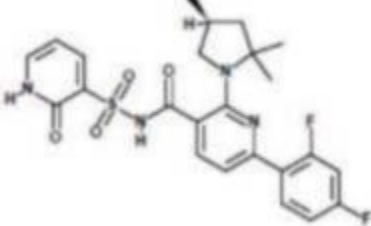
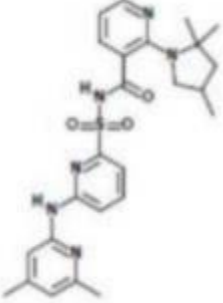
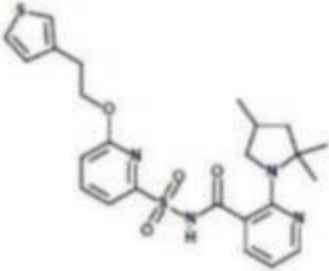
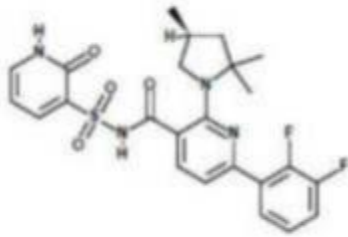
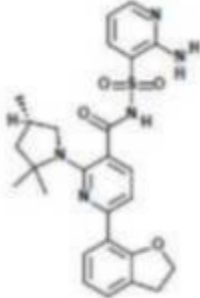
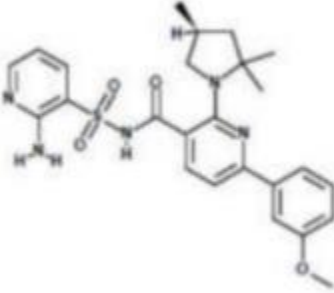
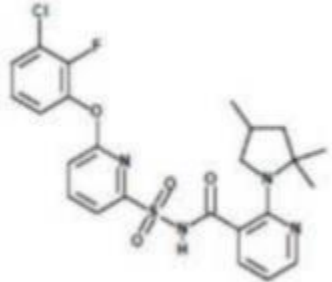
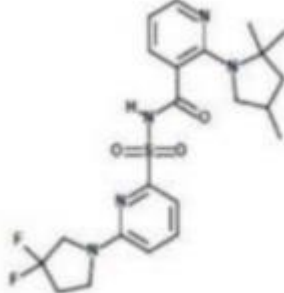
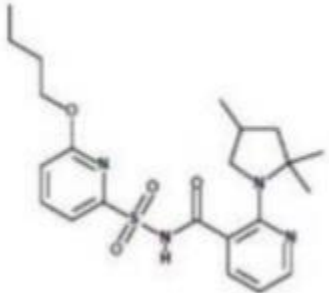
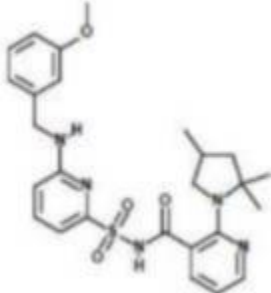
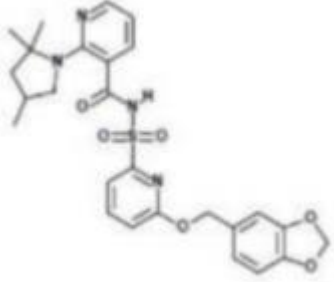


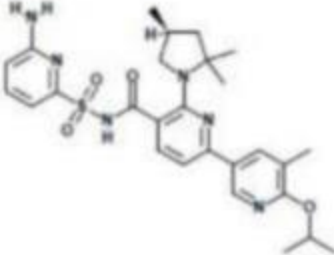
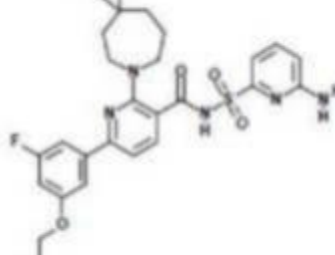
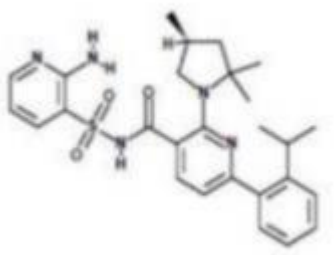
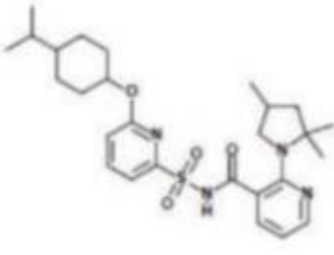
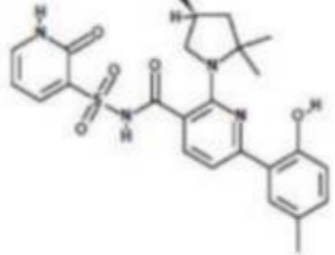
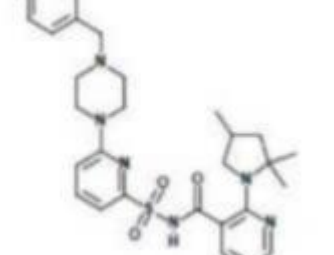
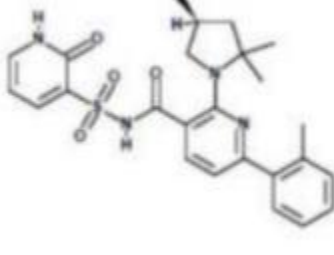
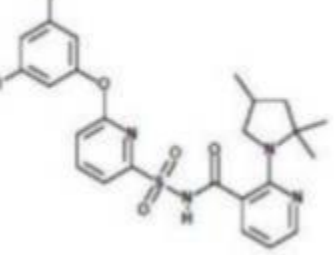
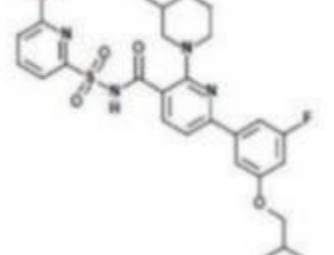
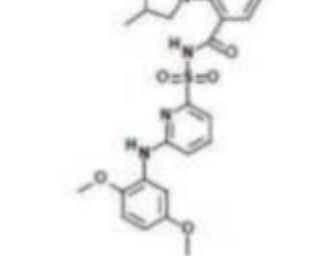
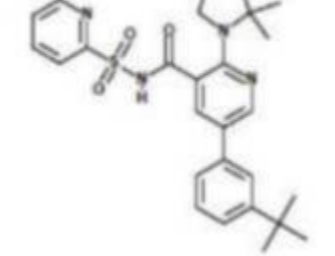
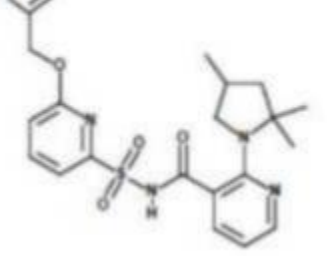
2147

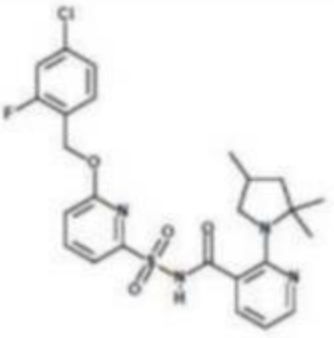
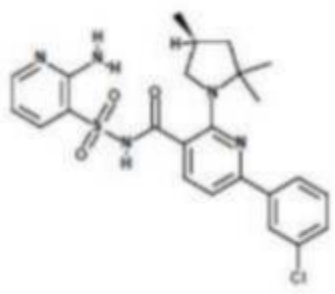
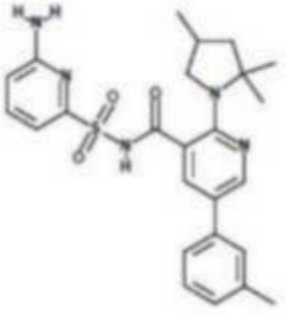
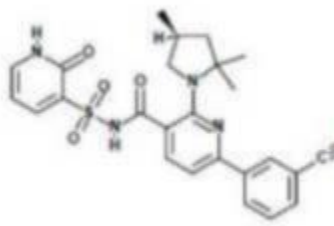
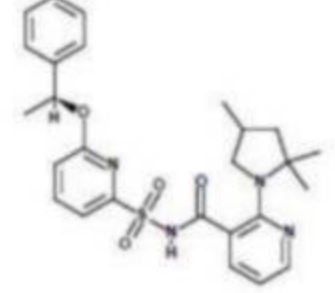
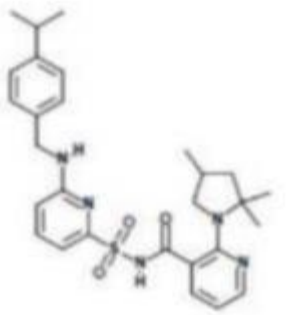
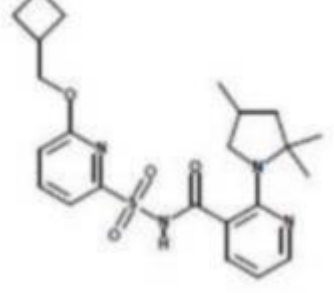
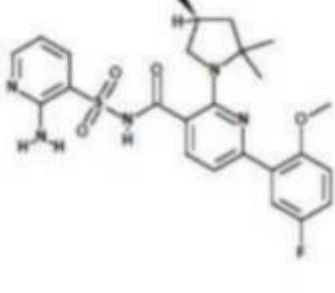
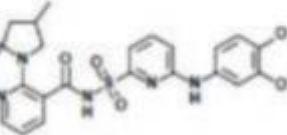
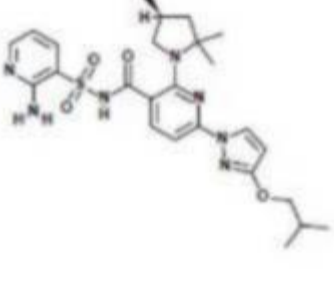
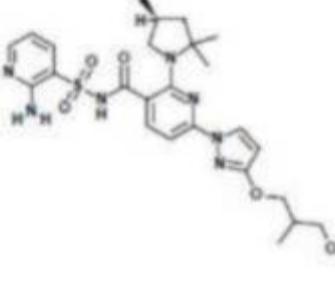
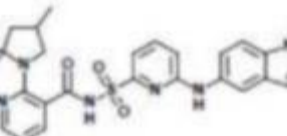


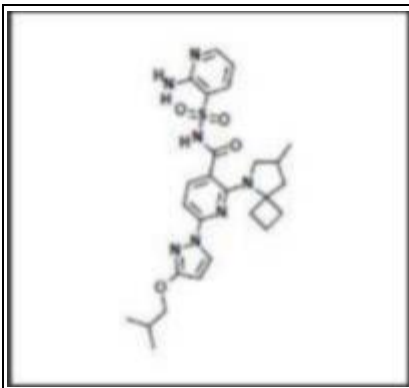
2148

		
2149	2150	2151
		
2152	2153	2154
		
2155	2156	2157
		
2158	2159	2160

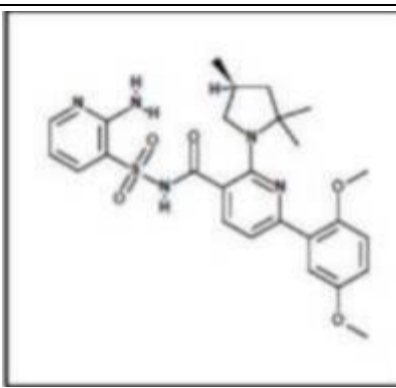
		
2161	2162	2163
		
2164	2165	2166
		
2167	2168	2169
		
2170	2171	2172

		
2173	2174	2175
		
2176	2177	2178
		
2179	2180	2181
		
2182	2183	2184

		
2185	2186	2187
		
2188	2189	2190
		
2191	2192	2193
		
2194	2195	



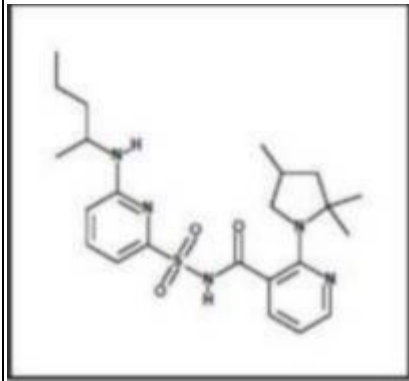
2197



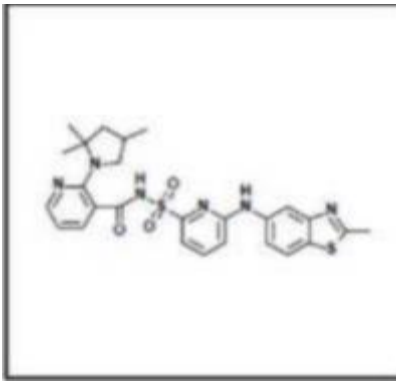
2198



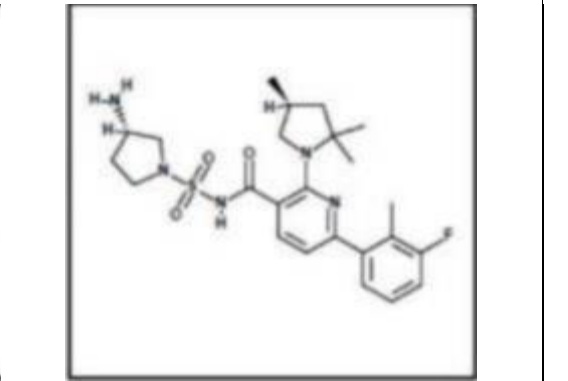
2199



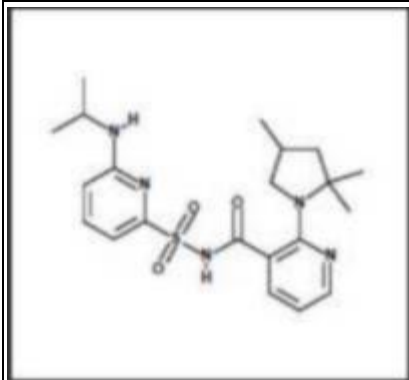
2200



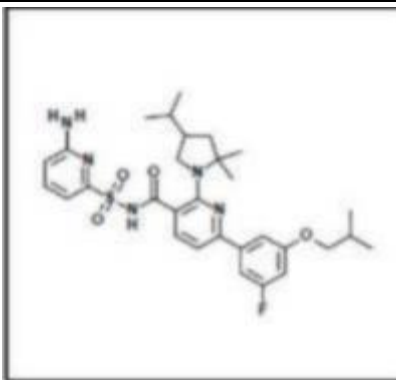
2201



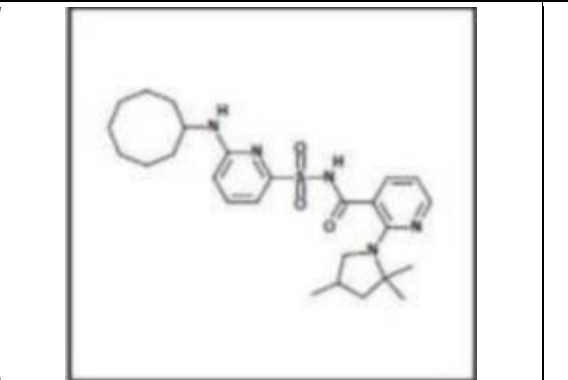
2202



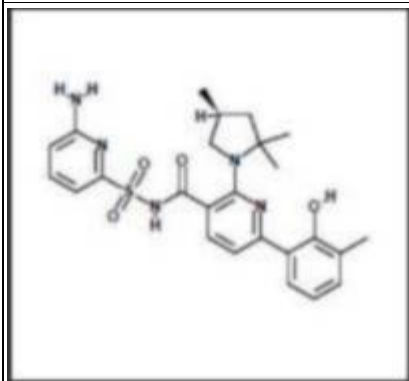
2203



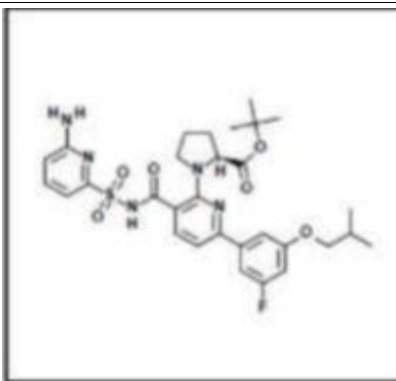
2204



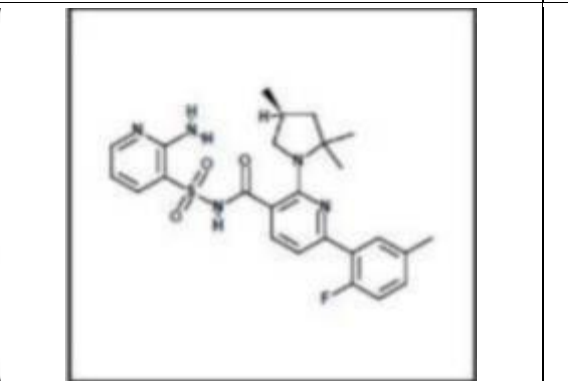
2205



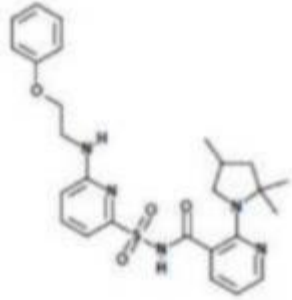
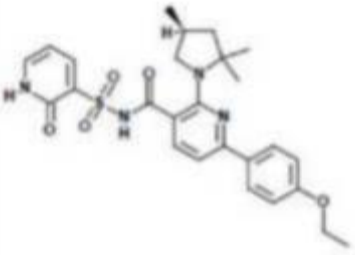
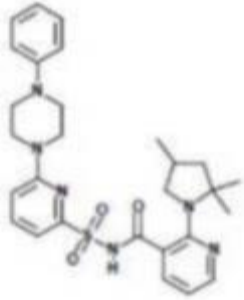
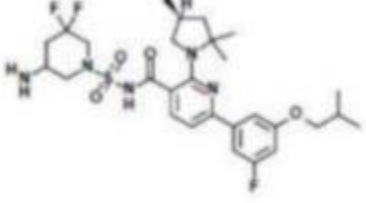
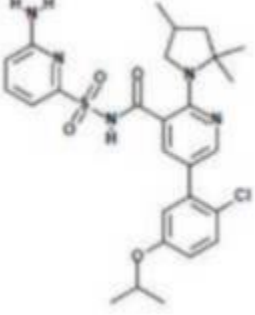
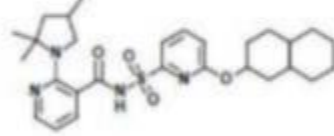
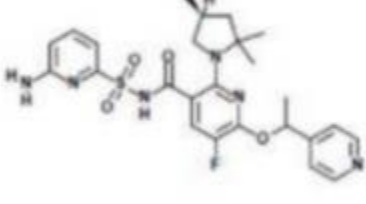
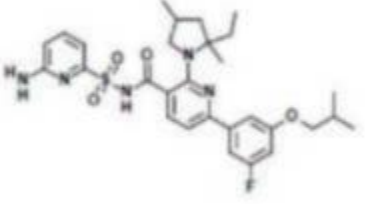
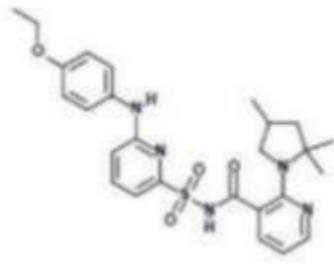
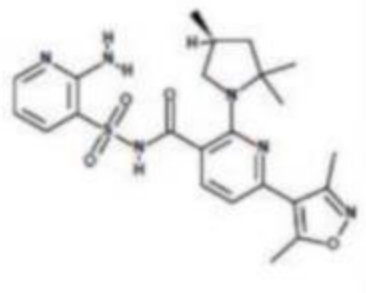
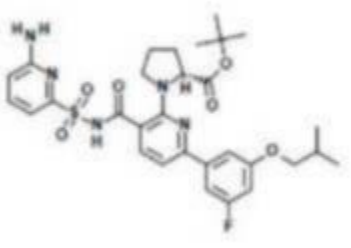
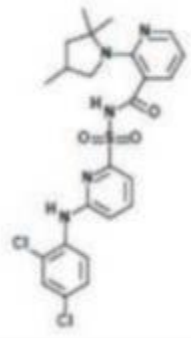
2206

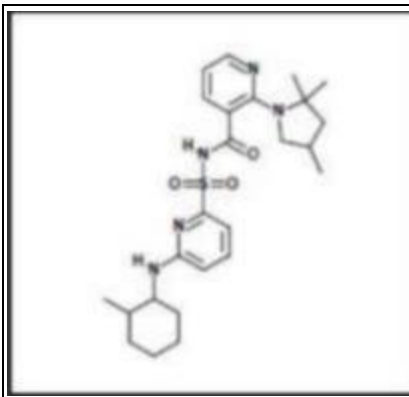


2207

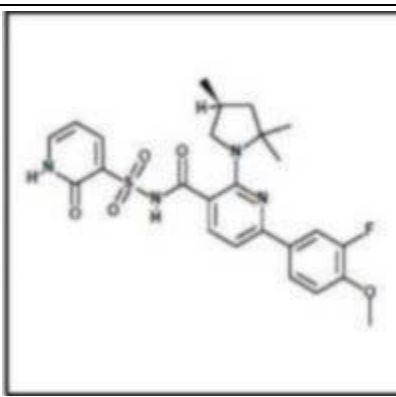


2208

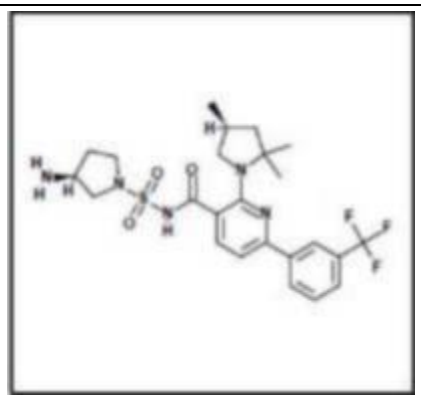
		
2209	2210	2211
		
2212	2213	2214
		
2215	2216	2217
		
2218	2219	2220



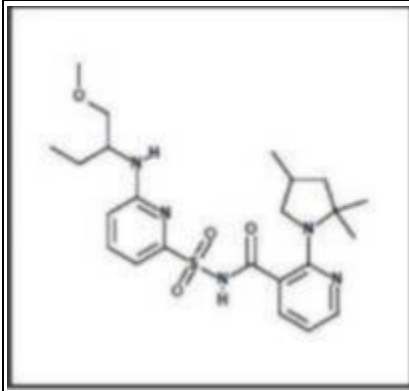
2221



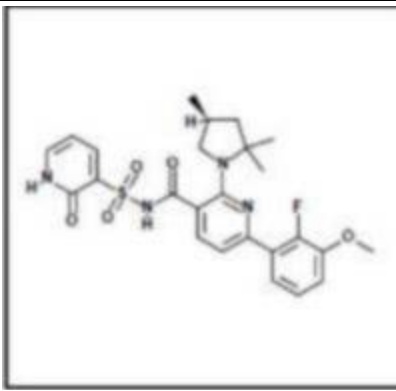
2222



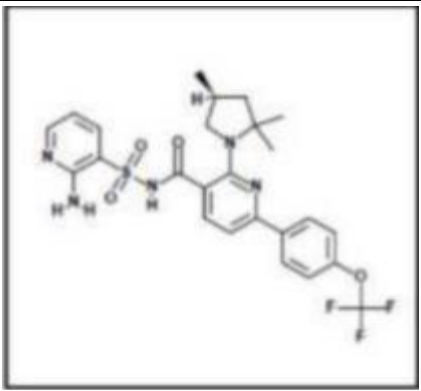
2223



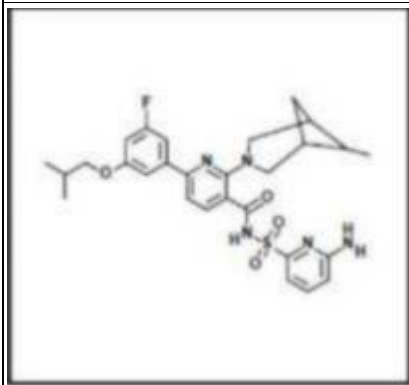
2224



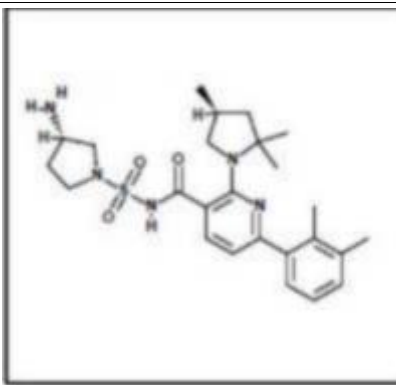
2225



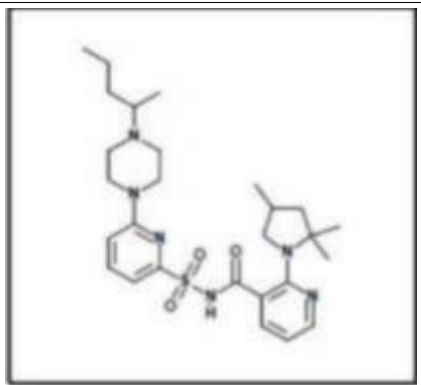
2226



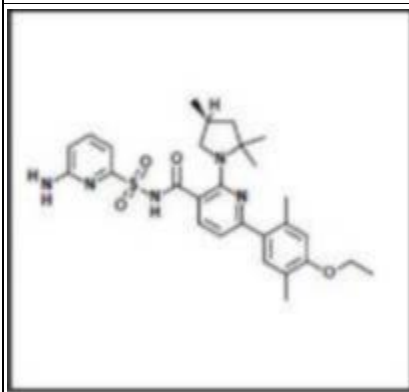
2227



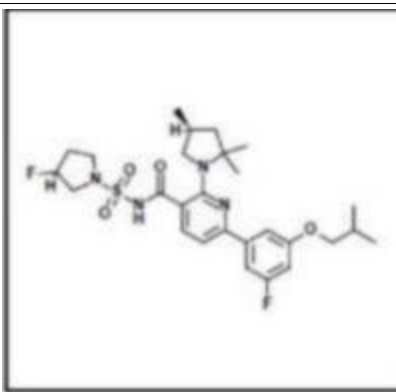
2228



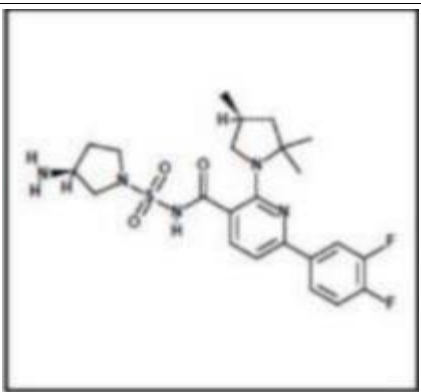
2229



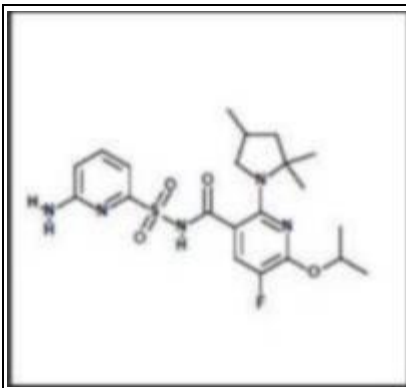
2230



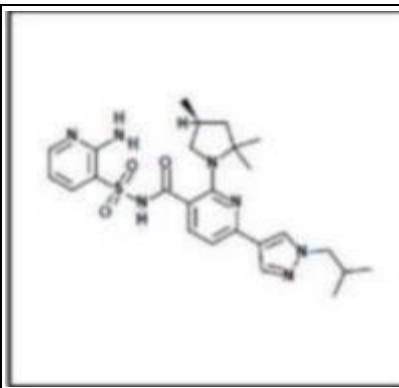
2231



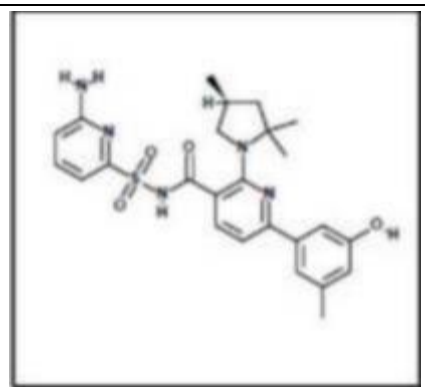
2232



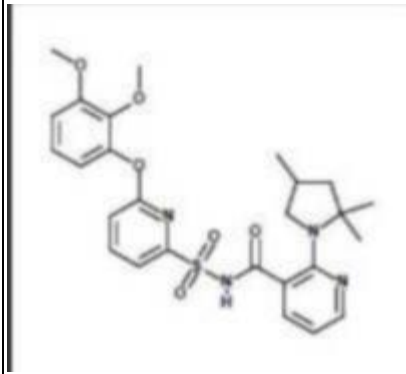
2233



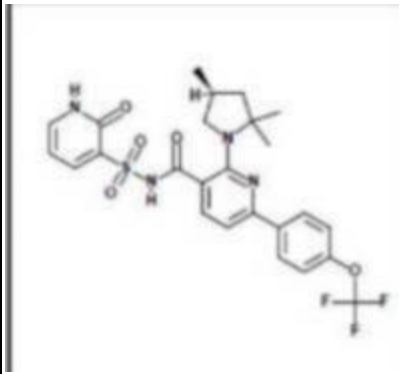
2234



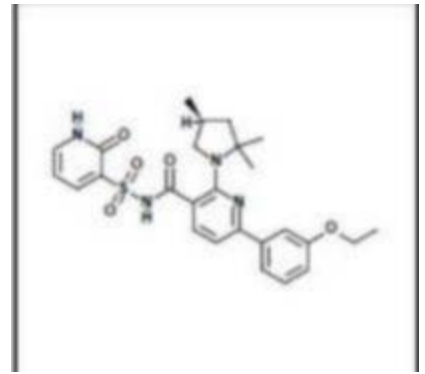
2235



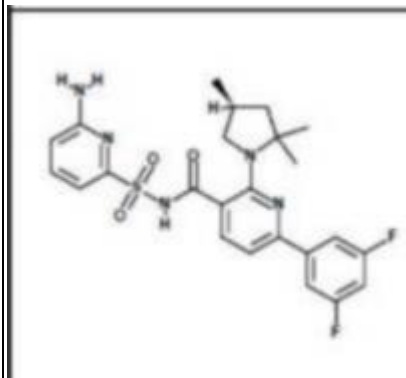
2236



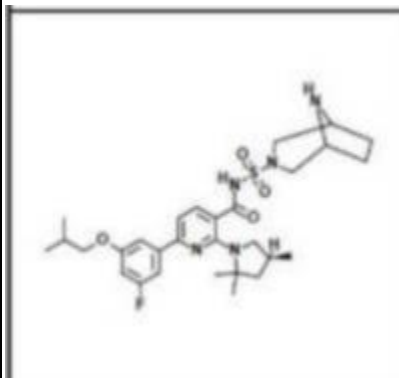
2237



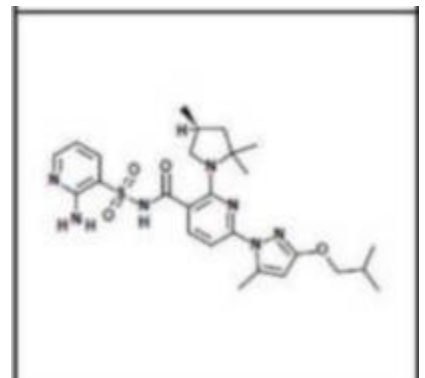
2238



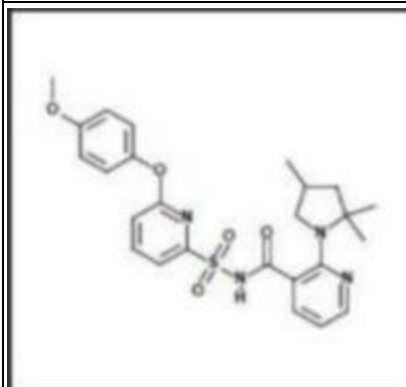
2239



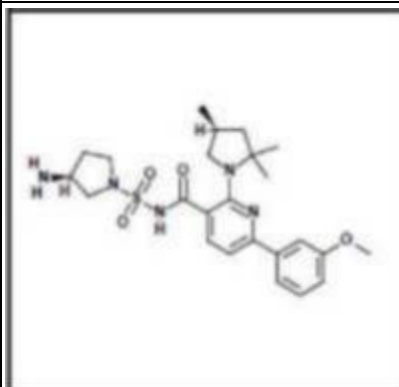
2240



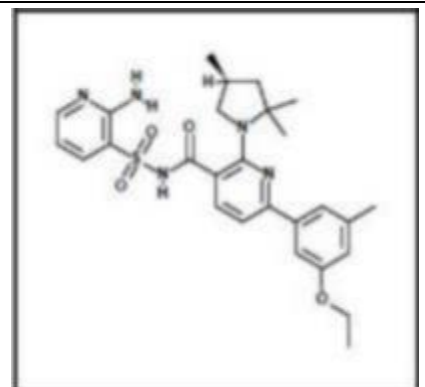
2241



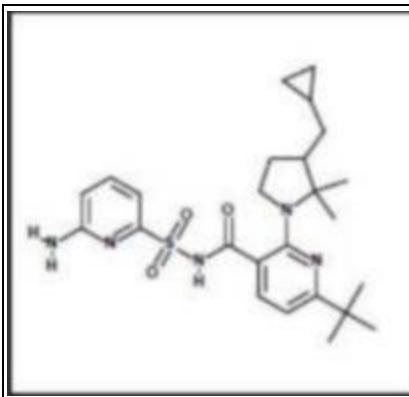
2242



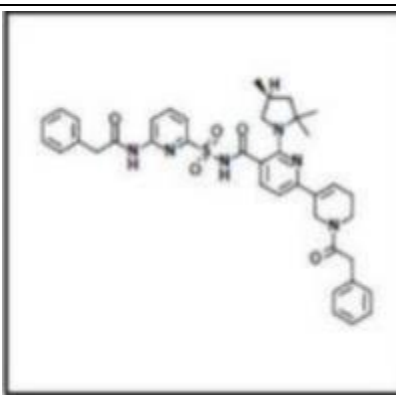
2243



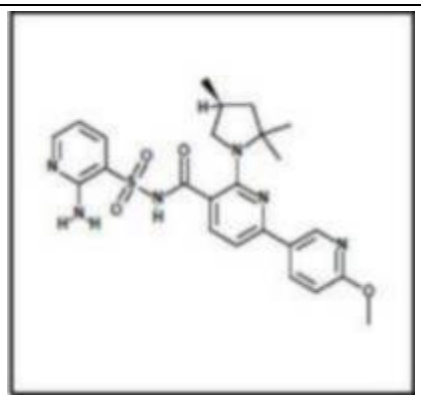
2244



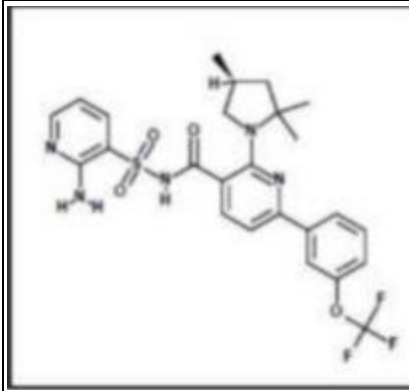
2245



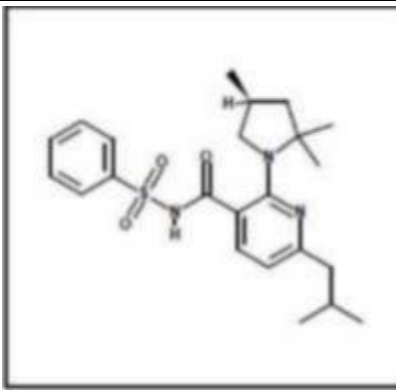
2246



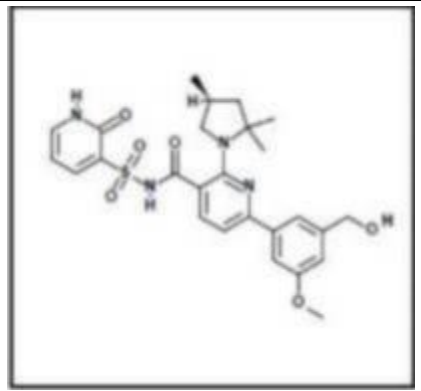
2247



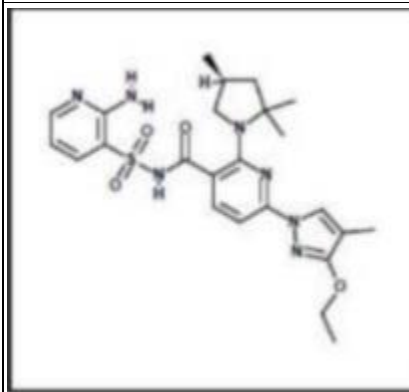
2248



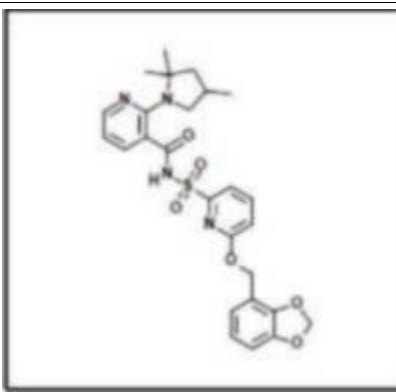
2249



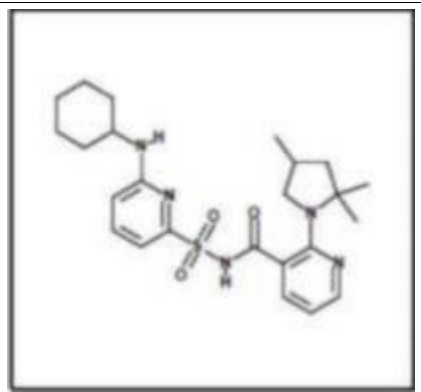
2250



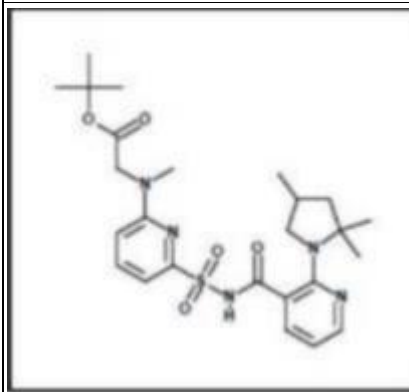
2251



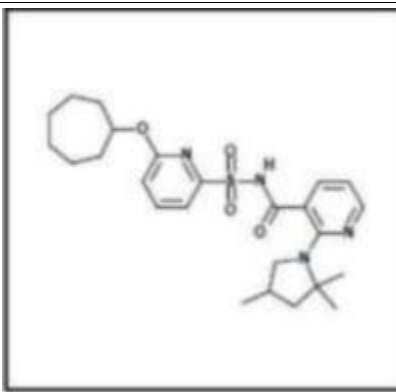
2252



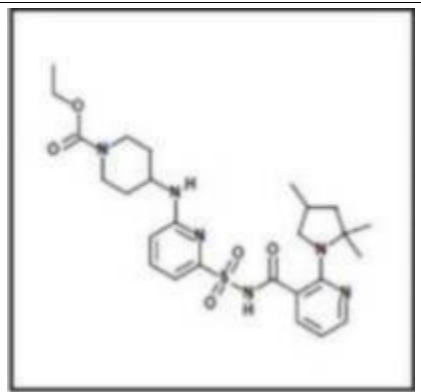
2253



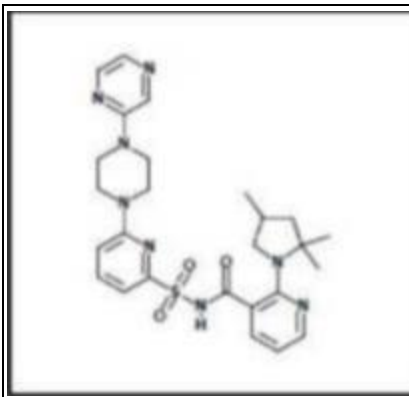
2254



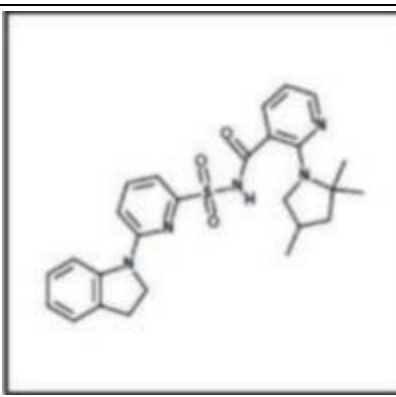
2255



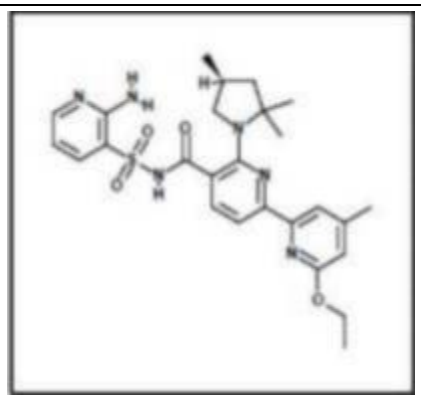
2256



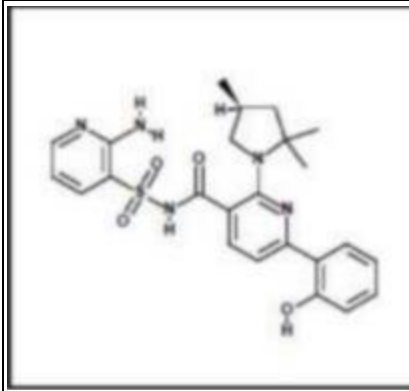
2257



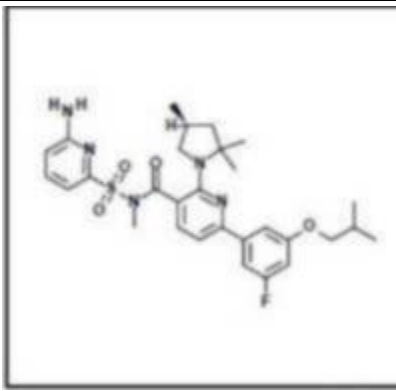
2258



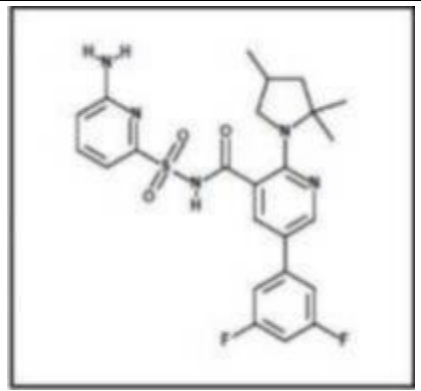
2259



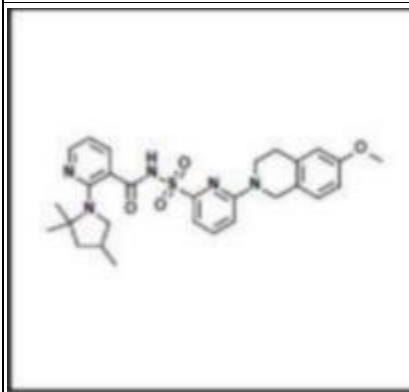
2260



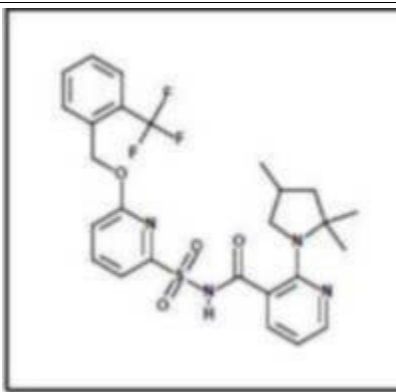
2261



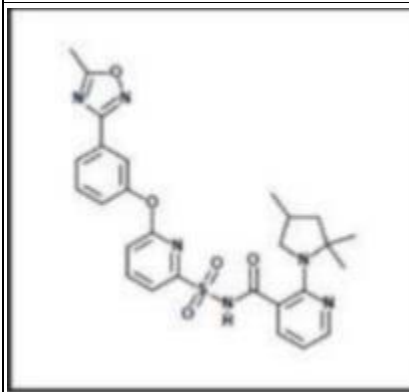
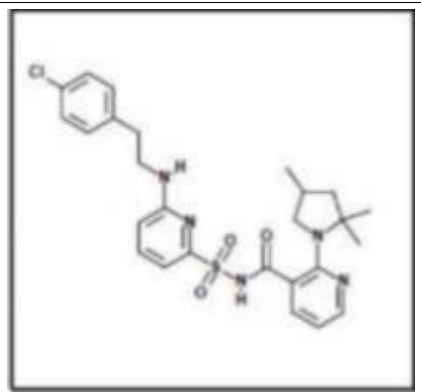
2262



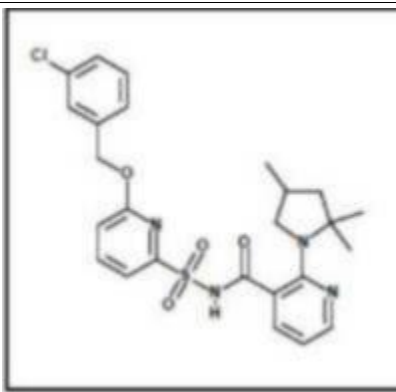
2263



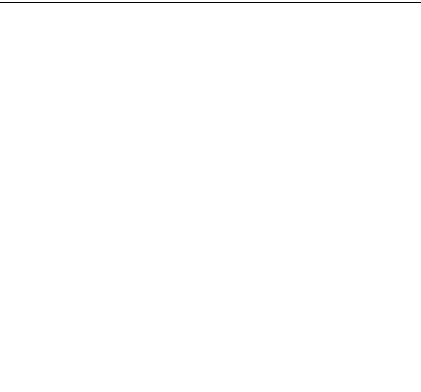
2264



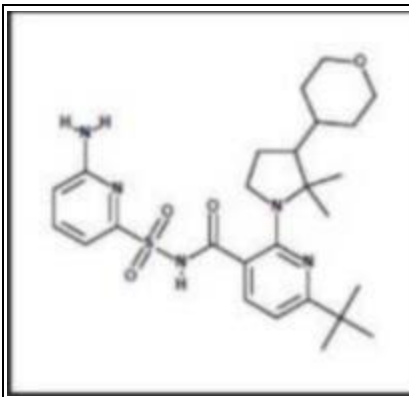
2266



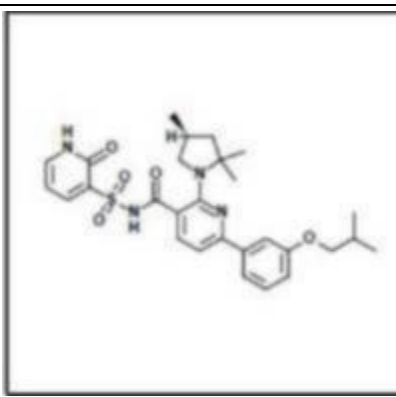
2267



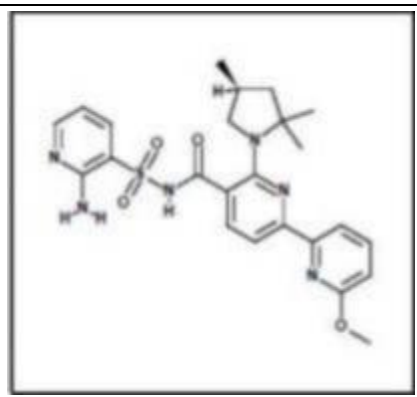
2268



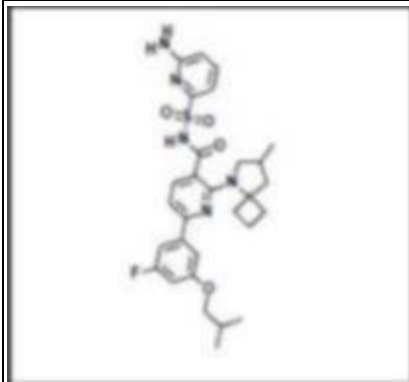
2260



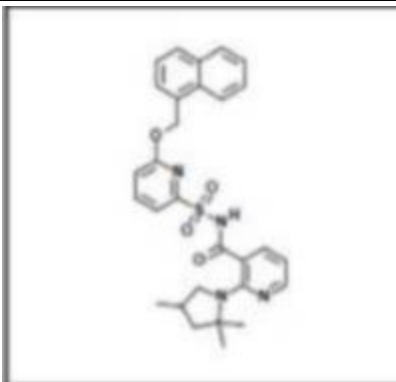
2270



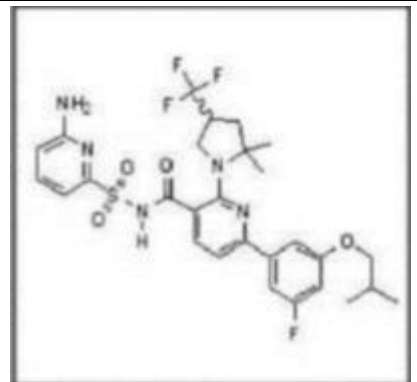
2271



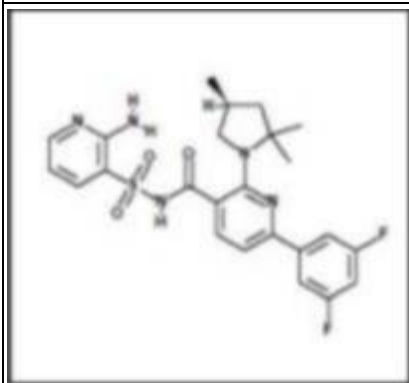
2273



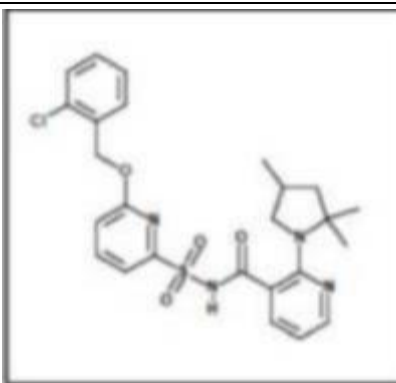
2273



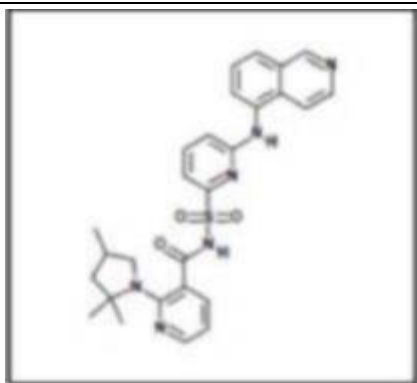
2274



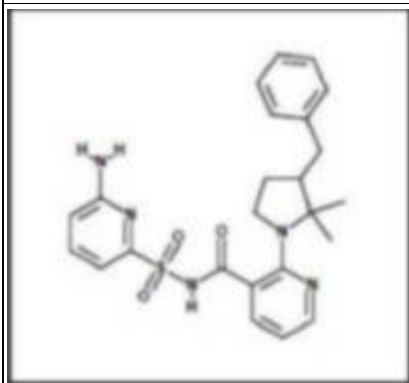
2275



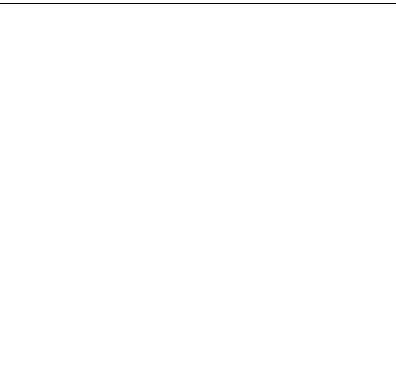
2275



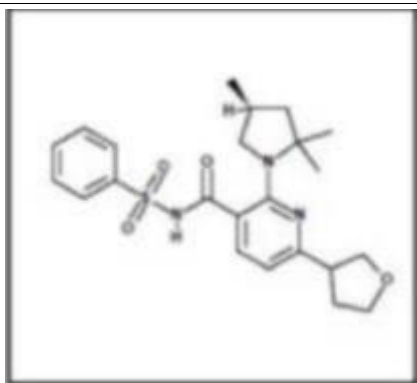
2277



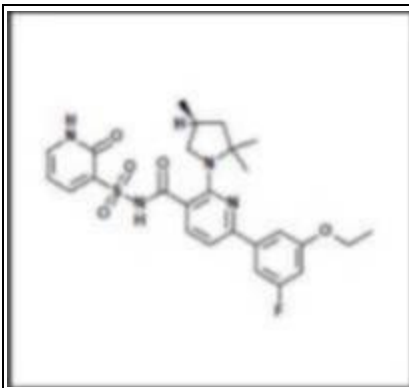
2278



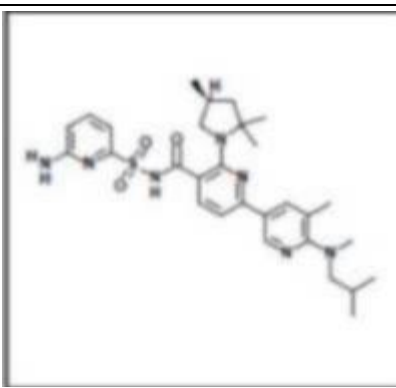
2279



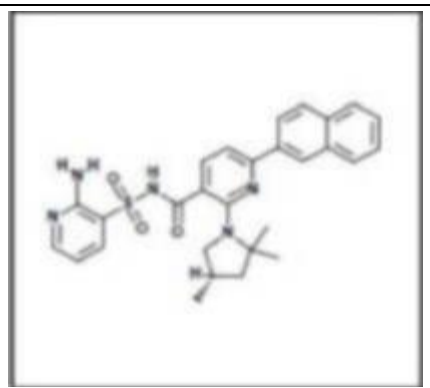
2280



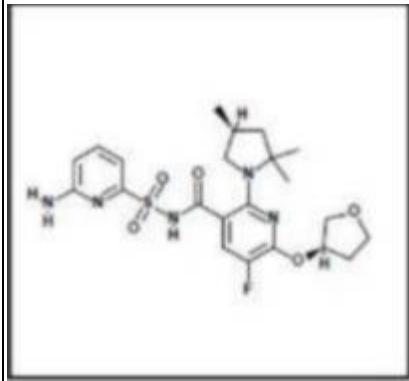
2281



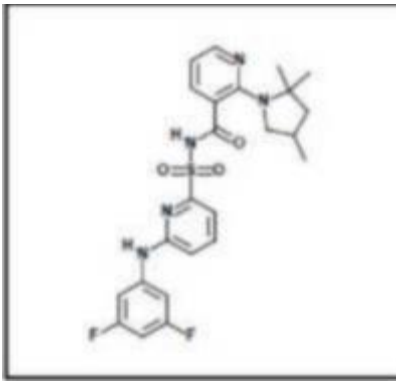
2282



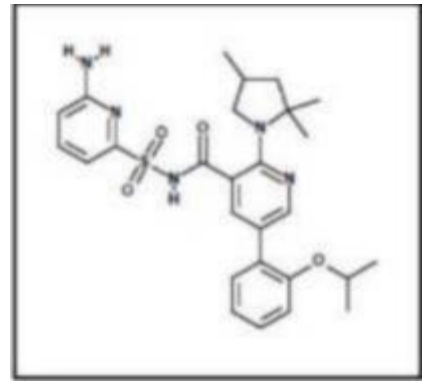
2283



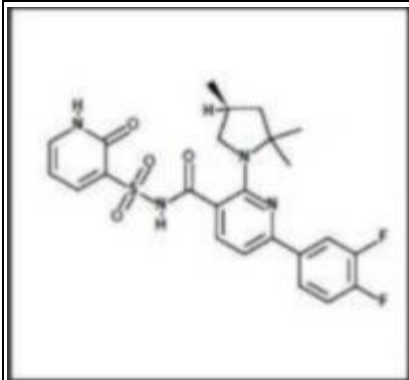
2284



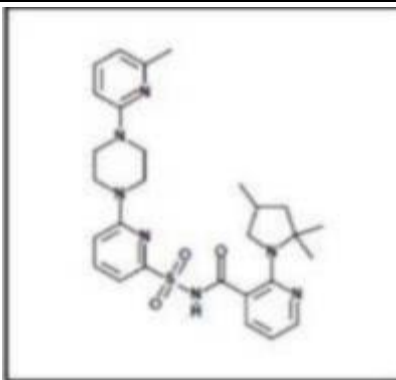
2285



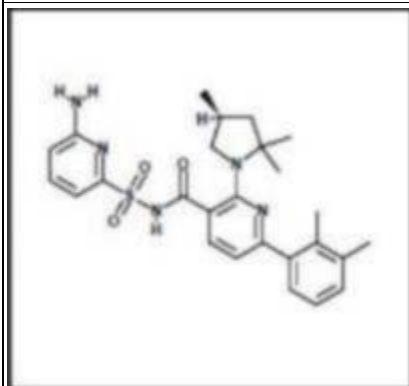
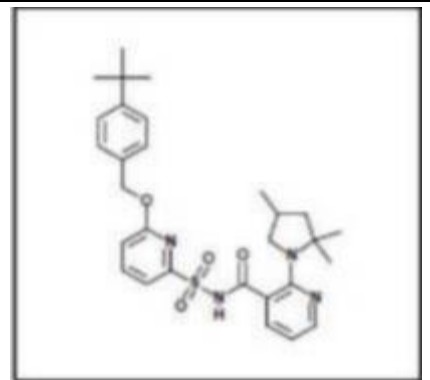
2286



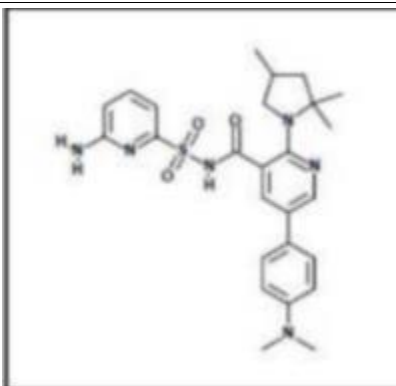
2287



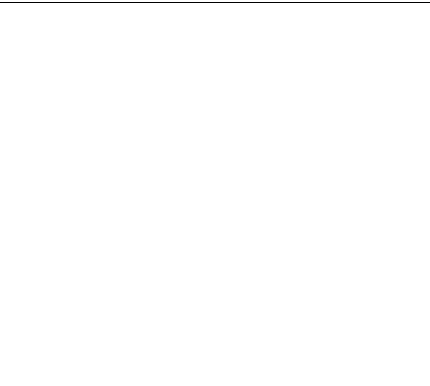
2288



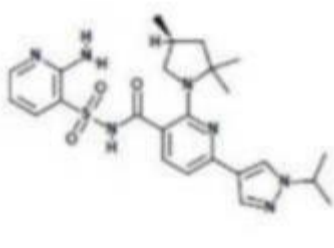
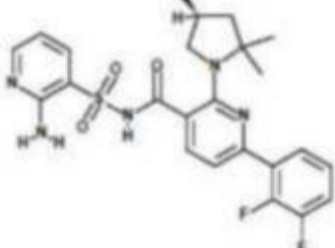
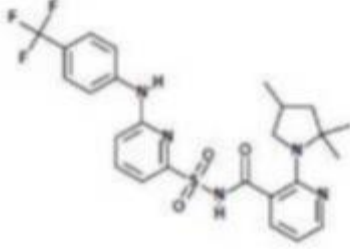
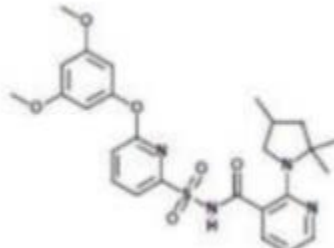
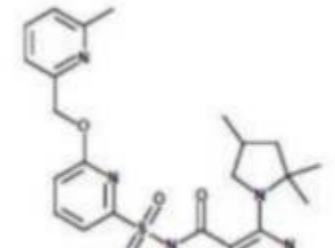
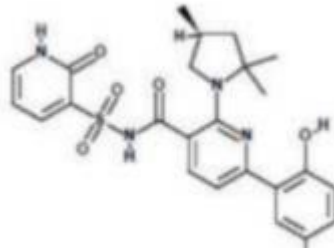
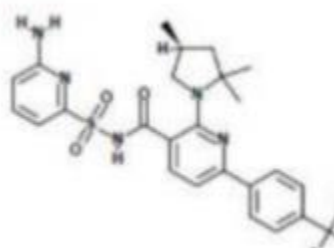
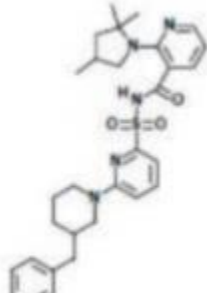
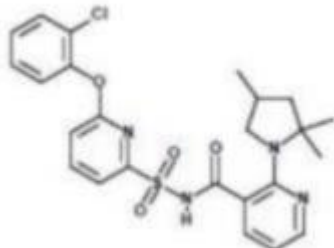
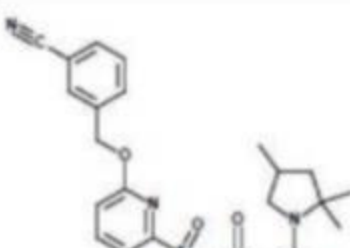
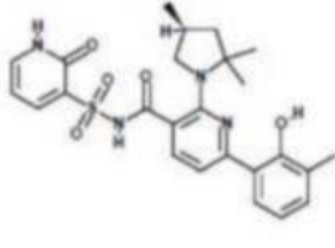
2290

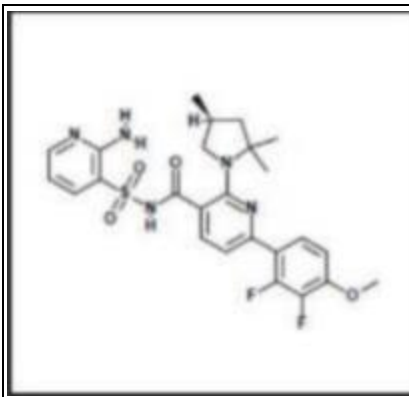


2291

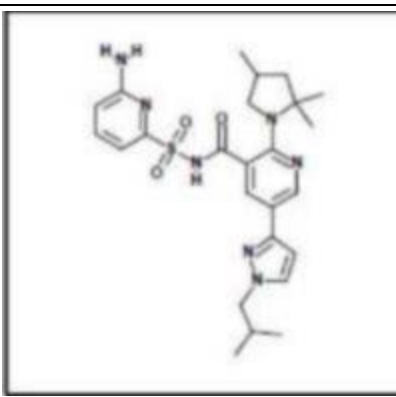


2292

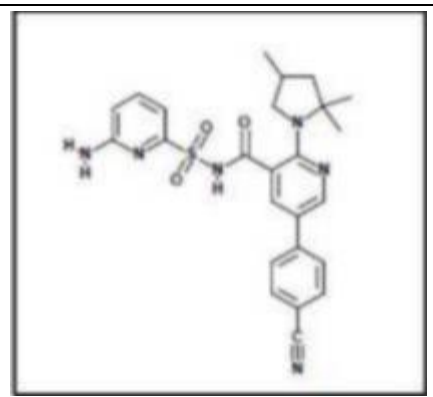
		
2293	2294	2295
		
2296	2297	2298
		
2299	2300	2301
		
2302	2303	2304



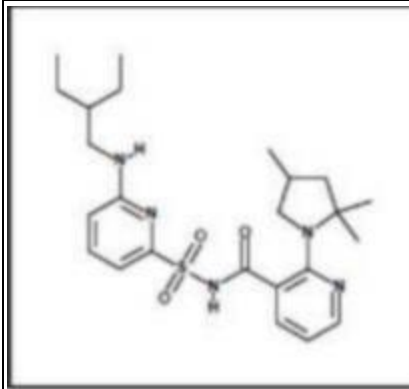
2305



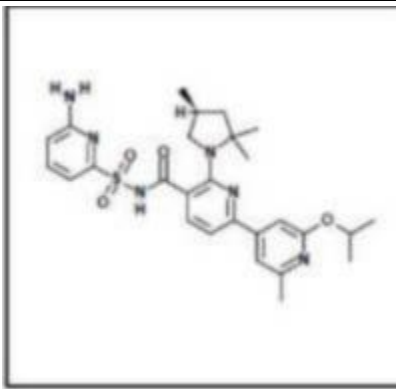
2306



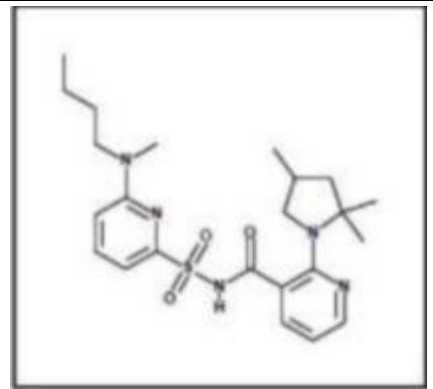
2307



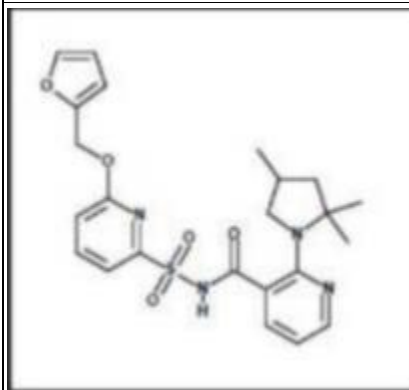
2308



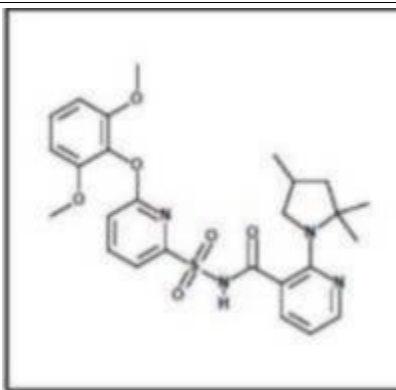
2309



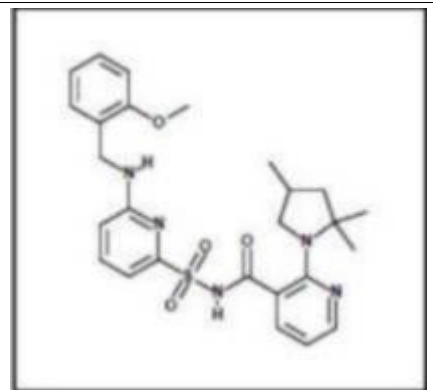
2310



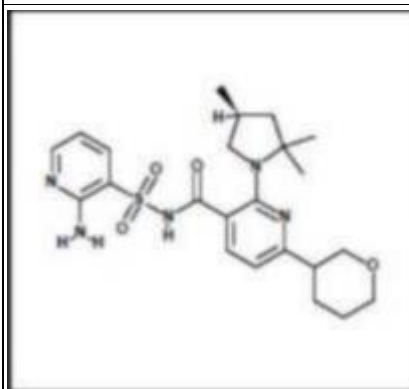
2311



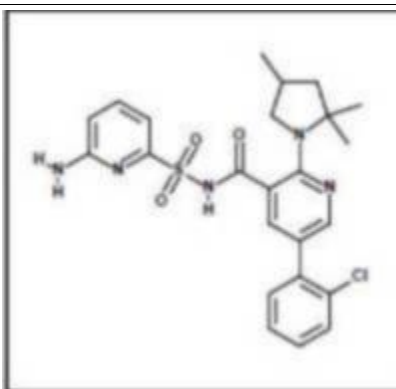
2312



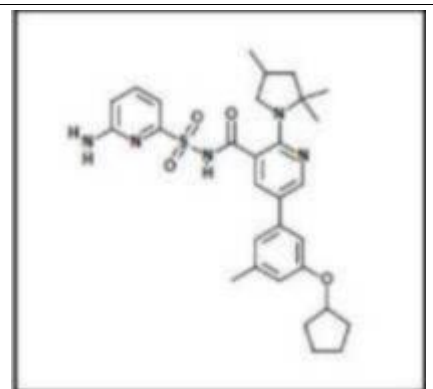
2313



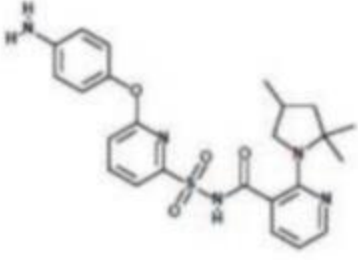
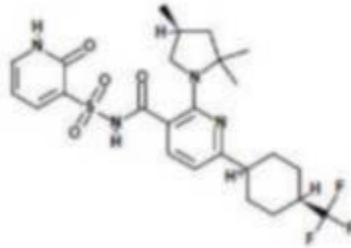
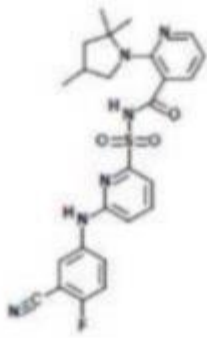
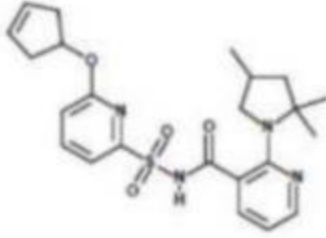
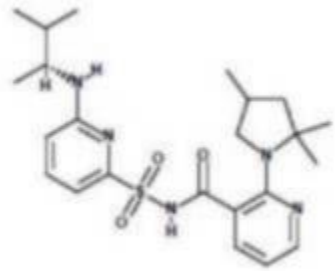
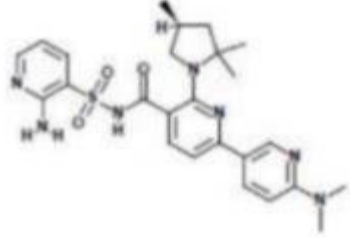
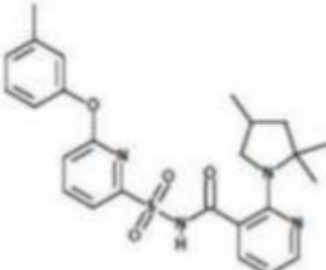
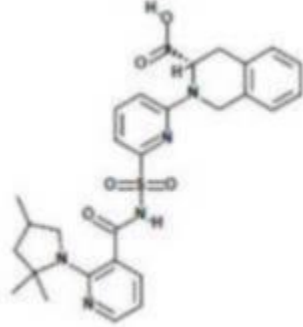
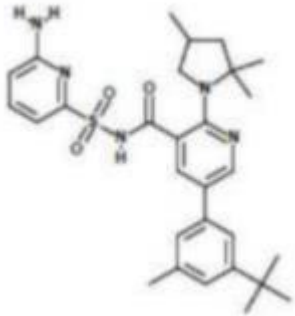
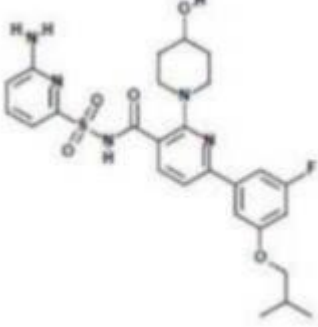
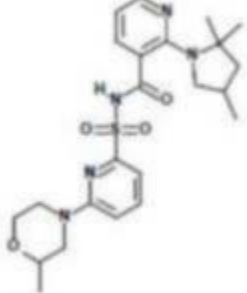
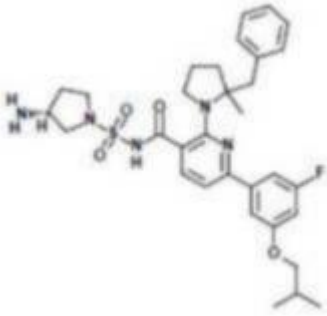
2314

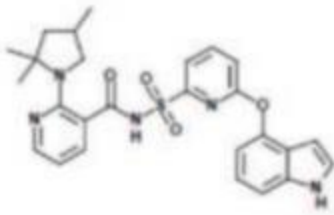
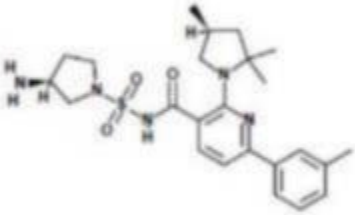
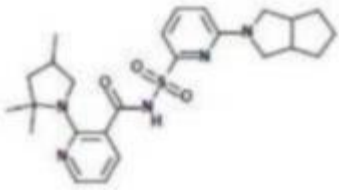
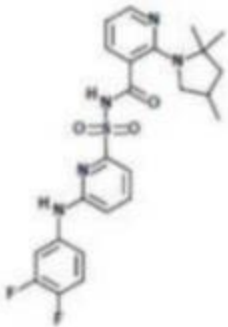
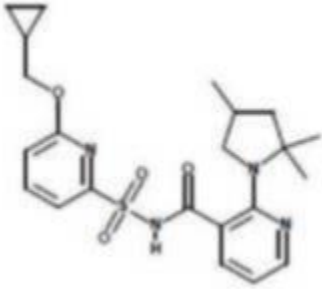
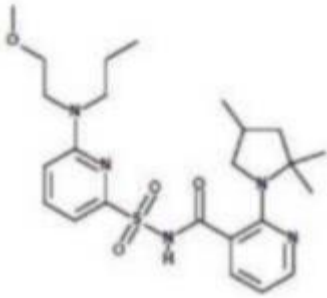
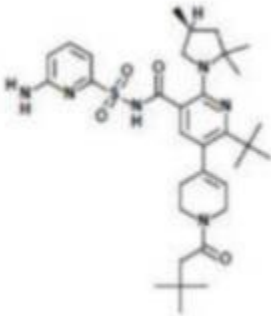
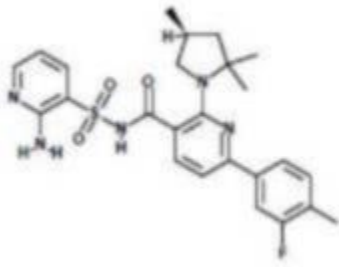
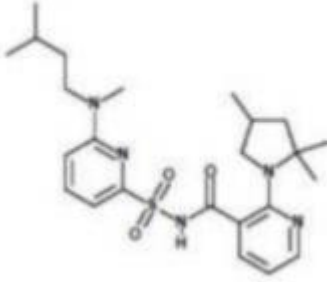
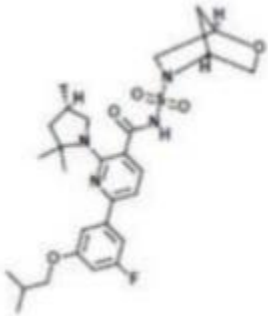
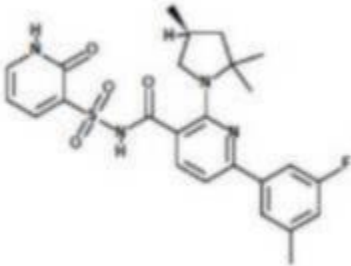
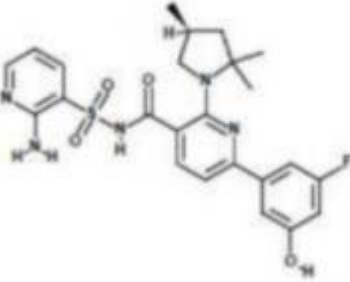


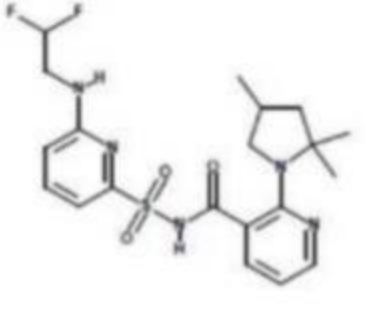
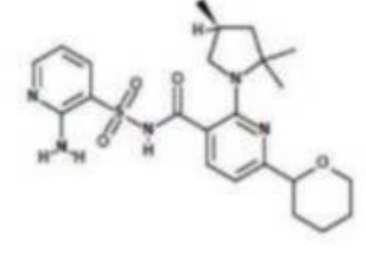
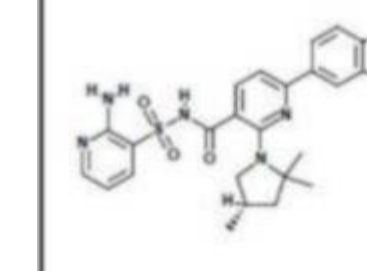
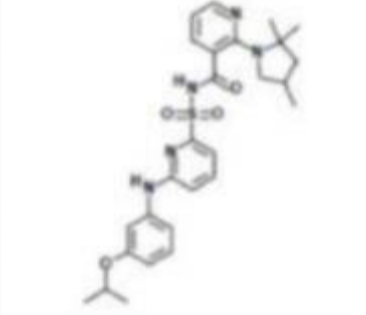
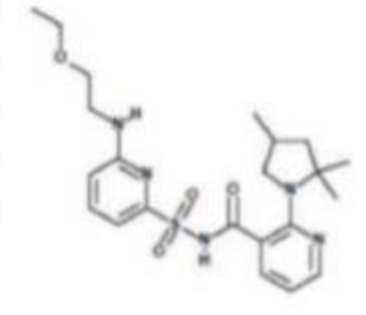
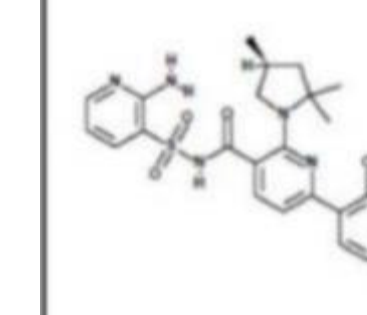
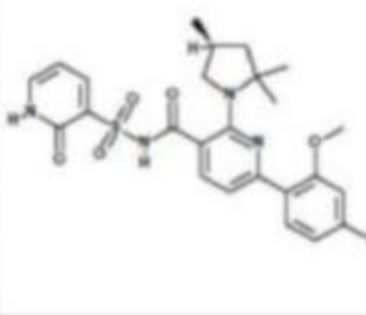
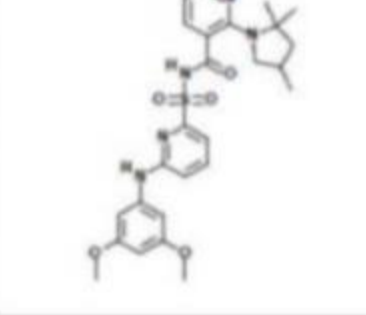
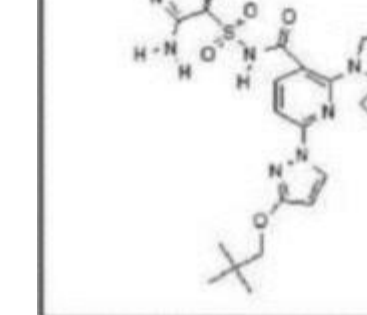
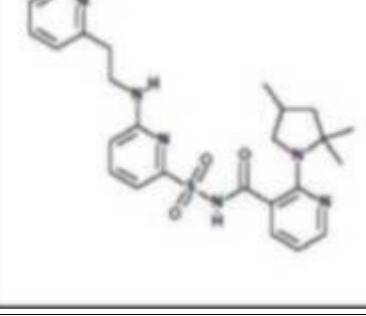
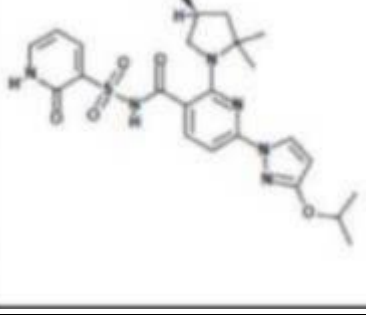
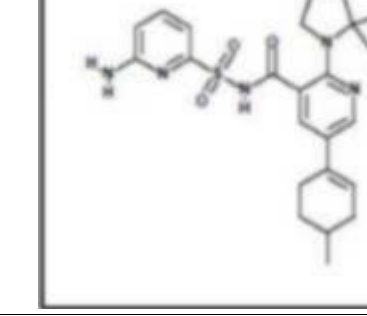
2315

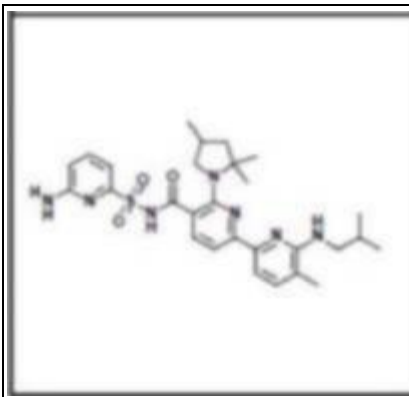


2316

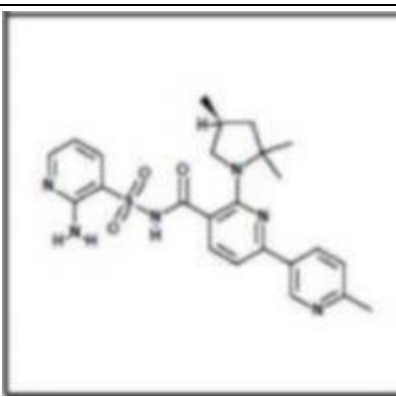
		
2317	2318	2319
		
2320	2321	2322
		
2323	2324	2325
		
2326	2327	2328

		
2341	2342	2343
		
2344	2345	2346
		
2347	2348	2349
		
2350	2351	2352

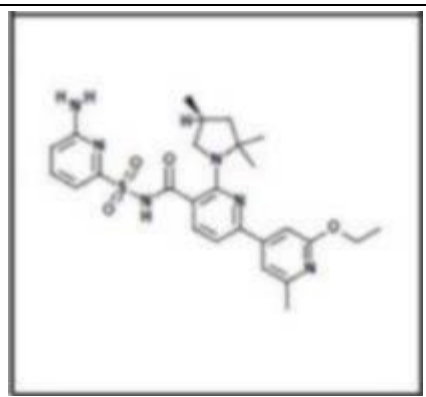
		
2353	2354	2355
		
2356	2357	2358
		
2359	2360	2361
		
2362	2363	2364



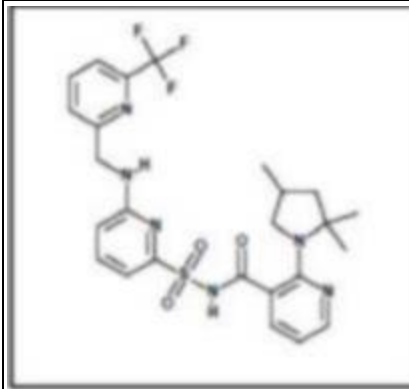
2365



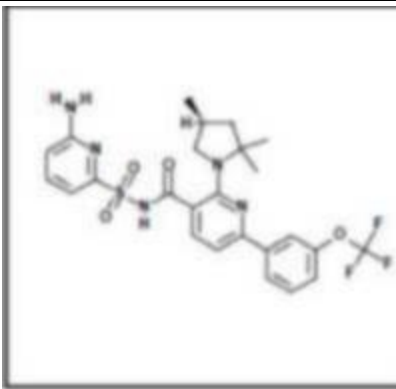
2366



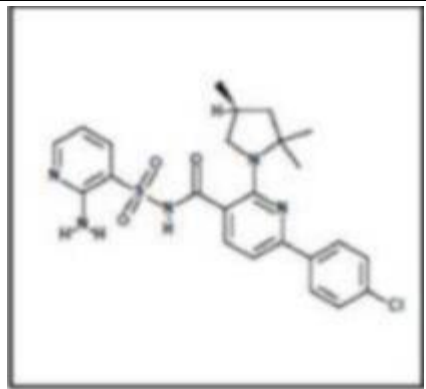
2367



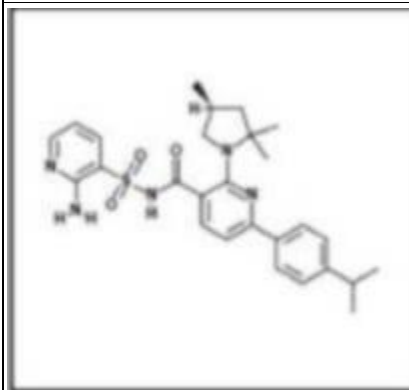
2368



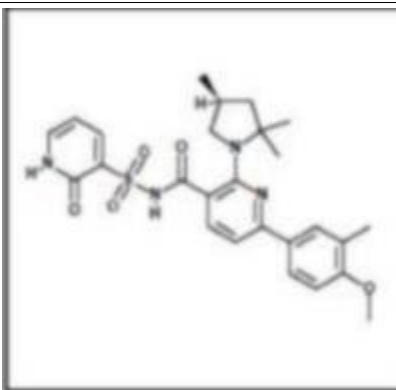
2369



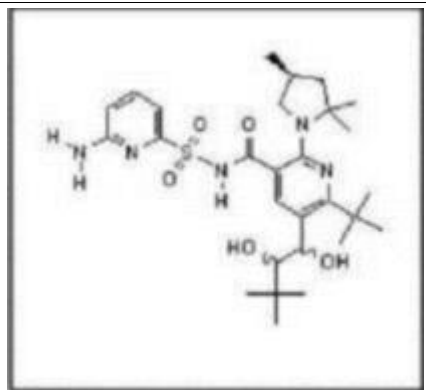
2370



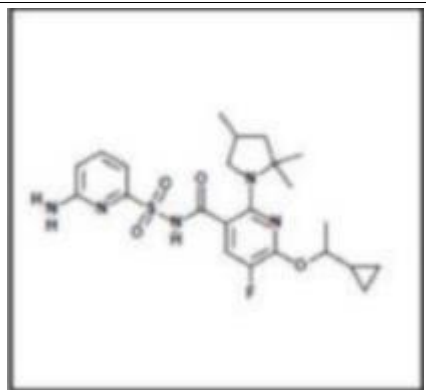
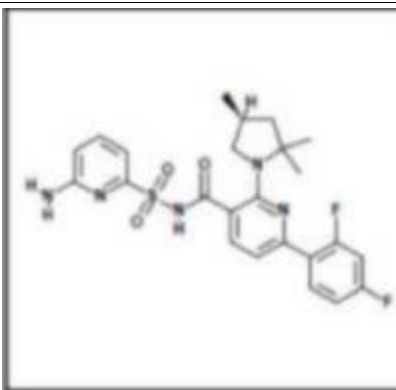
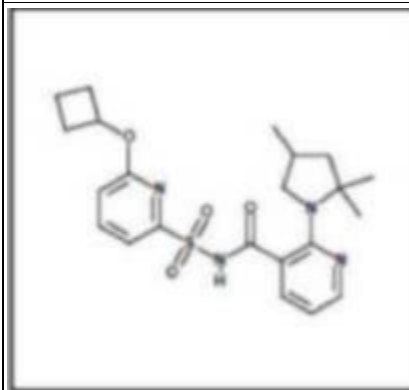
2371



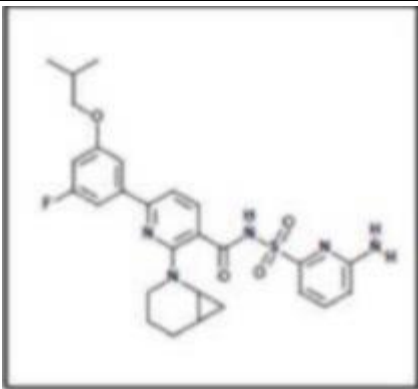
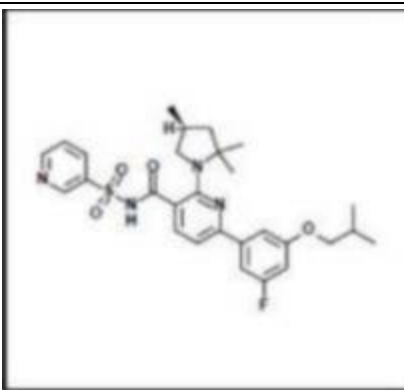
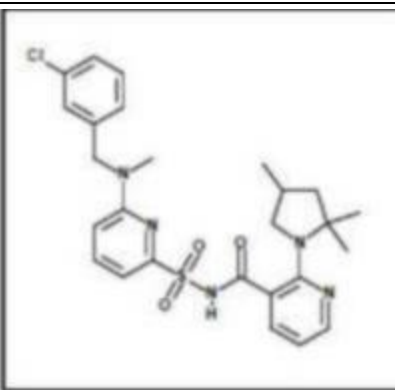
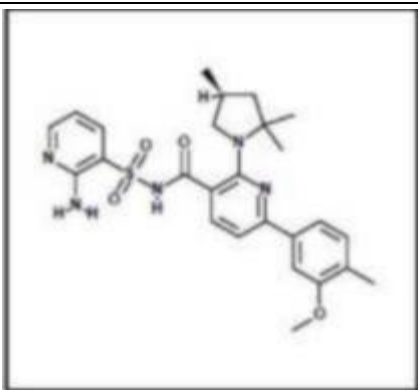
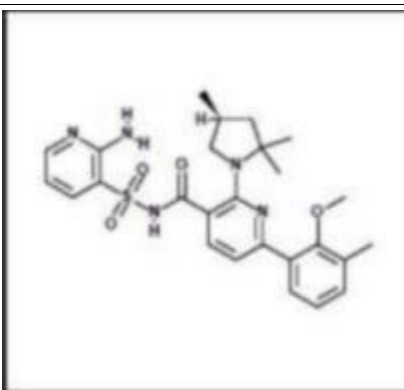
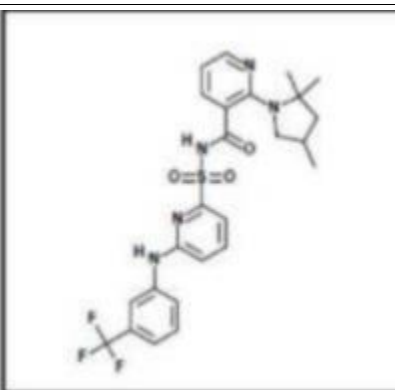
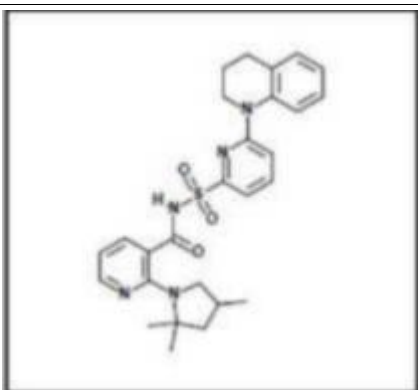
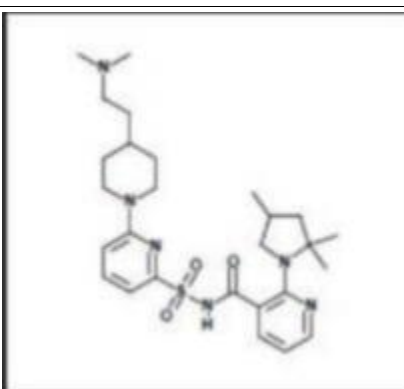
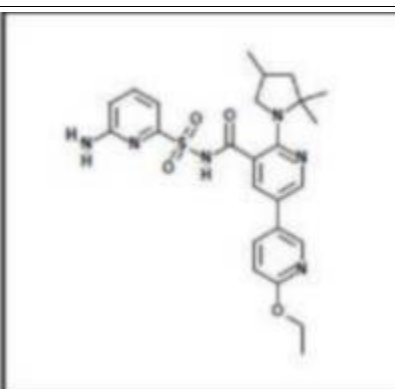
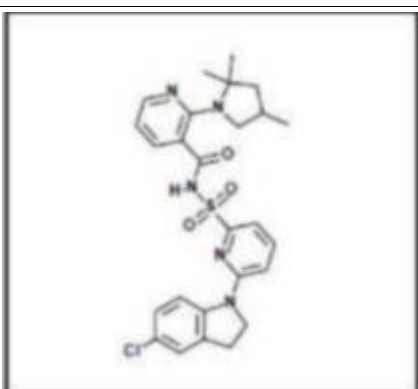
2372

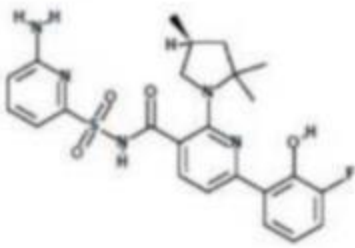
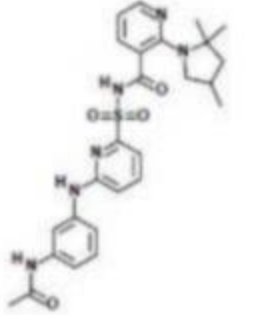
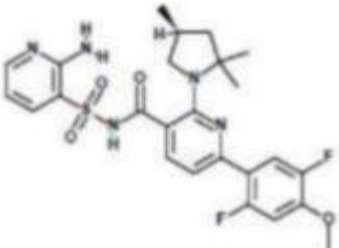
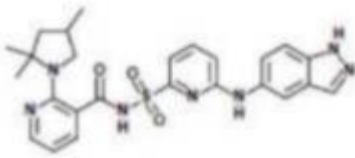
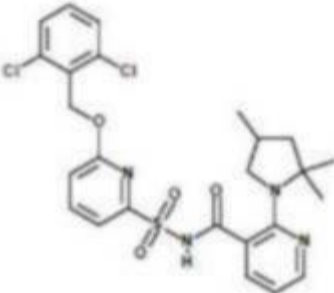
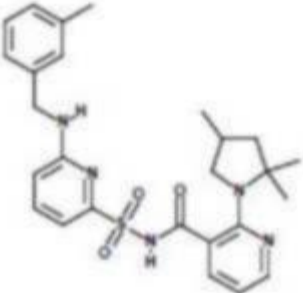
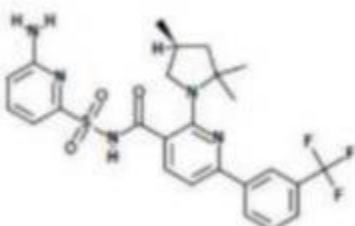
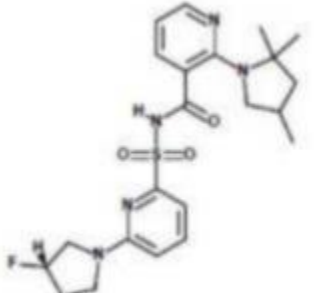
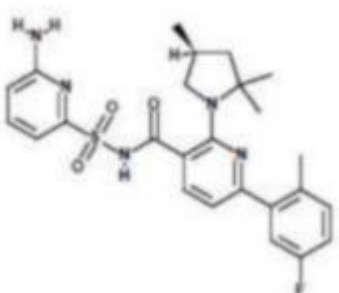
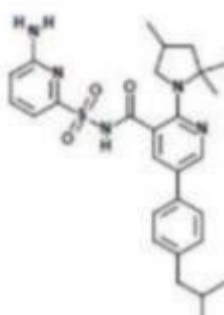
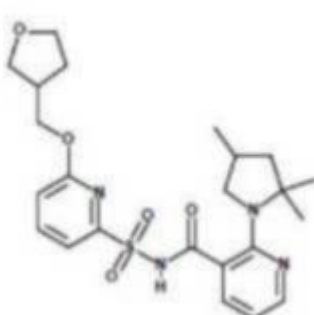
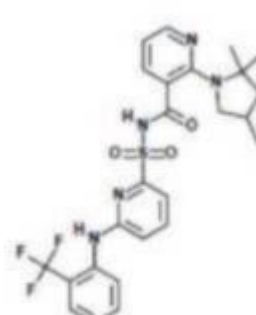


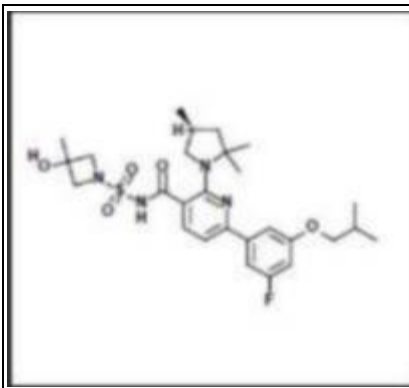
2373



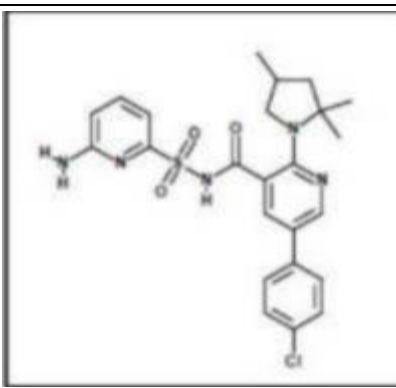
2376

			
2377	2378	2379	
			
2380	2381	2382	
			
2383	2384	2385	
			
2386	2387	2388	

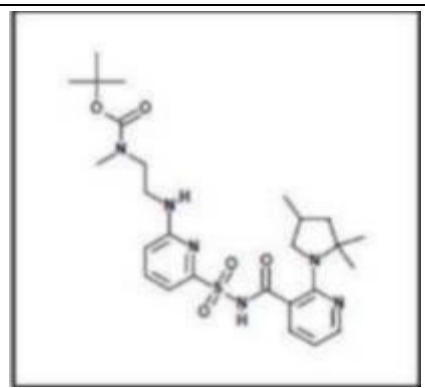
		
2389	2390	2391
		
2392	2393	2394
		
2395	2396	2397
		
2398	2399	2400



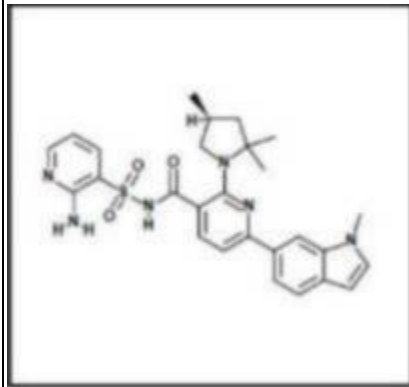
2401



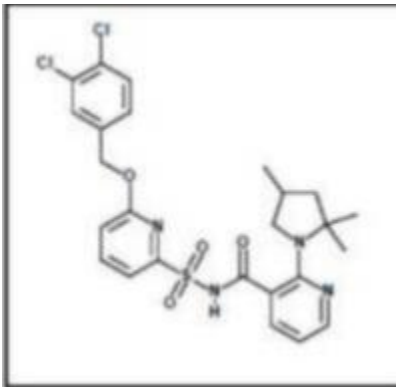
2402



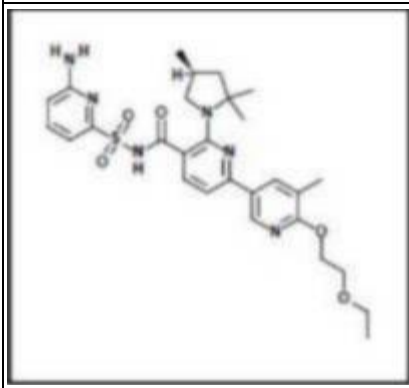
2403



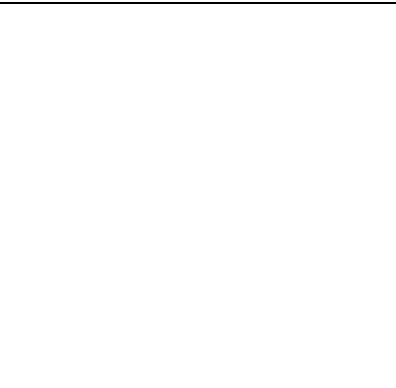
2404



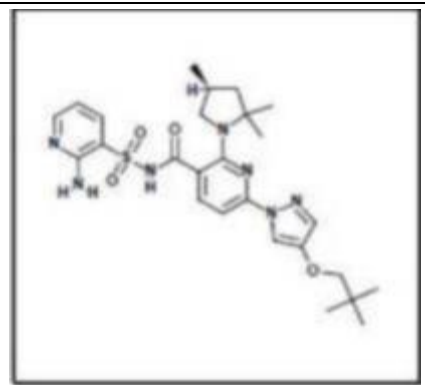
2406



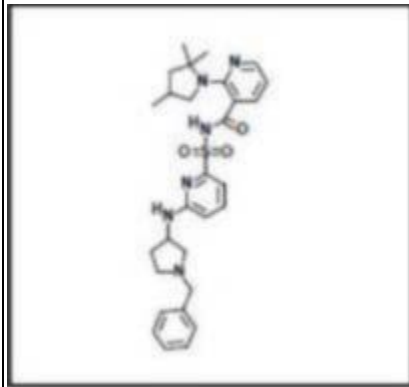
2407



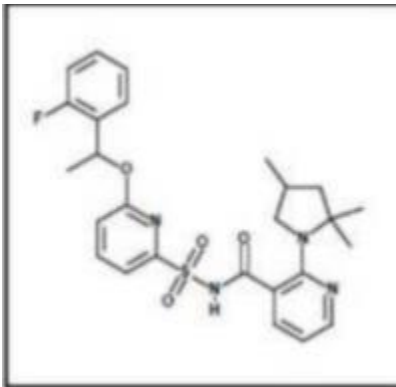
2408



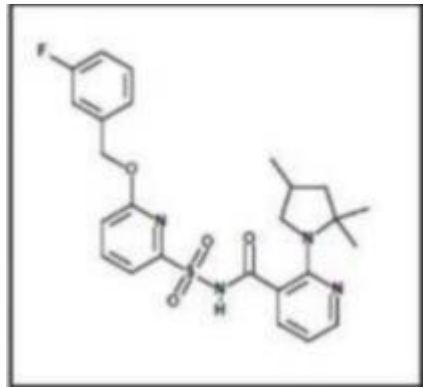
2409



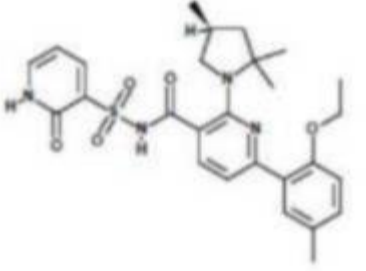
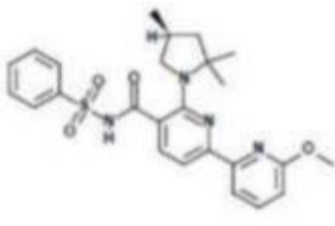
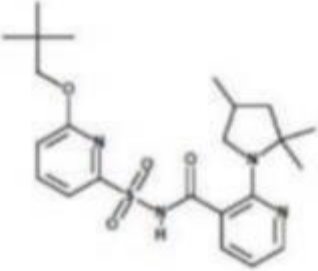
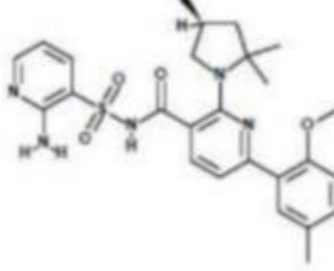
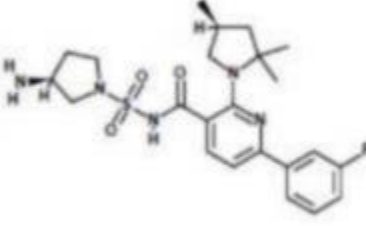
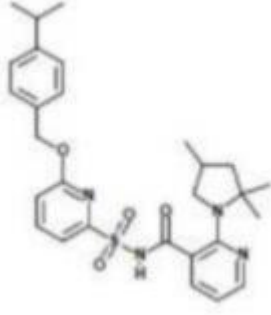
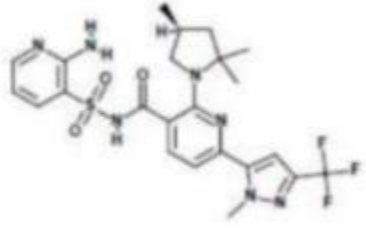
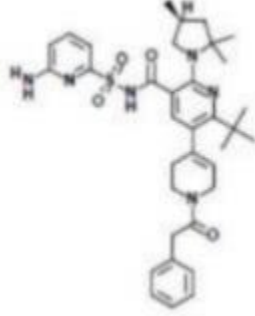
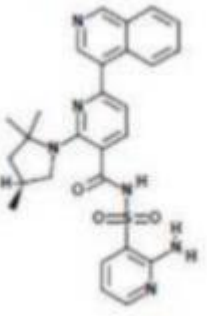
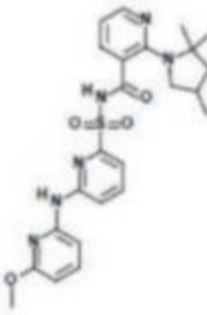
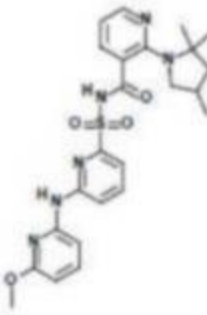
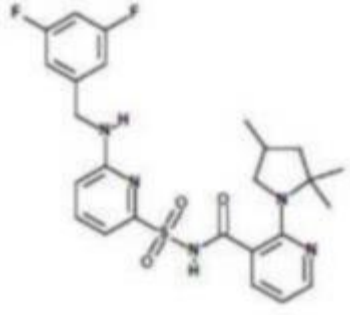
2410

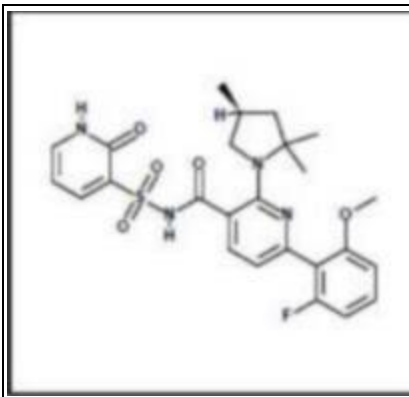


2411

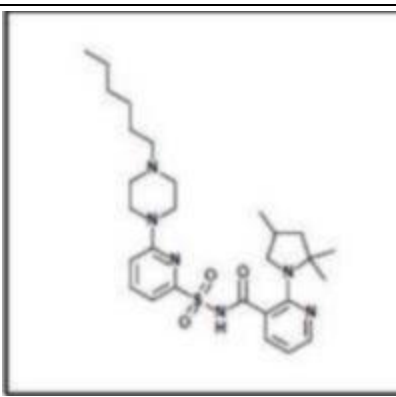


2412

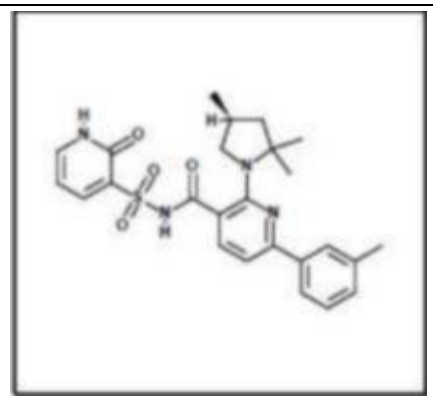
		
2413	2414	2415
		
2416	2417	2418
		
	2420	2421
		
2422	2423	2424



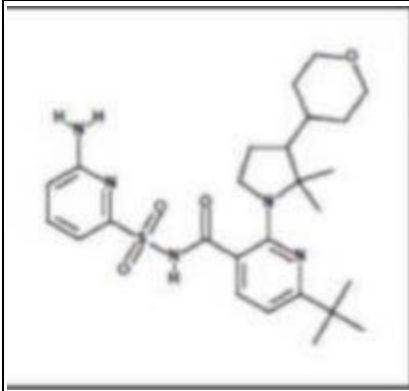
2425



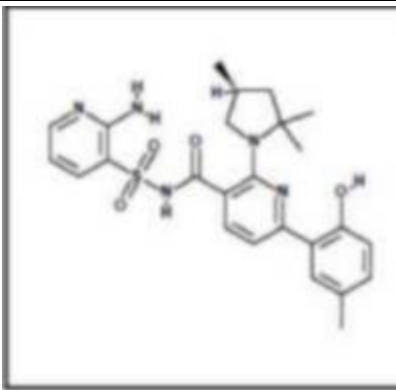
2426



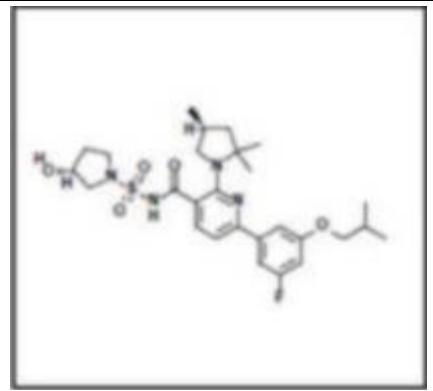
2427



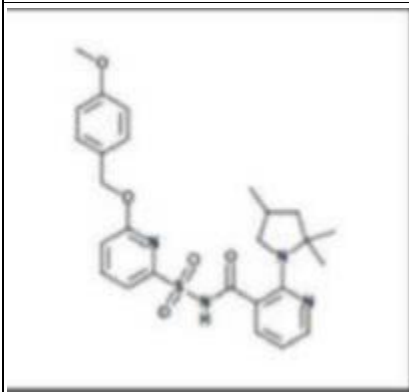
2428



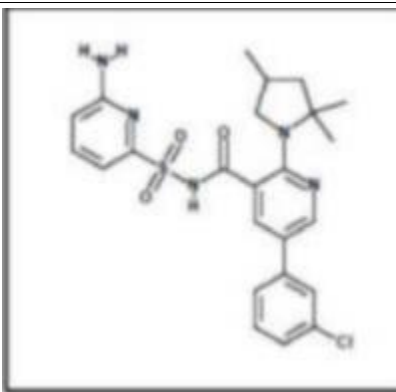
2429



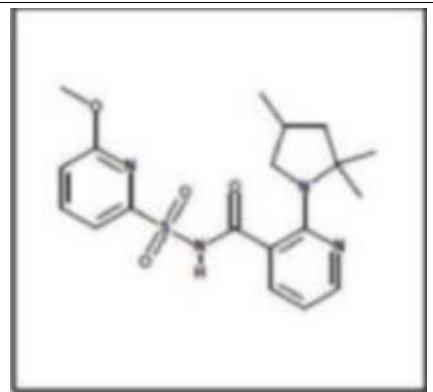
2430



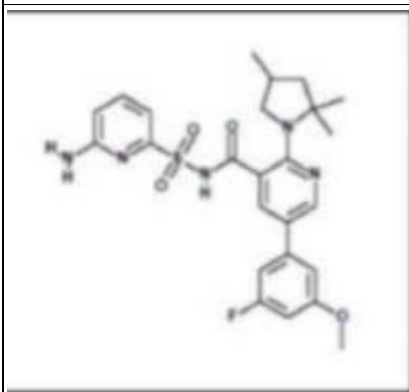
2431



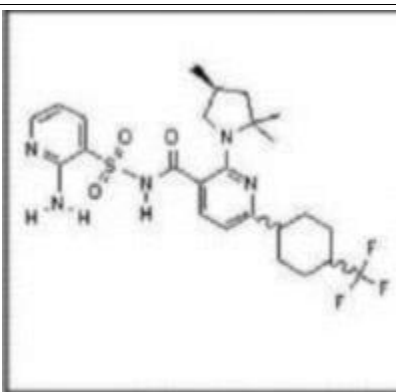
2432



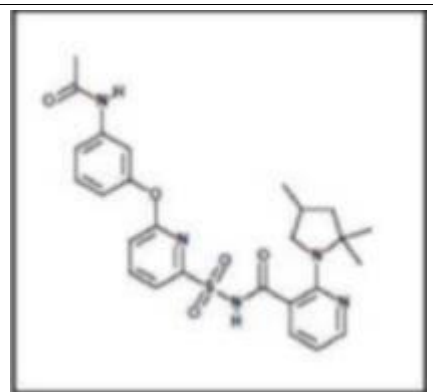
2433



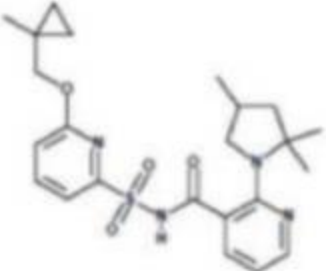
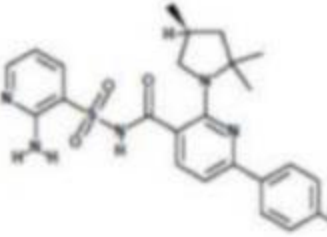
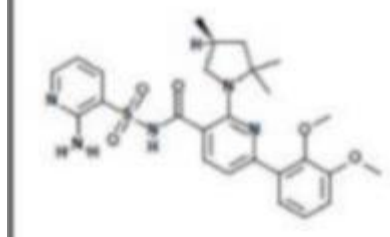
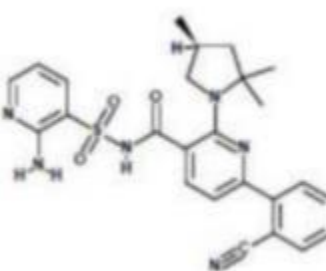
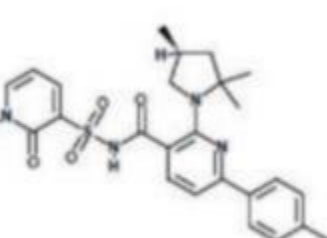
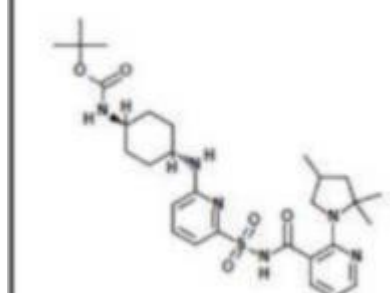
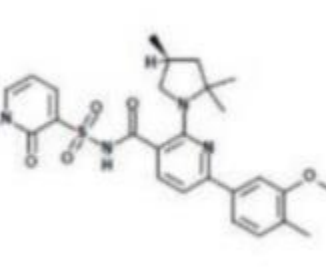
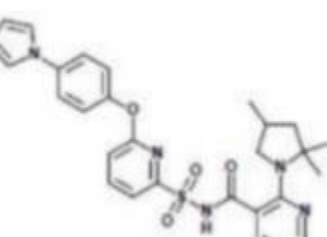
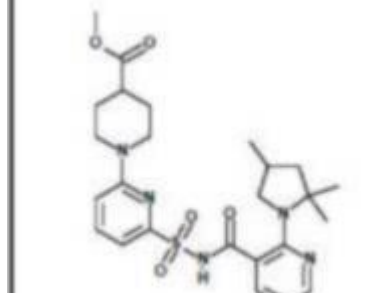
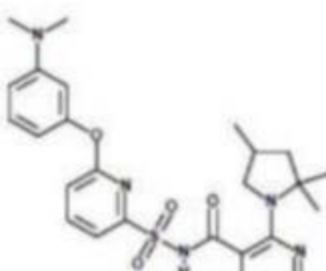
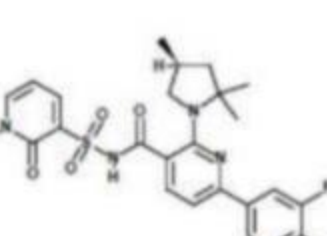
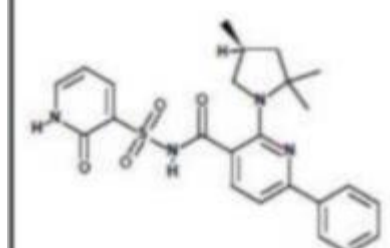
2434

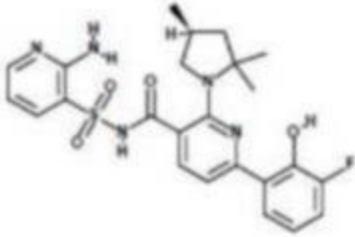
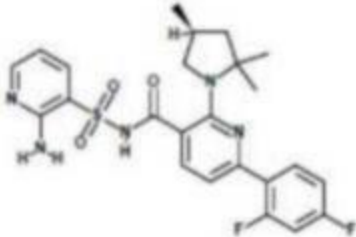
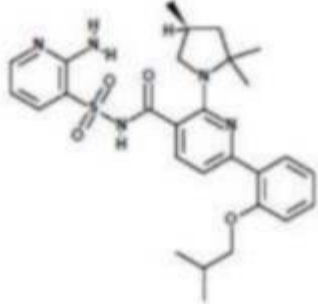
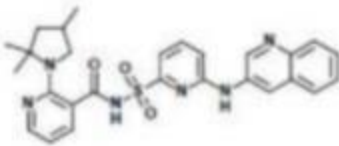
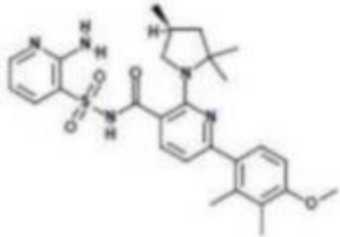
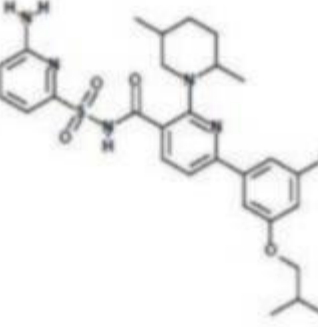
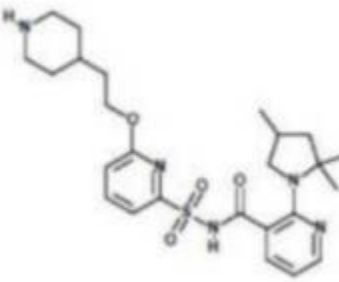
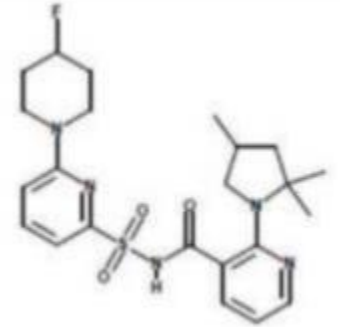
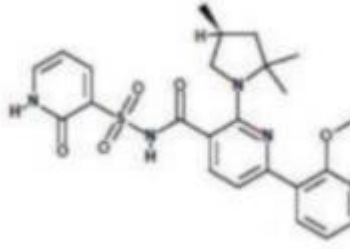
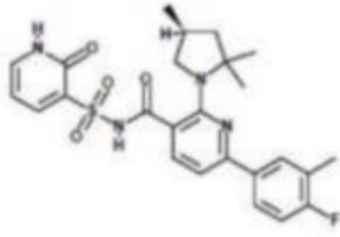
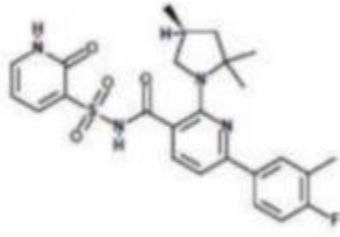
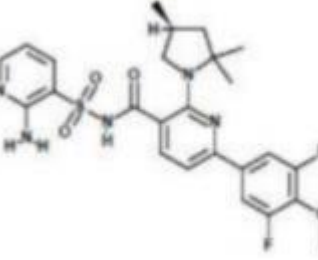


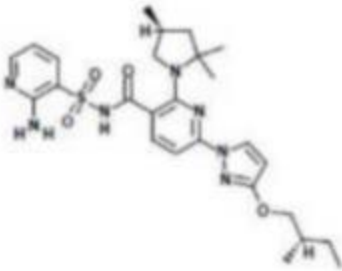
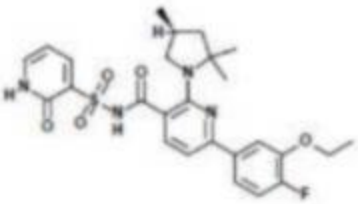
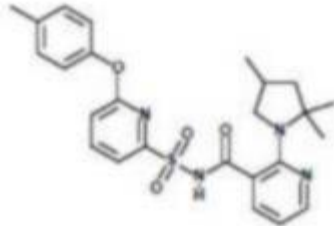
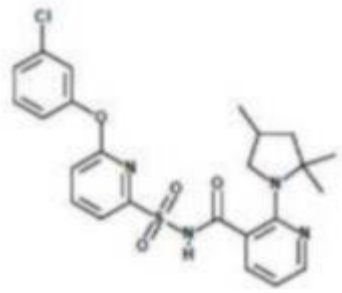
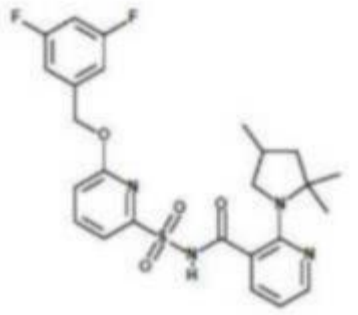
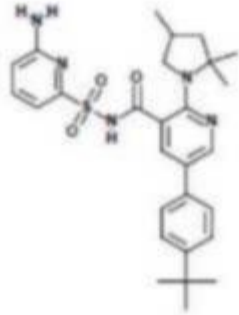
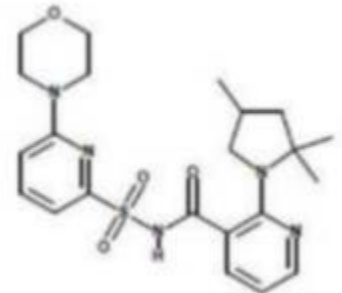
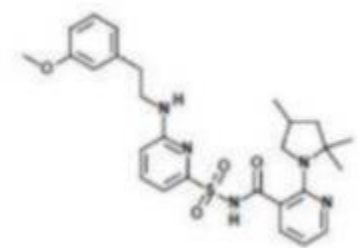
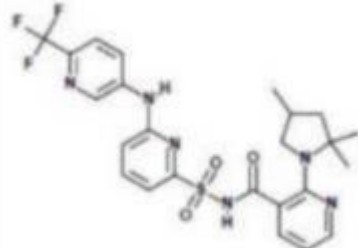
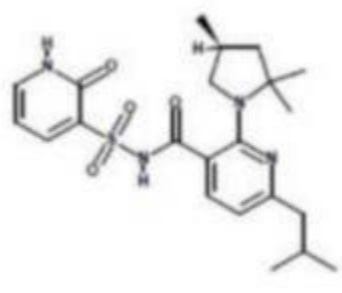
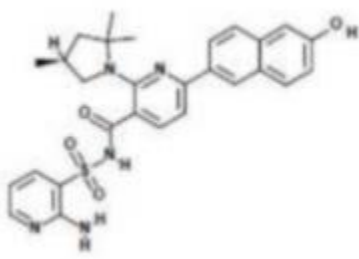
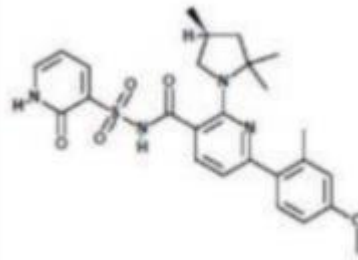
2435

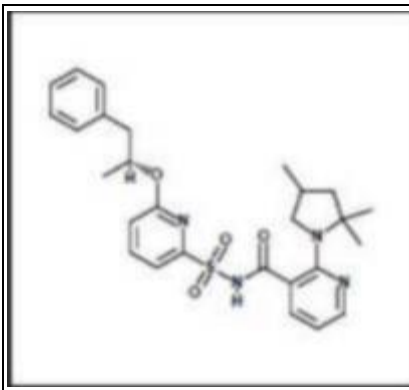


2436

		
2437	2438	2439
		
2440	2441	2442
		
2443	2444	2445
		
2446	2447	2448

		
2449	2450	2451
		
2452	2453	2454
		
	2456	2457
		
2458	2459	2460

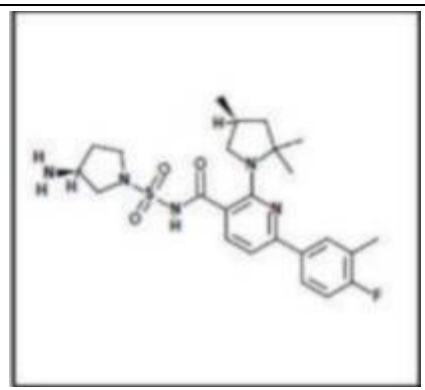
		
2461	2462	2463
		
2464	2465	2466
		
2467	2468	2469
		
2470		2472



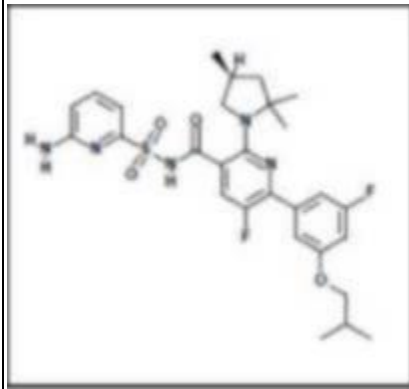
2473



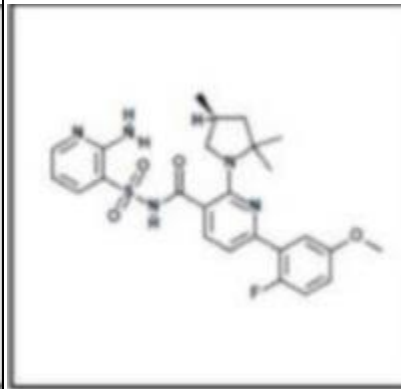
2474



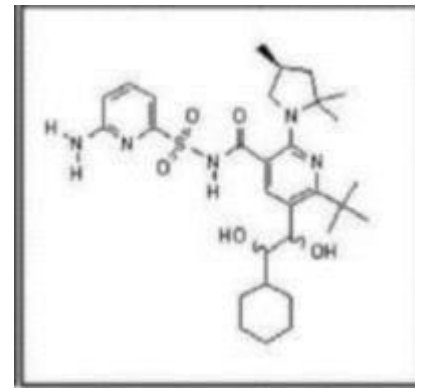
2475



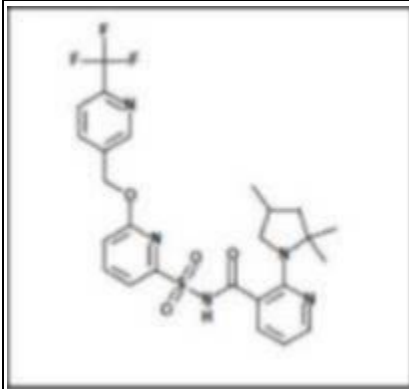
2476



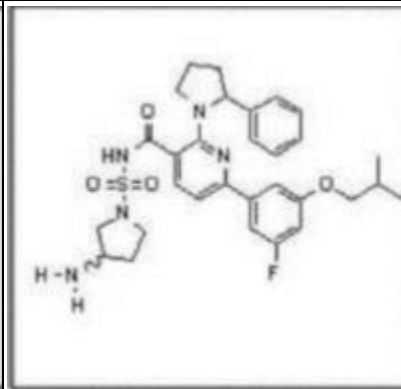
2477



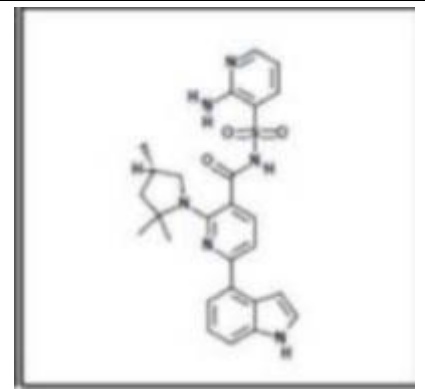
2478



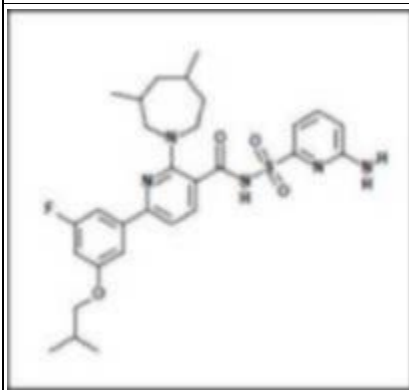
2479



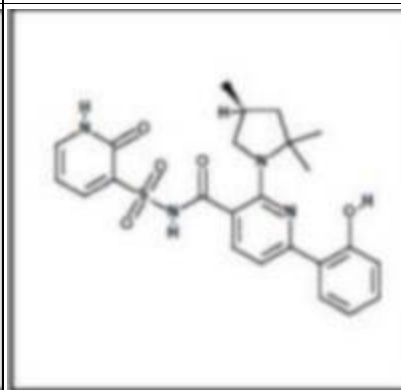
2480



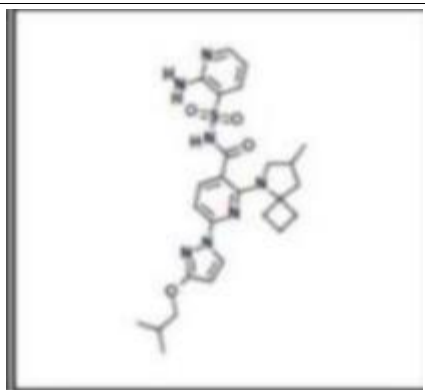
2481



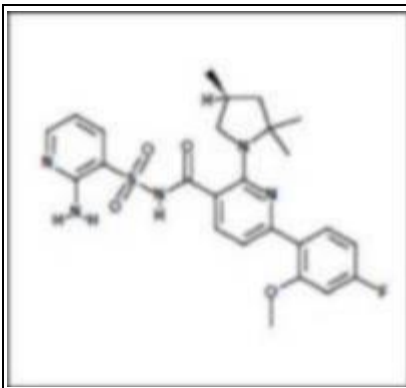
2482



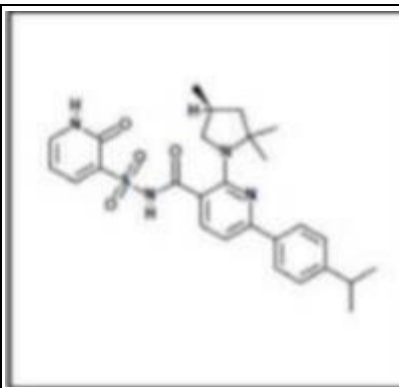
2483



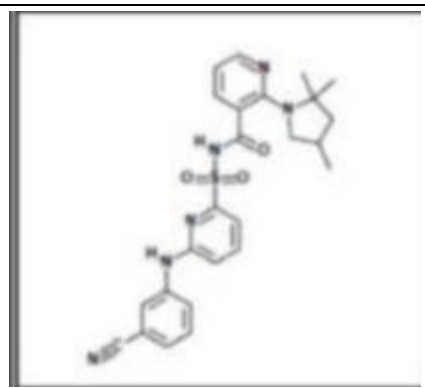
2484



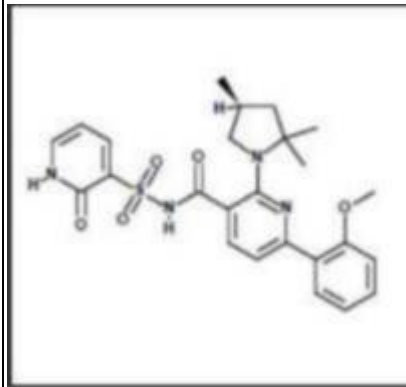
2485



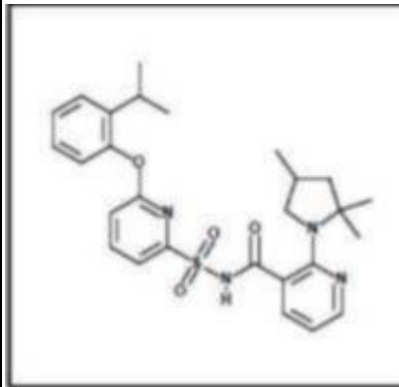
2486



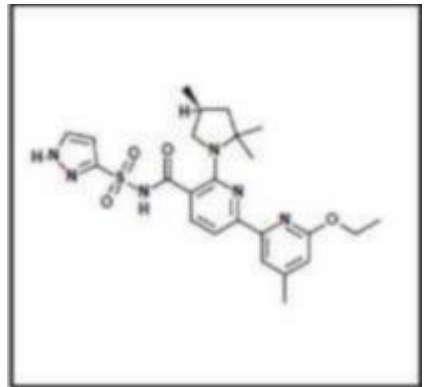
2487



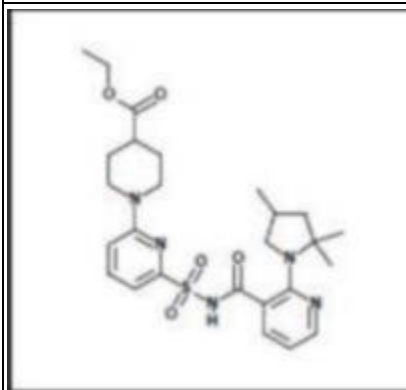
2488



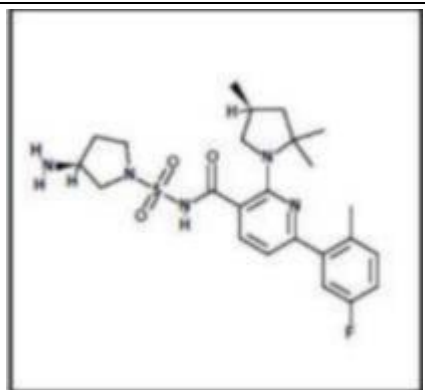
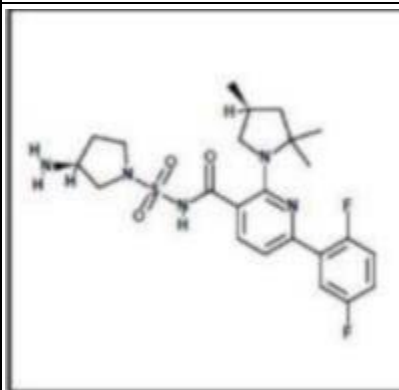
2489



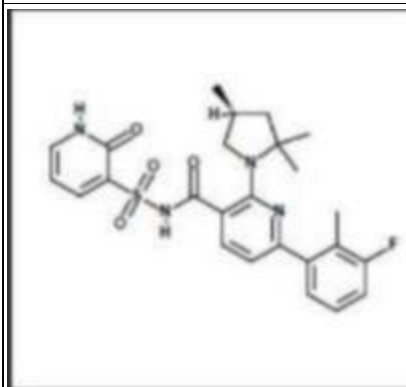
2490



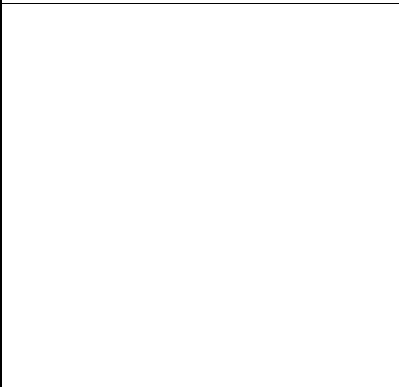
2491



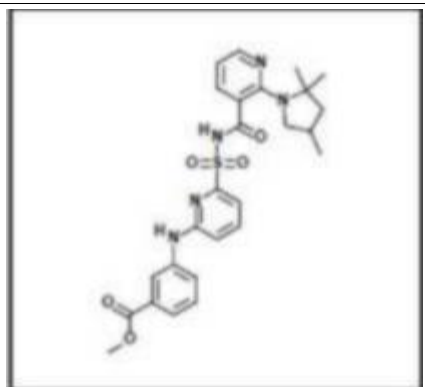
2493



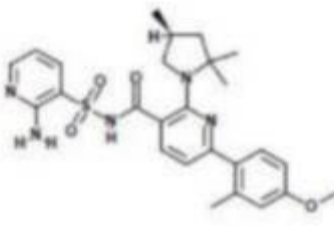
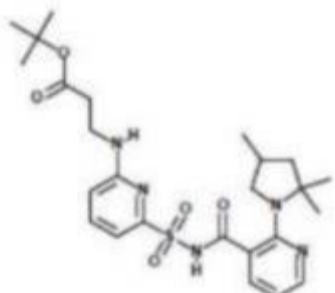
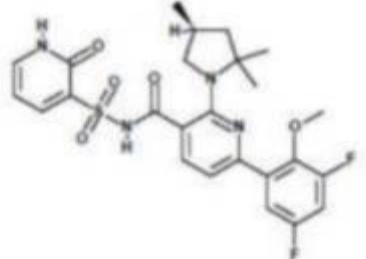
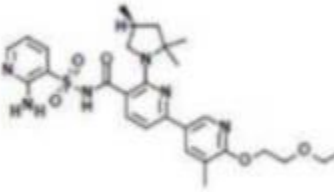
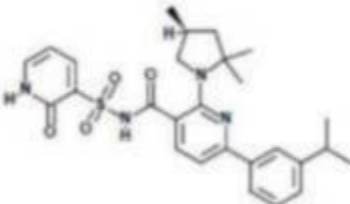
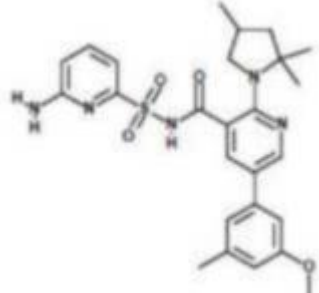
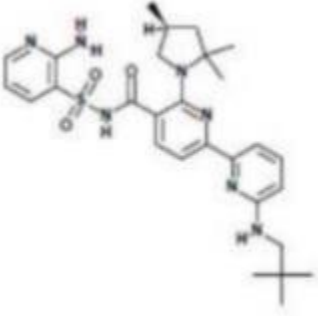
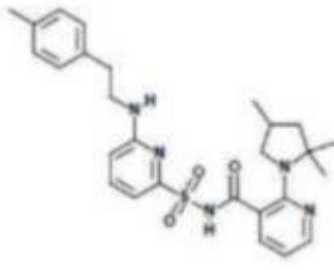
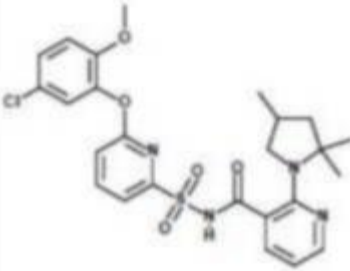
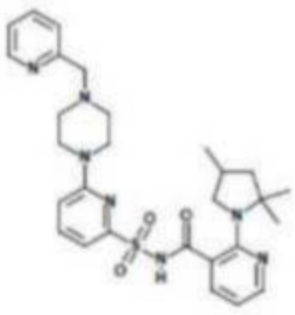
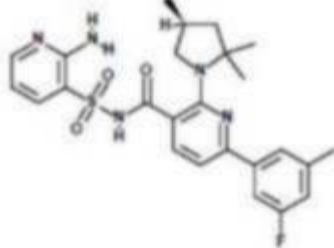
2494

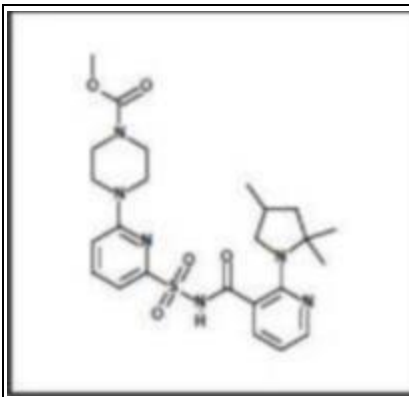


2495

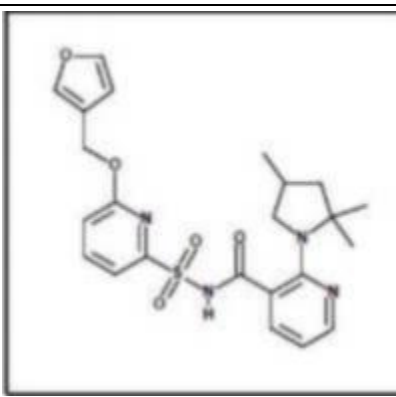


2496

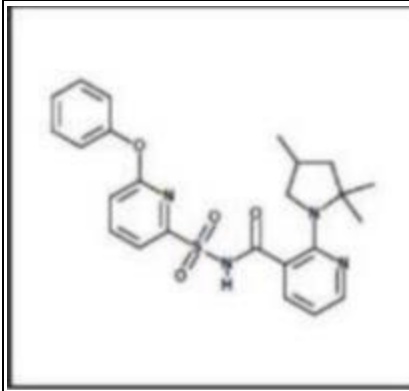
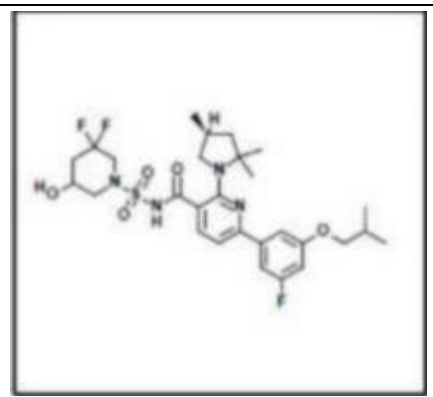
		
2497	2498	2499
		
2500		2502
		
2503	2504	2505
		
2506	2507	2508



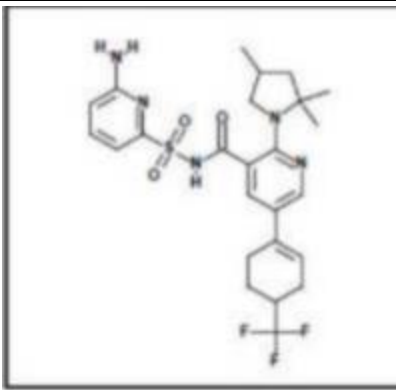
2509



2510



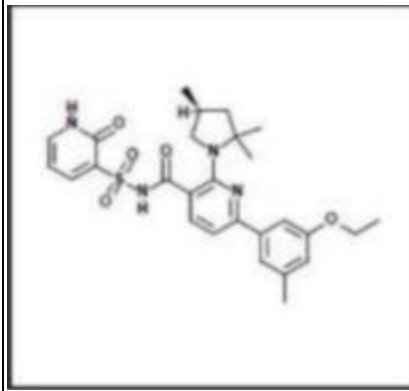
2512



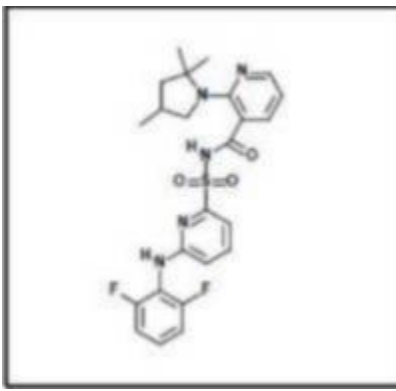
2513



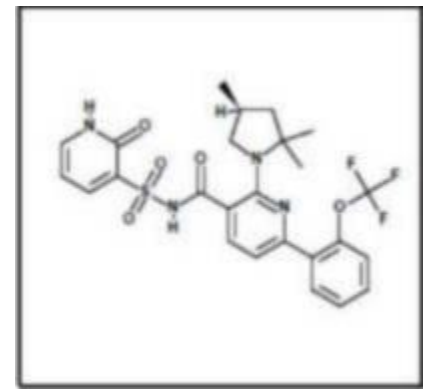
2514



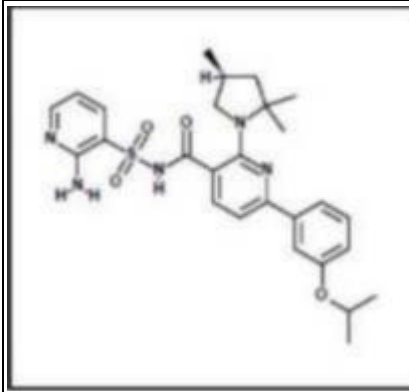
2515



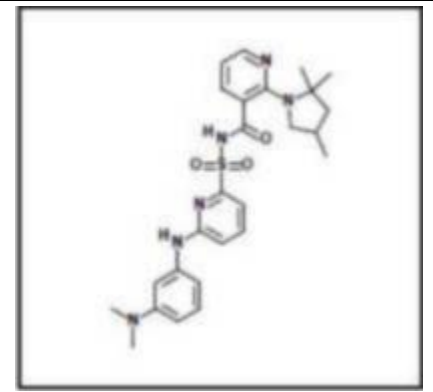
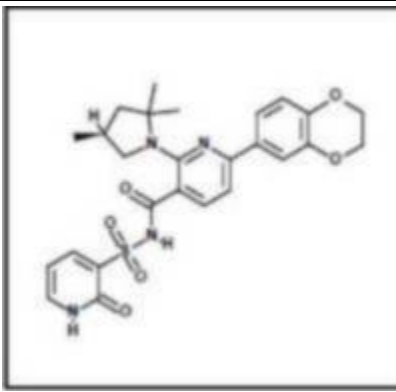
2516



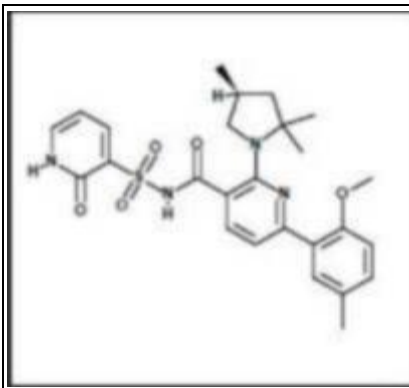
2517



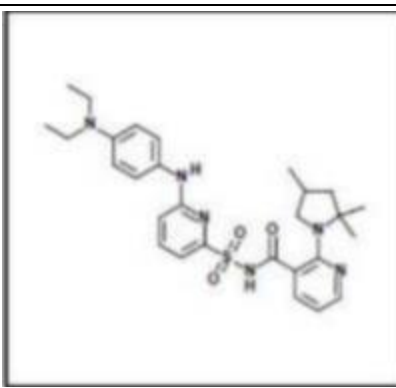
2518



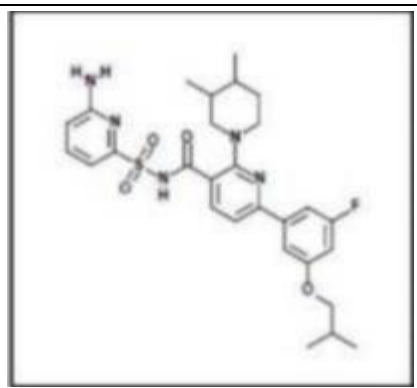
2520



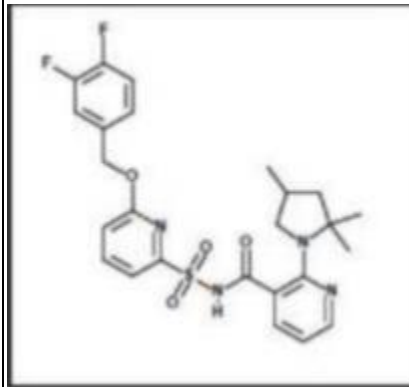
2533



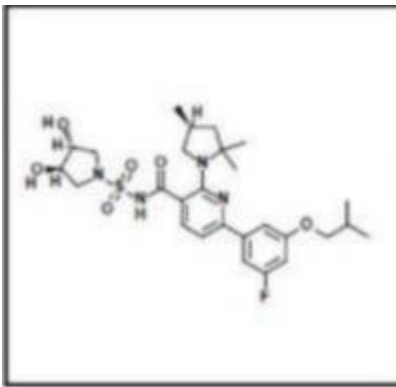
2534



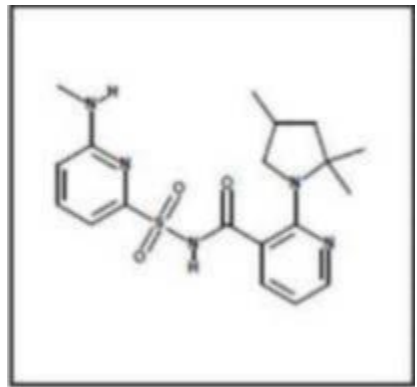
2535



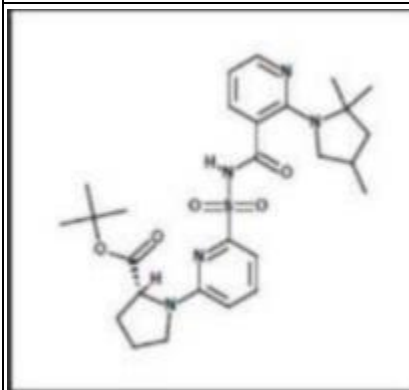
2536



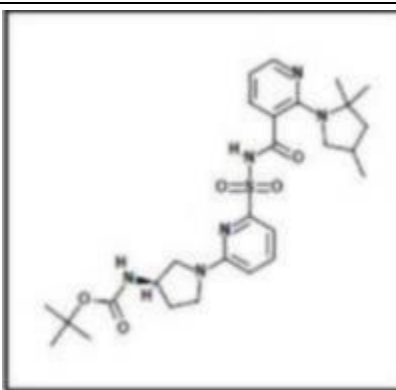
2537



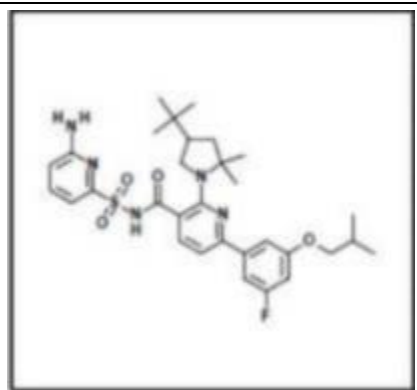
2538



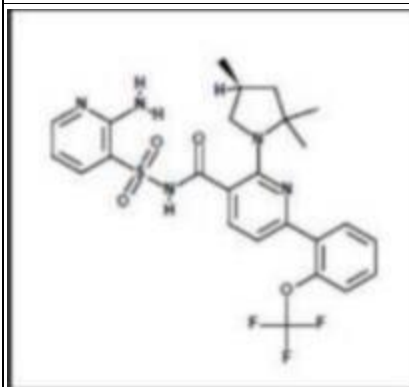
2539



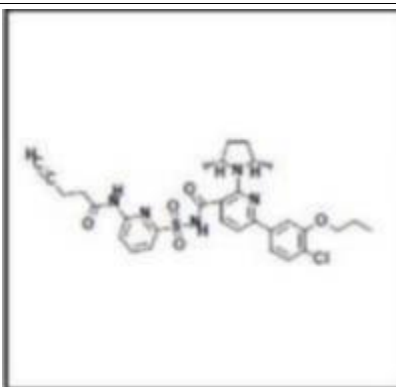
2540



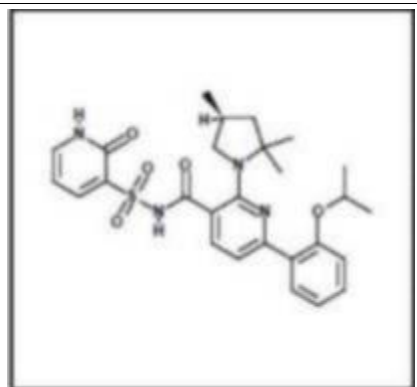
2541

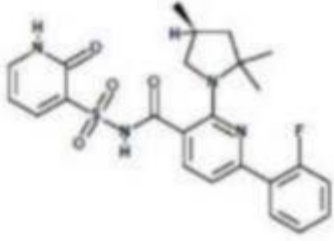
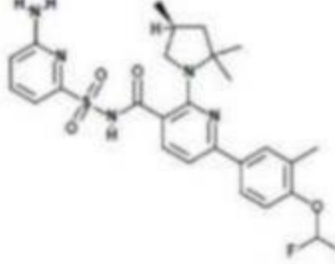
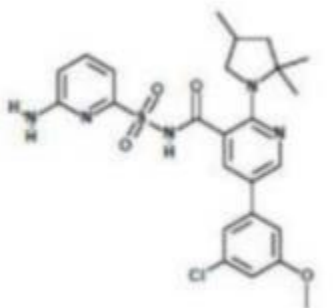
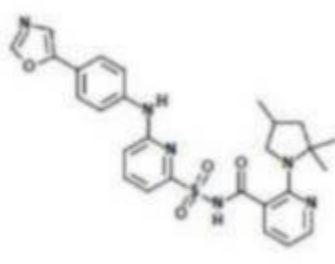
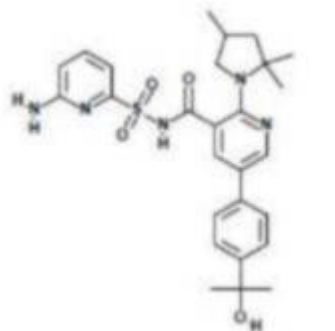
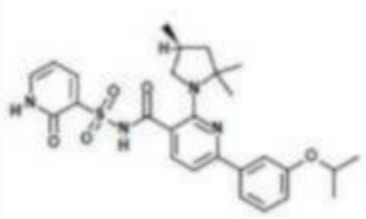
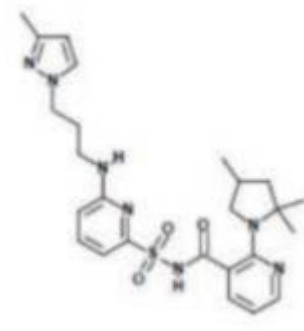
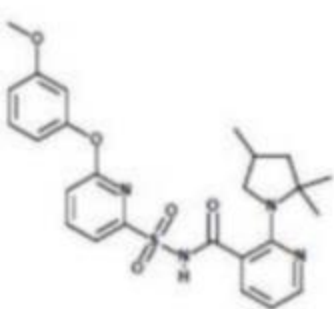
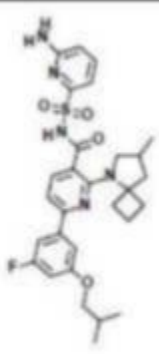
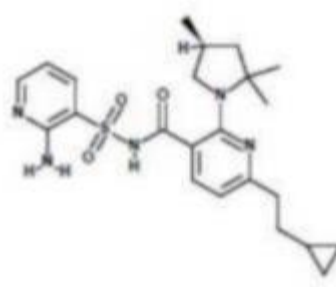


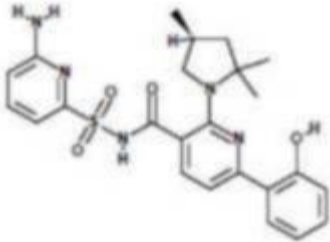
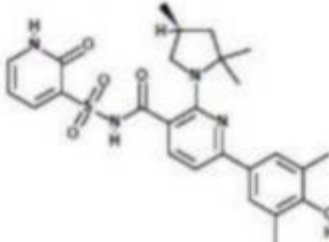
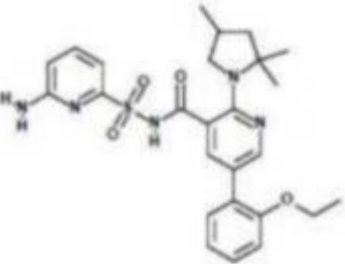
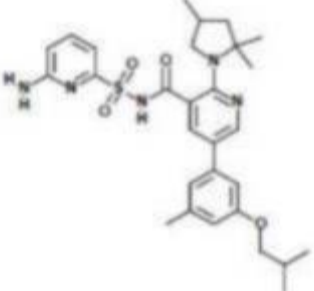
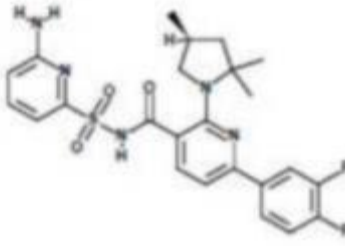
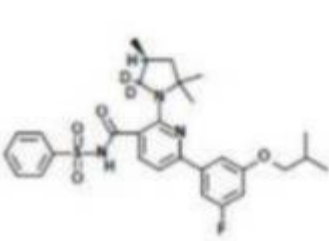
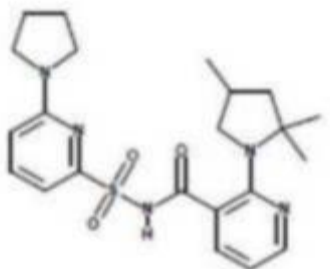
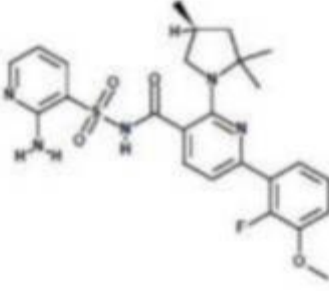
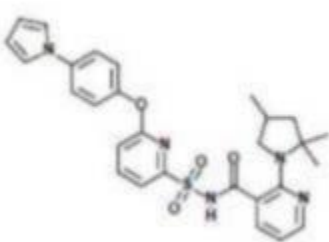
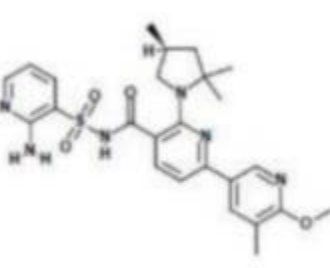
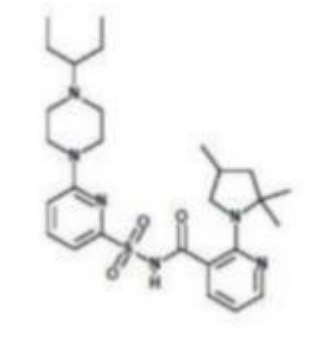
2542

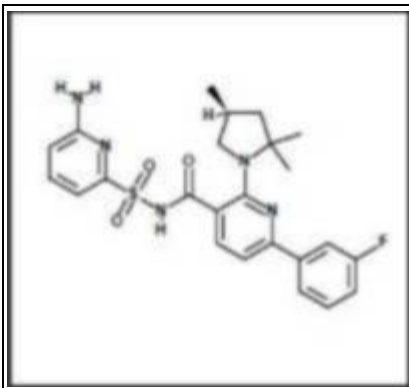


2543

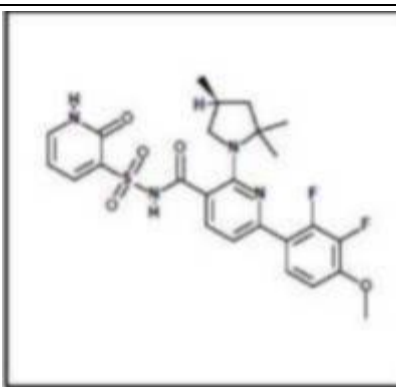


		
2545	2546	2547
		
	2549	2550
		
2551	2552	2553
		
	2555	2556

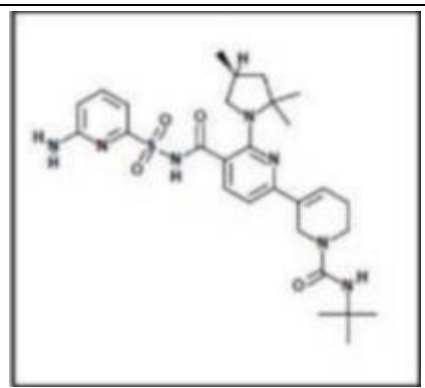
		
2557	2558	2559
		
2560	2561	2562
		
2563	2564	2565
		
2566	2567	2568



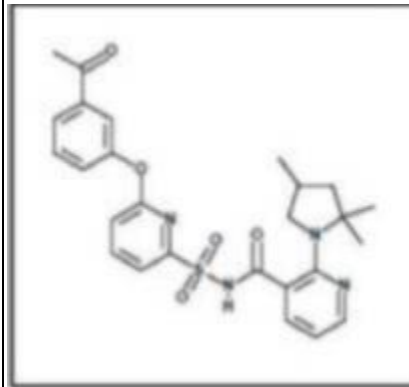
2569



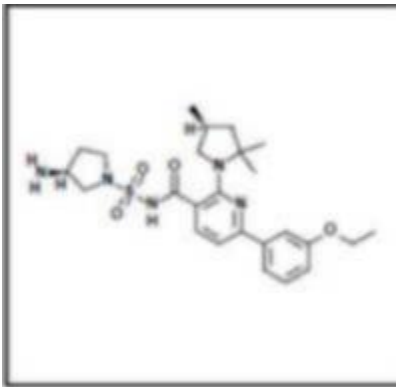
2570



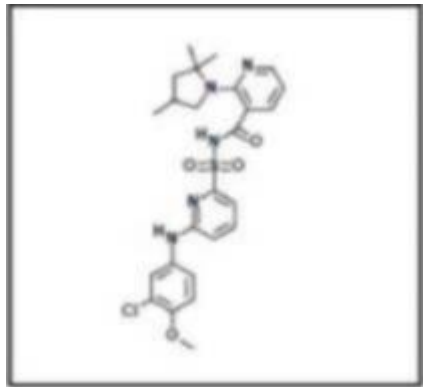
2571



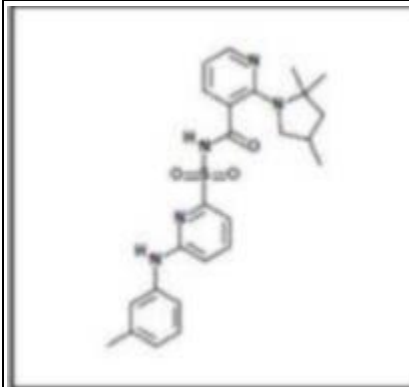
2572



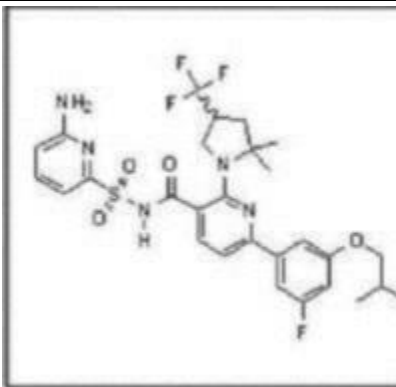
2573



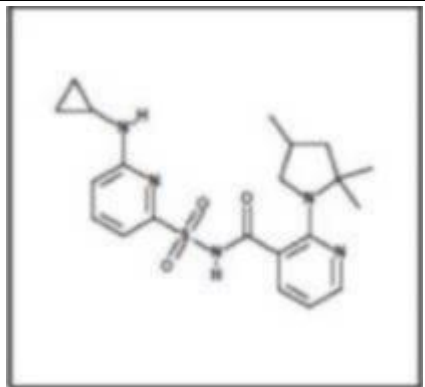
2574



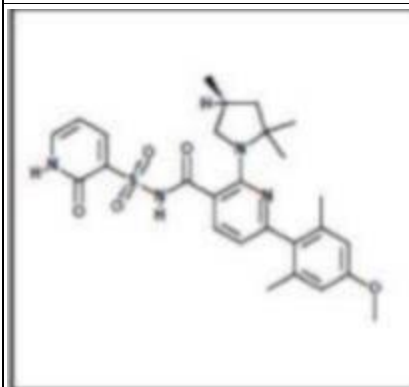
2575



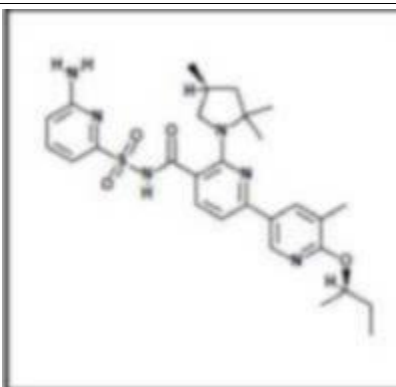
2576



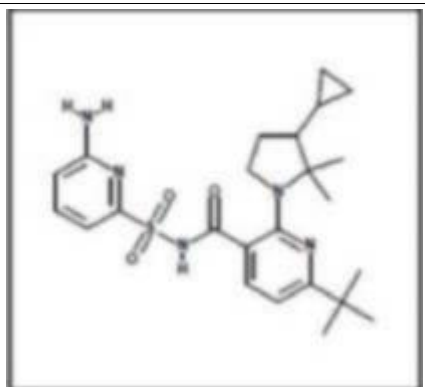
2577



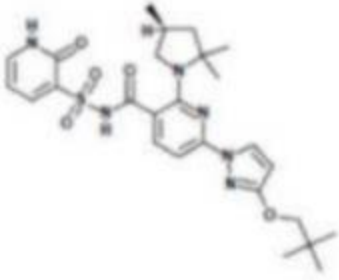
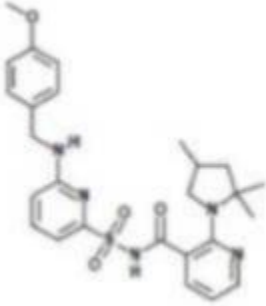
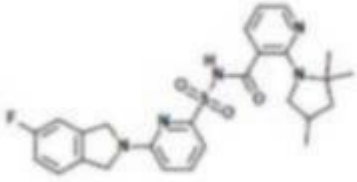
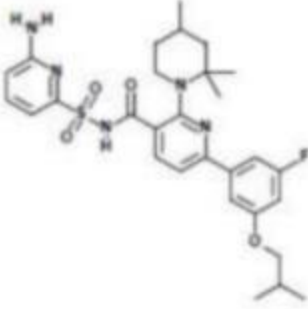
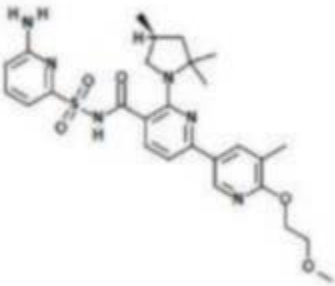
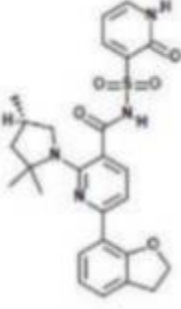
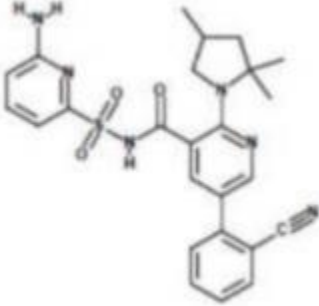
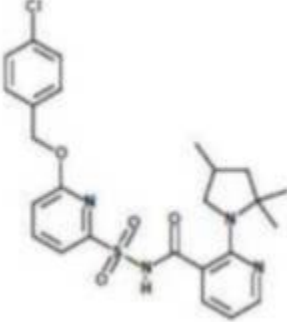
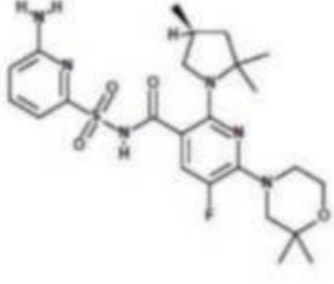
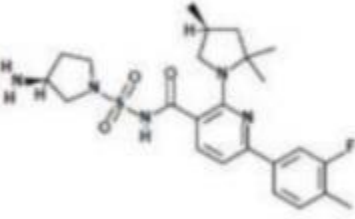
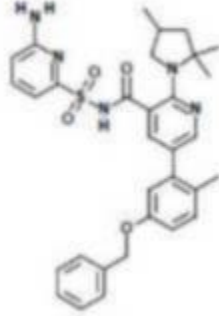
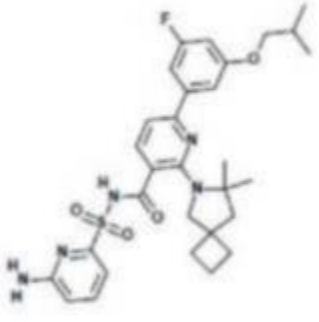
2578

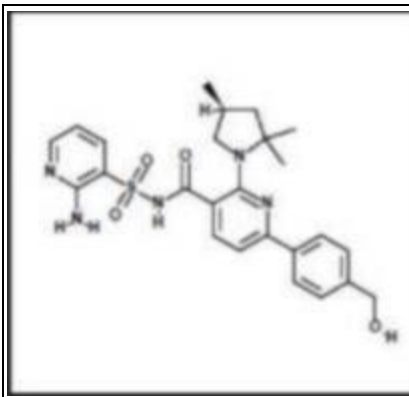


2579

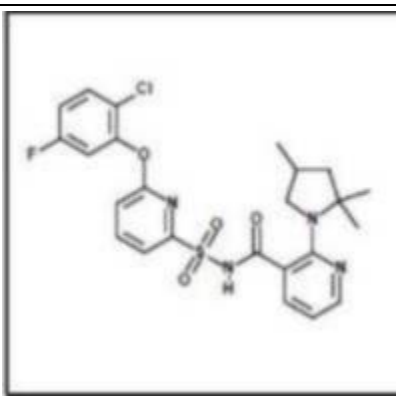


2580

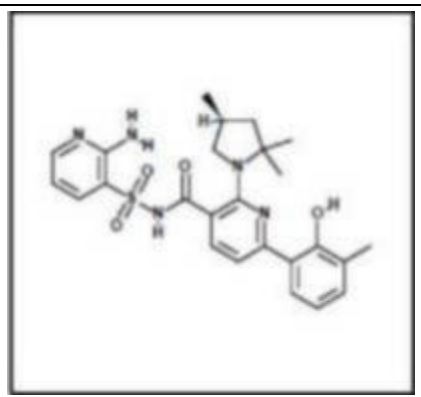
		
2581	2582	2583
		
2584	2585	2586
		
2587	2588	2589
		
2590	2591	2592



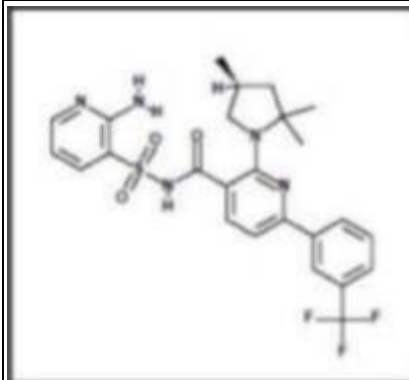
2593



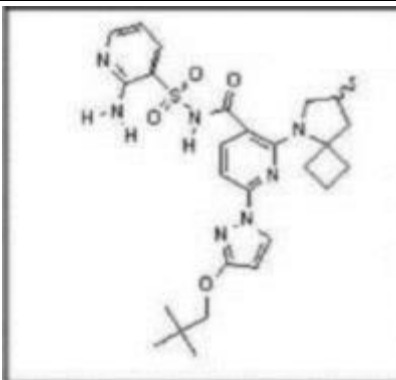
2594



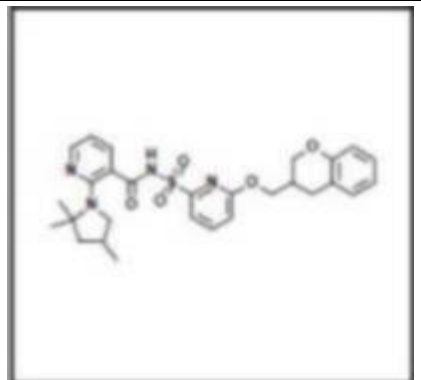
2595



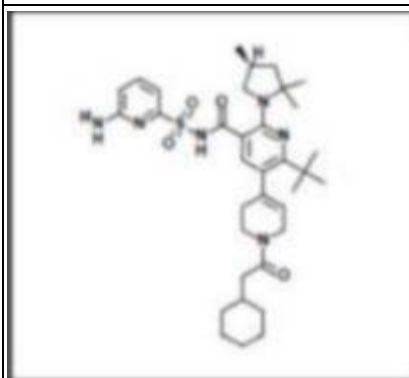
2596



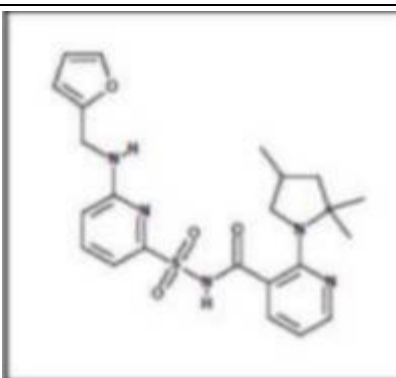
2597



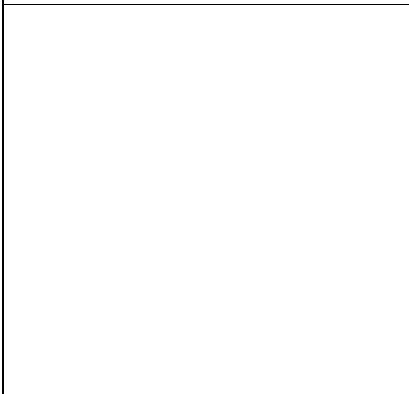
2598



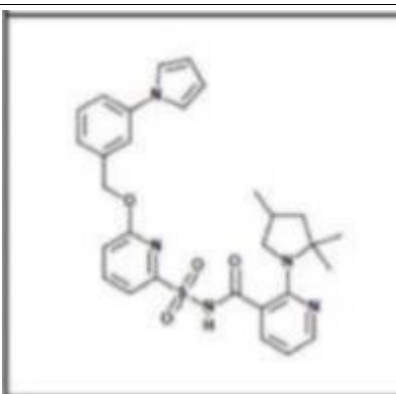
2600



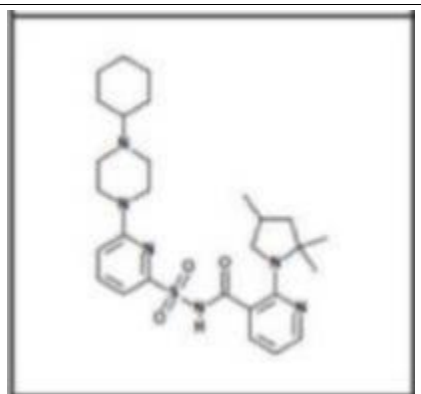
2601



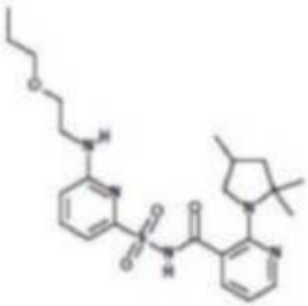
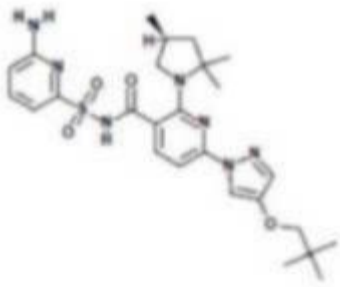
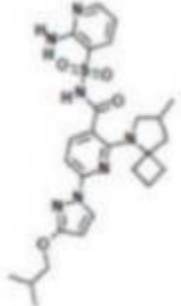
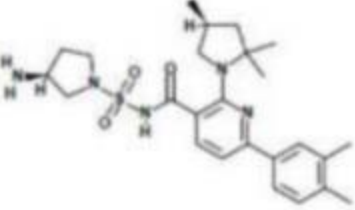
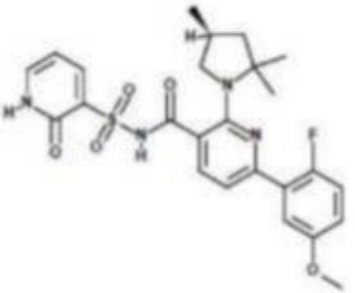
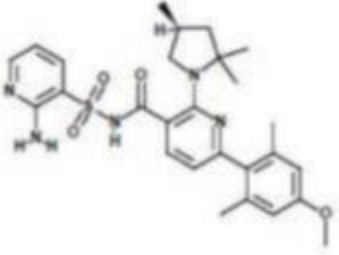
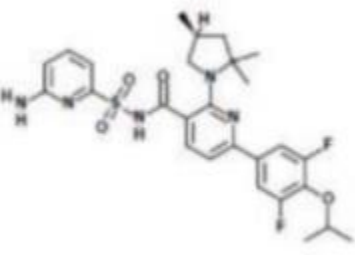
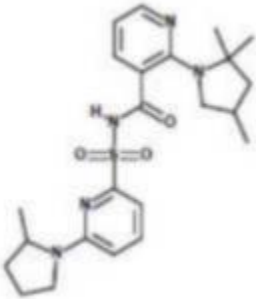
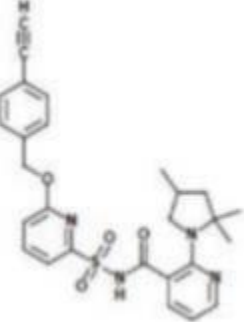
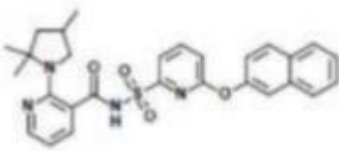
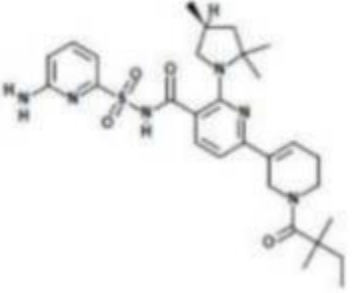
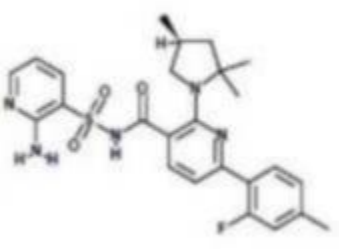
2602

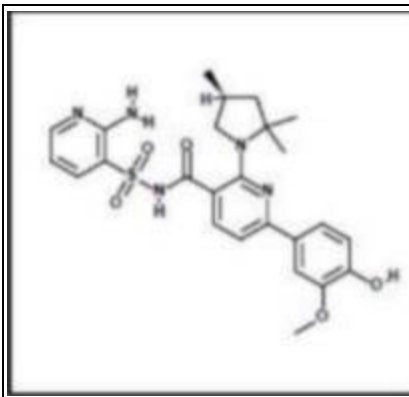


2603

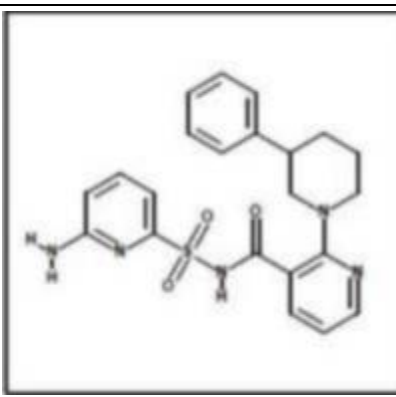


2604

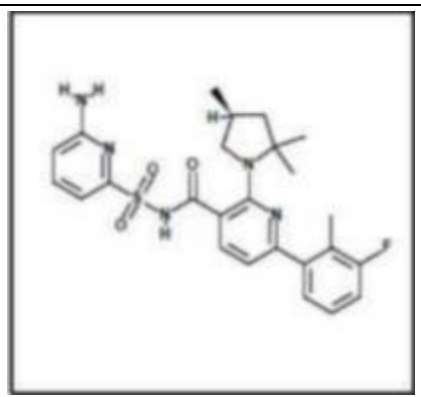
		
2605	2606	2607
		
2608	2609	2610
		
2611	2612	2613
		
2614	2615	2616



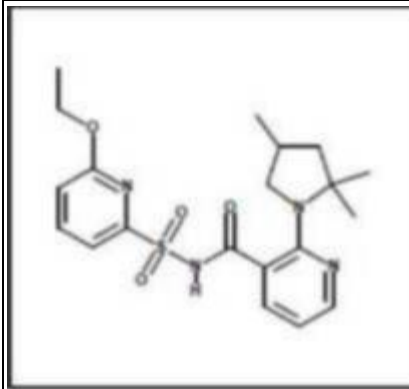
2617



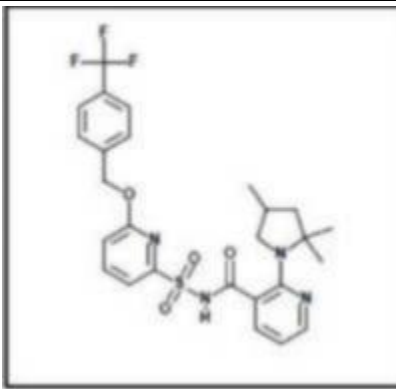
2618



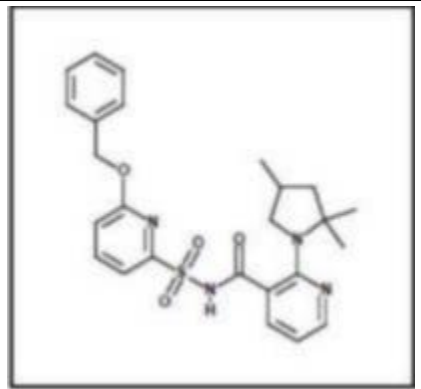
2619



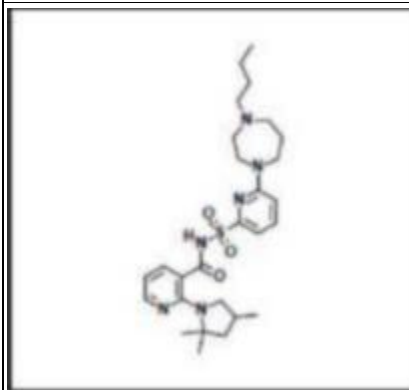
2620



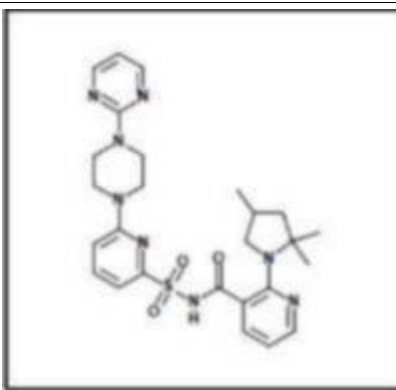
2621



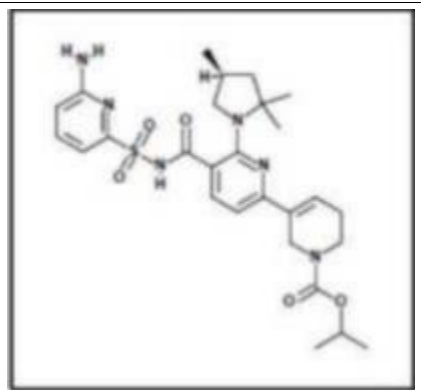
2622



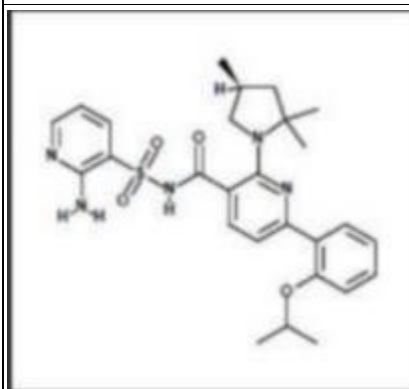
2623



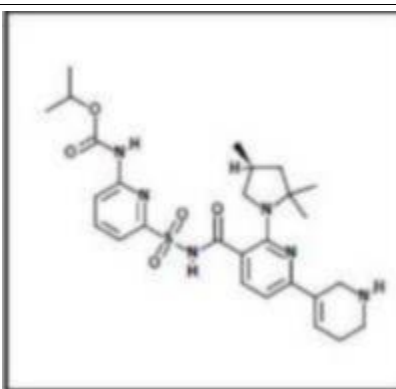
2624



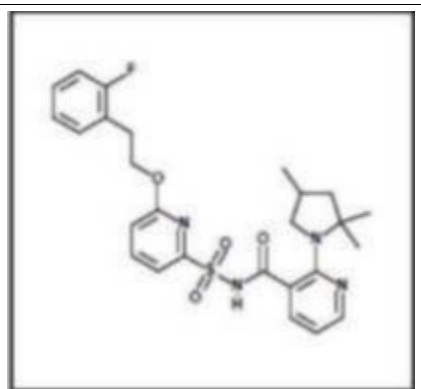
2625



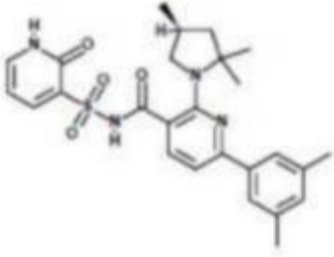
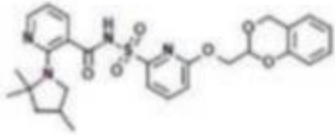
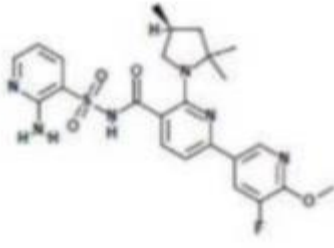
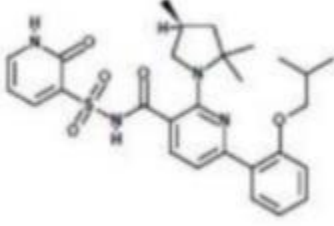
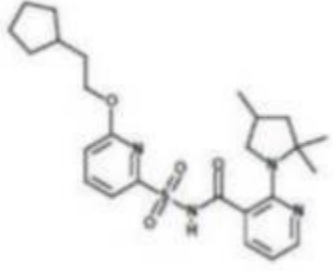
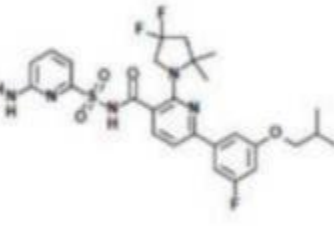
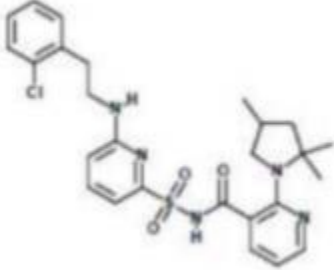
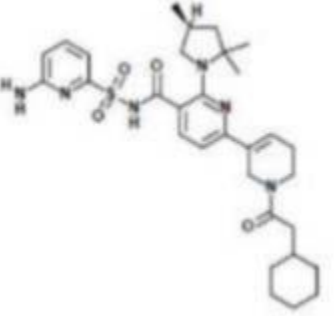
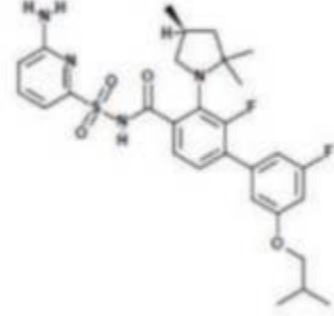
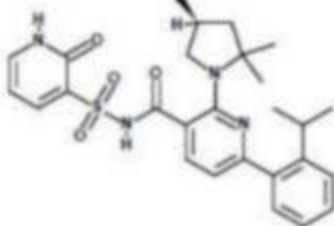
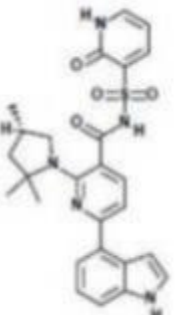
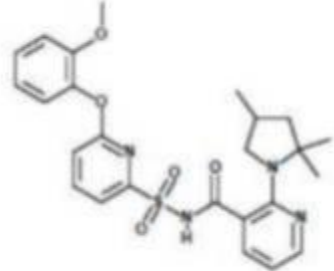
2626

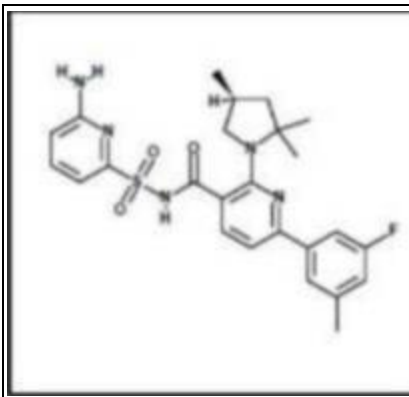


2627

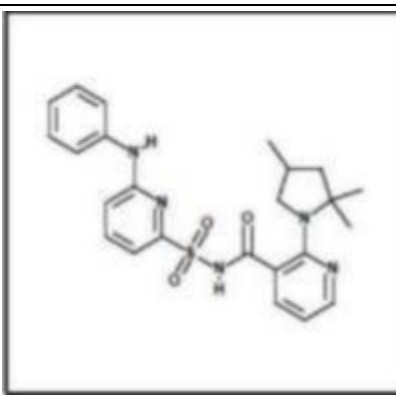


2628

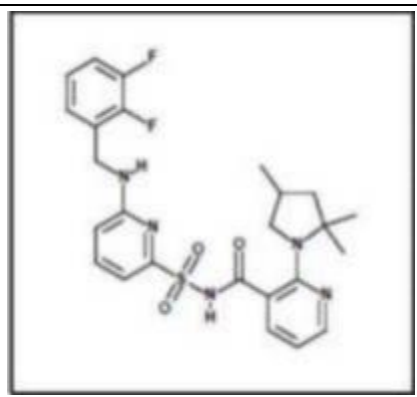
		
2629	2630	2631
		
2632	2633	2634
		
2635	2636	2637
		
2638	2639	2640



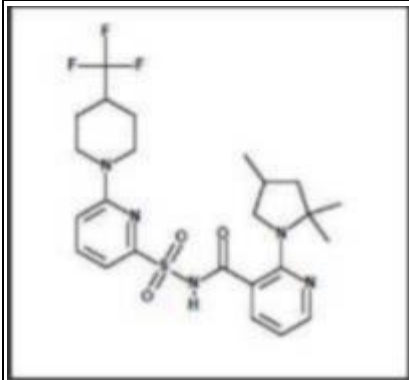
2641



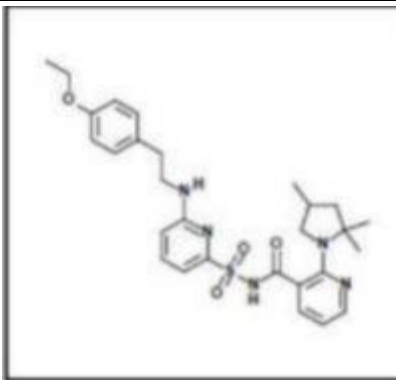
2642



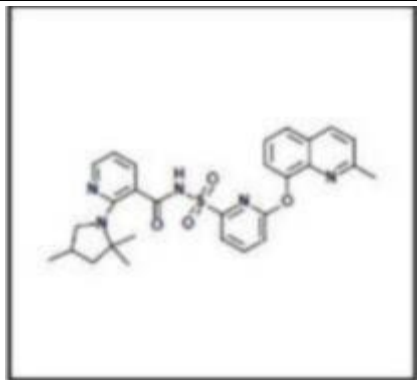
2643



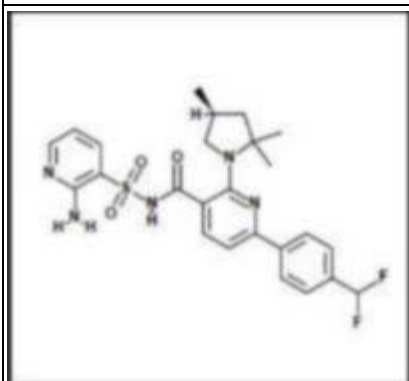
2644



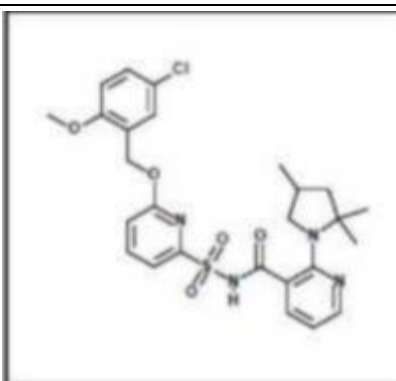
2645



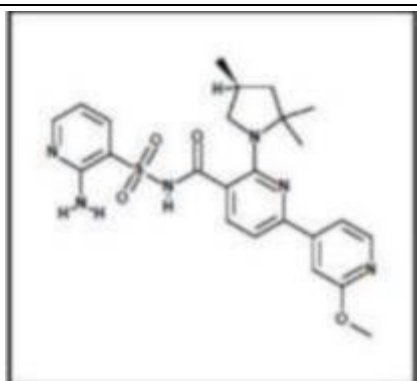
2646



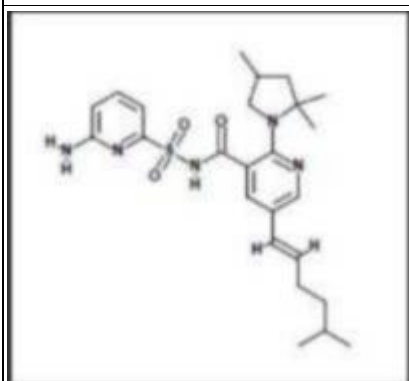
2647



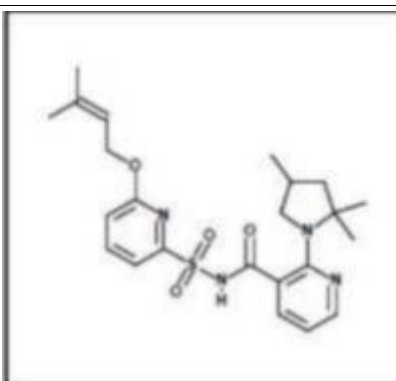
2648



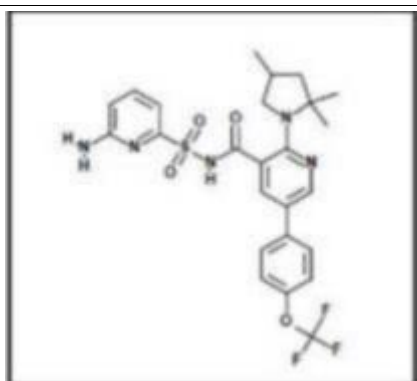
2649



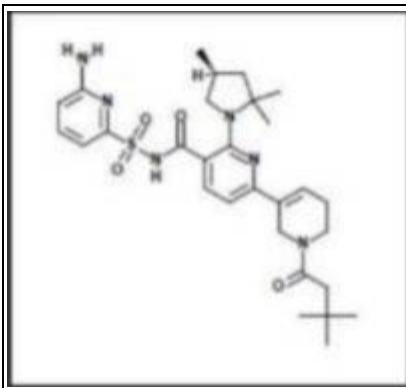
2650



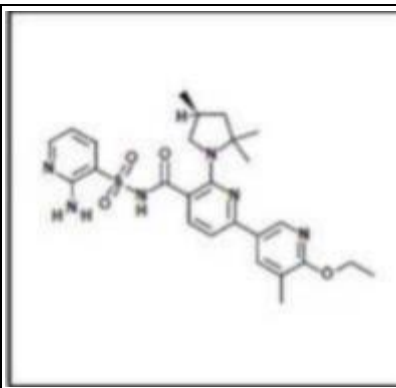
2651



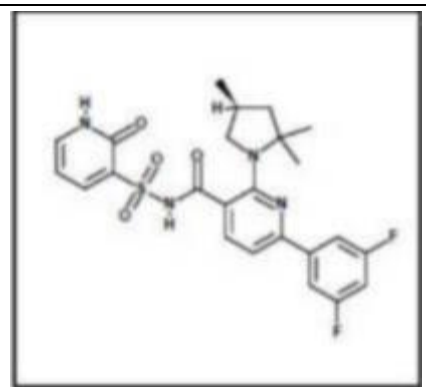
2652



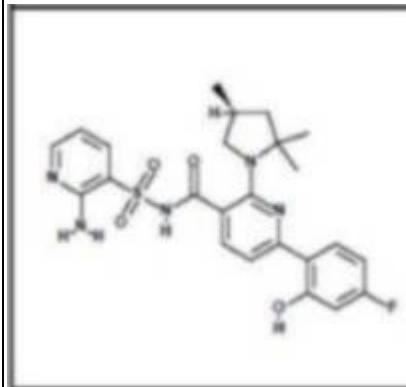
2653



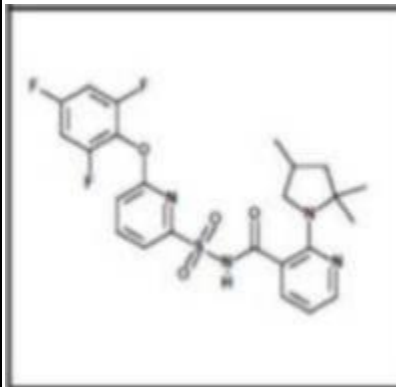
2654



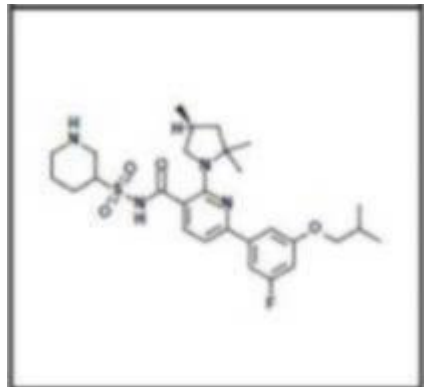
2655



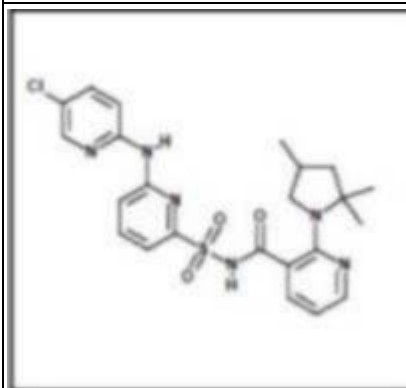
2656



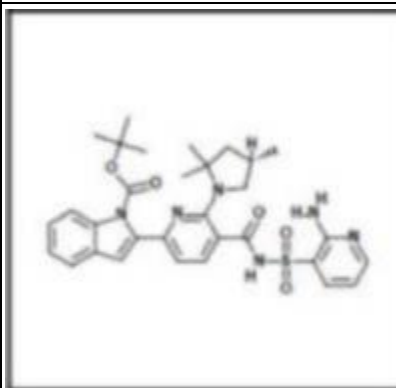
2657



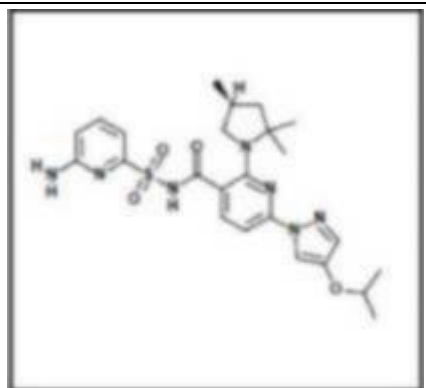
2658



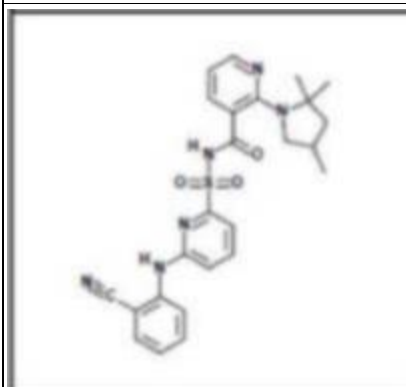
2659



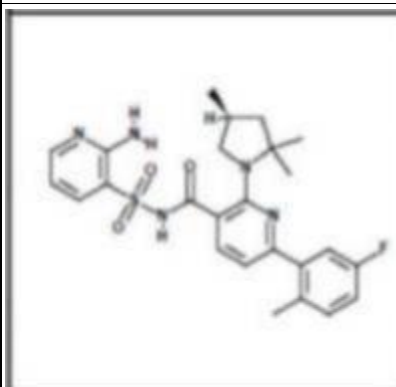
2660



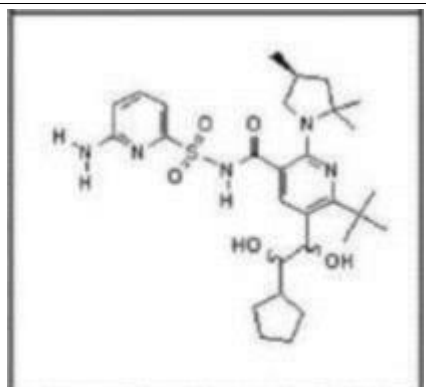
2661



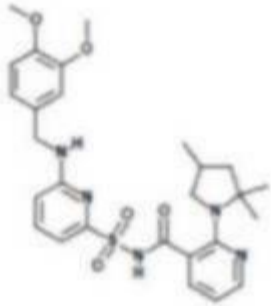
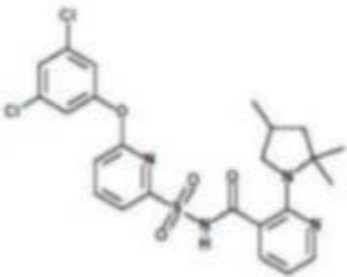
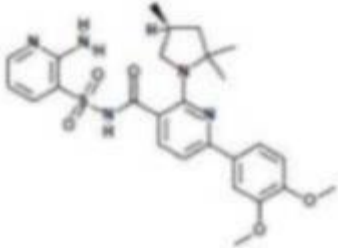
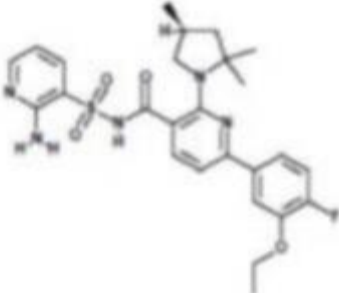
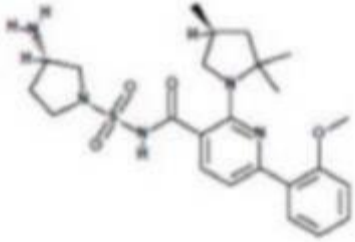
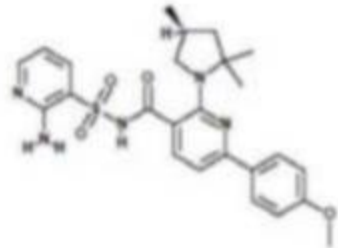
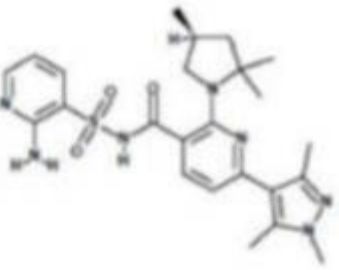
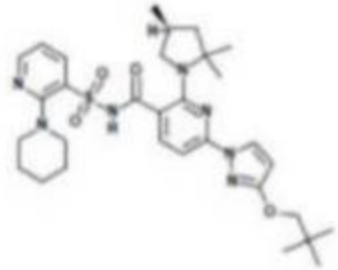
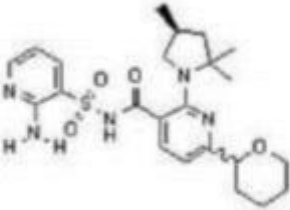
2662

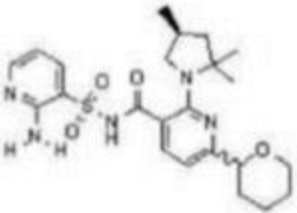
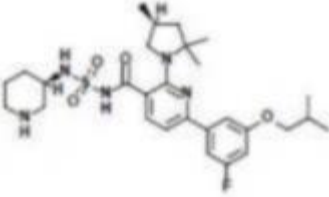
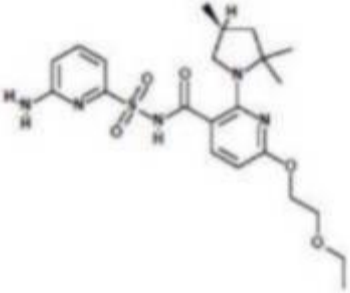
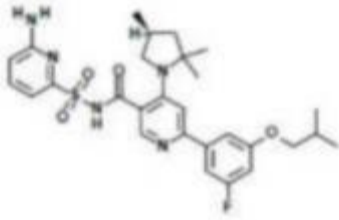
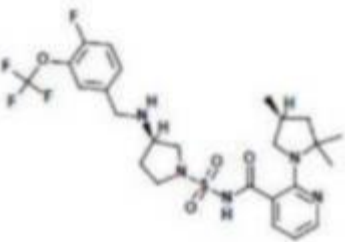
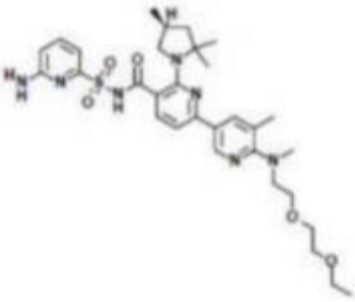
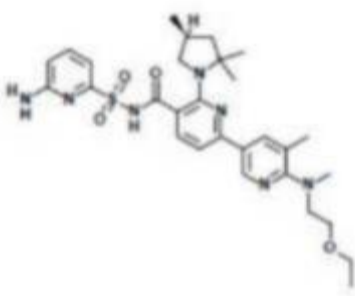
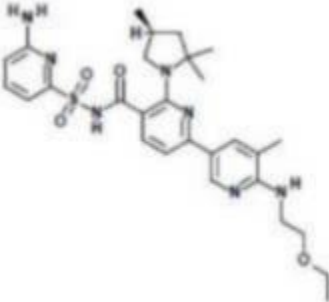
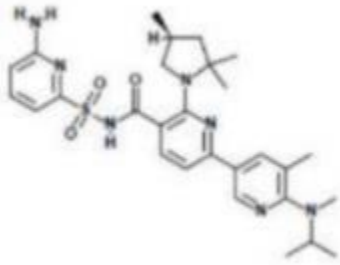
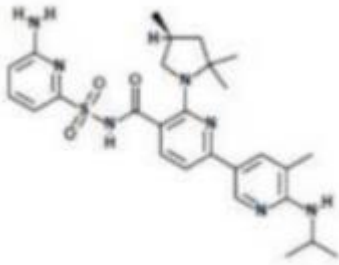


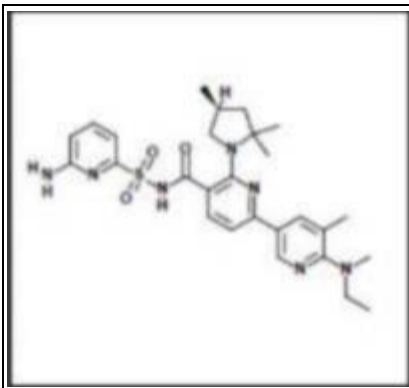
2663



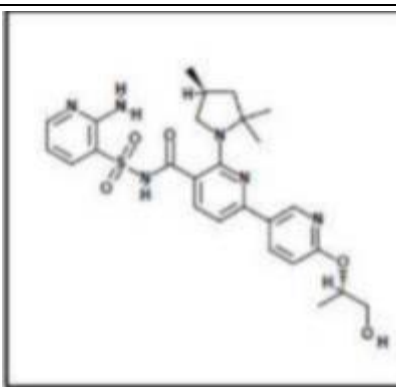
2664

		
2665	2666	2667
		
2668		2670
		
	2672	
		
	2675	

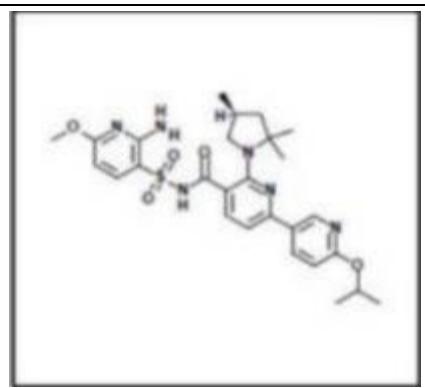
		
2677	2678	2679
		
2680	2681	2682
		
2683	2684	2685
		
2686	2687	2688



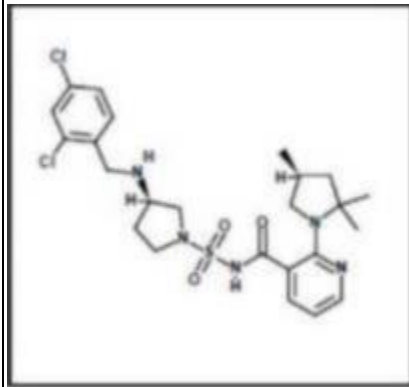
2689



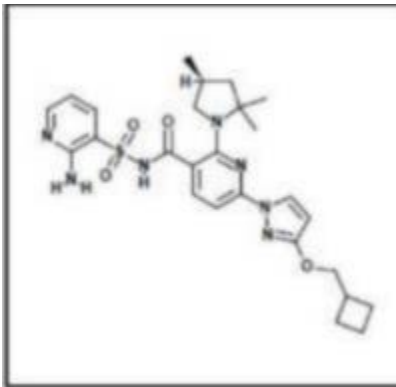
2690



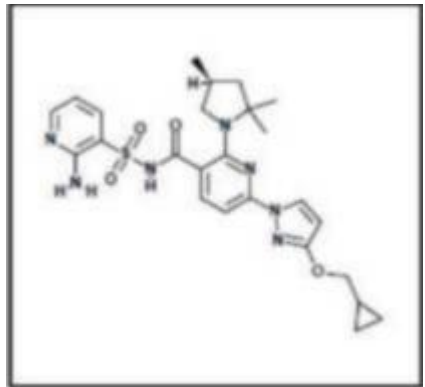
2691



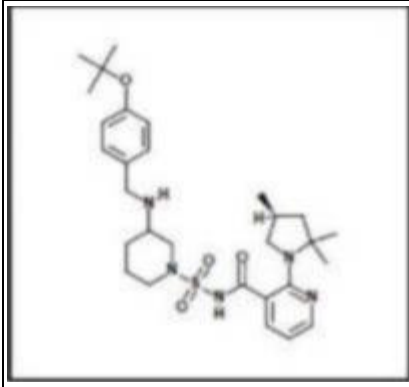
2692



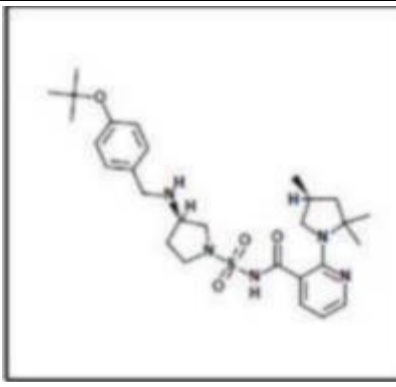
2693



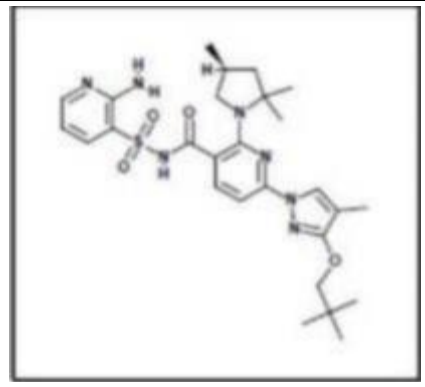
2694



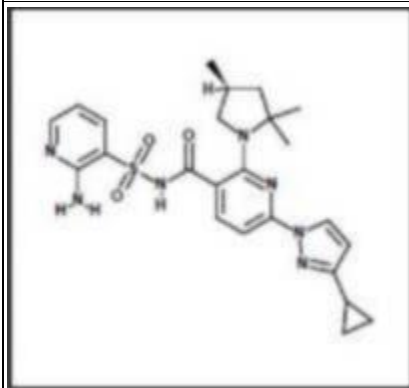
2695



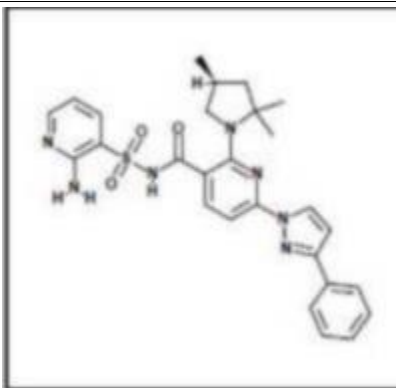
2696



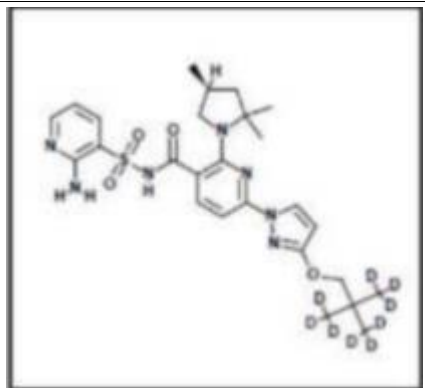
2697



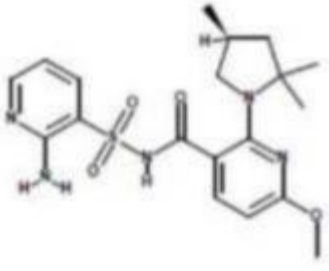
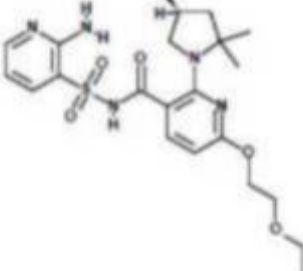
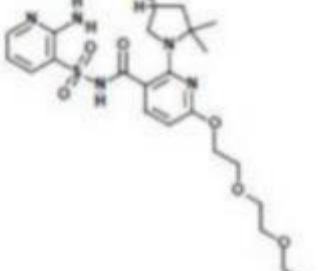
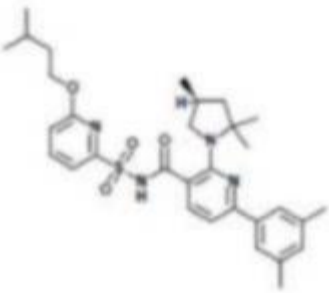
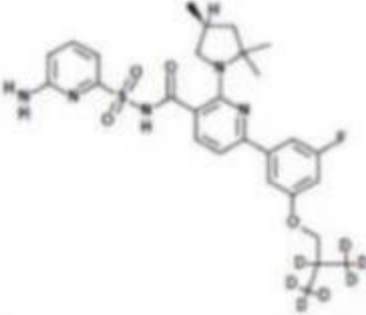
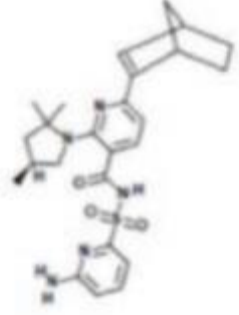
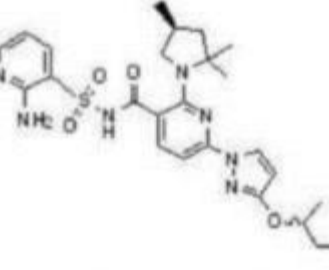
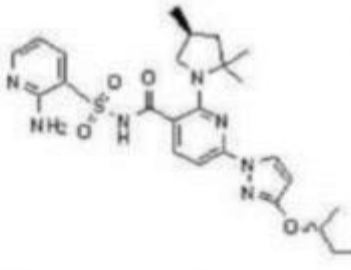
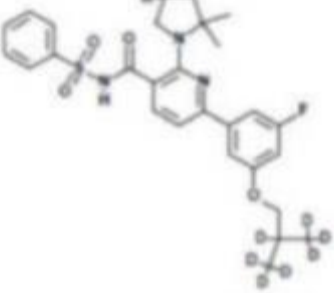
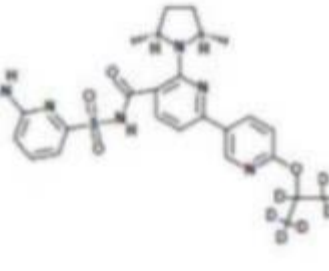
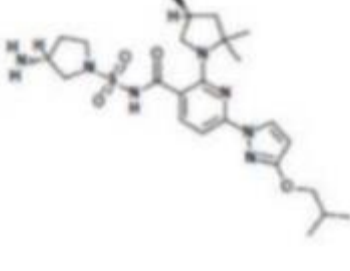
2698

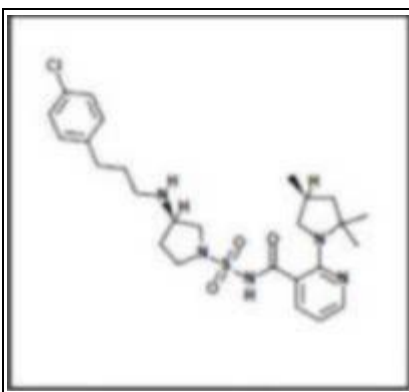
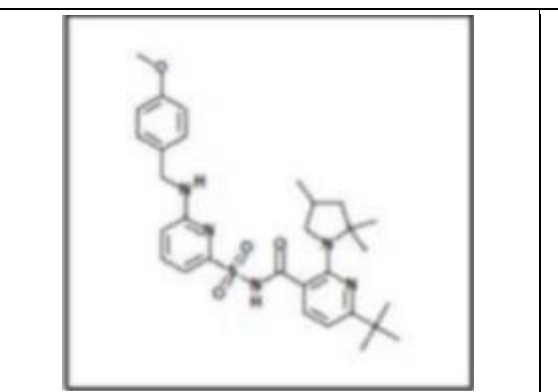
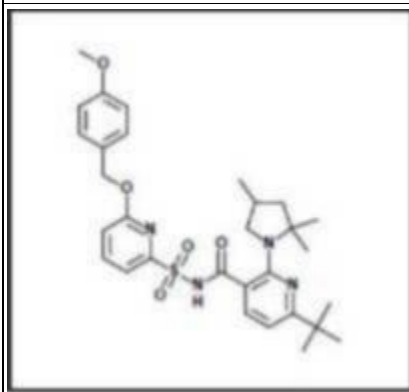
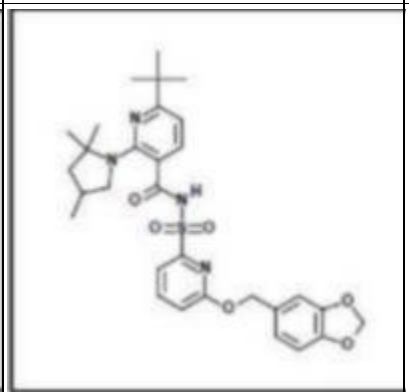
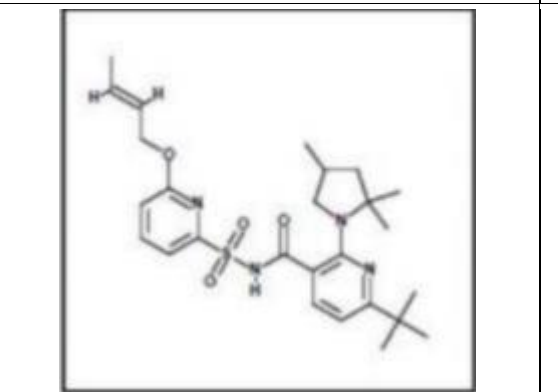
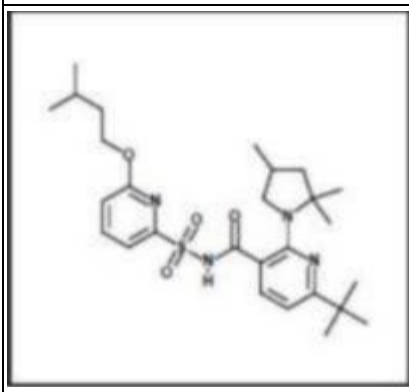
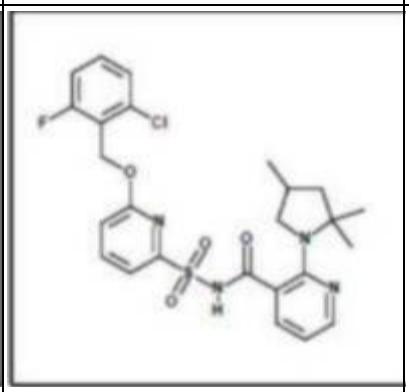
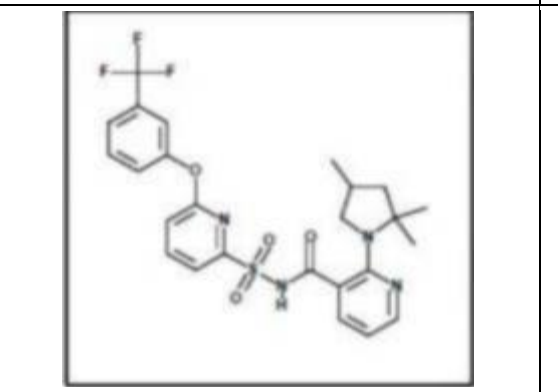
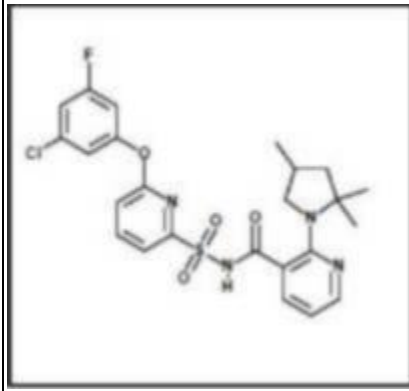
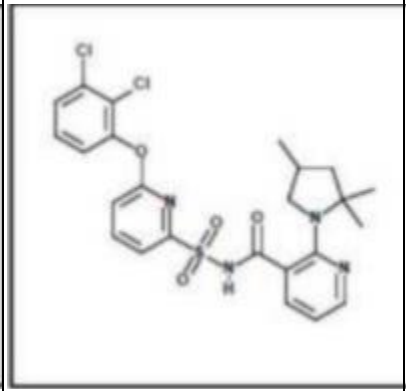
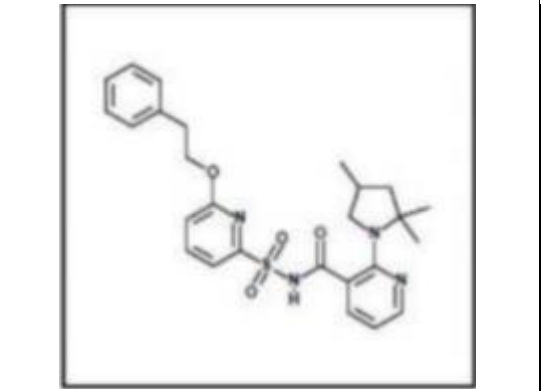


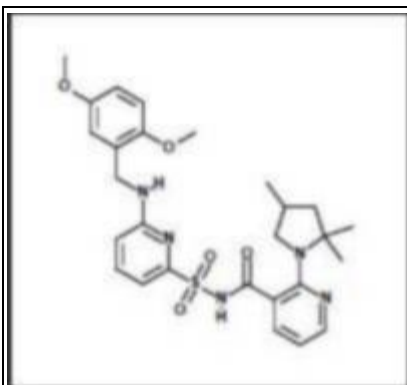
2699



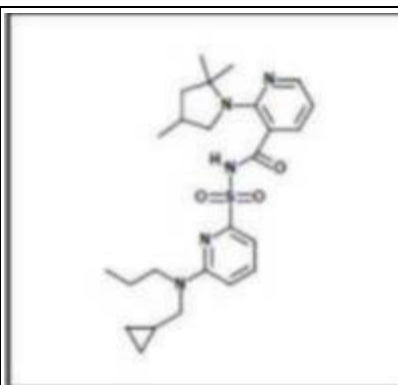
2700

		
2701	2702	2703
		
2704	2705	2706
		
2707		2709
		
2710		2712

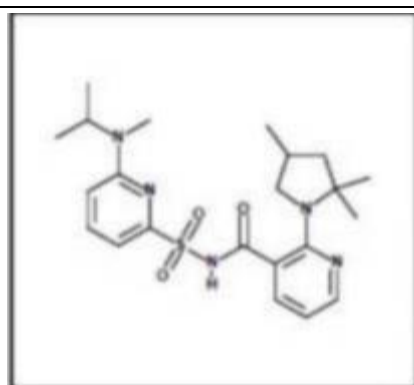
		
2713	2714	2715
		
2716	2717	2718
		
2719	2720	2721
		
2722	2723	2724



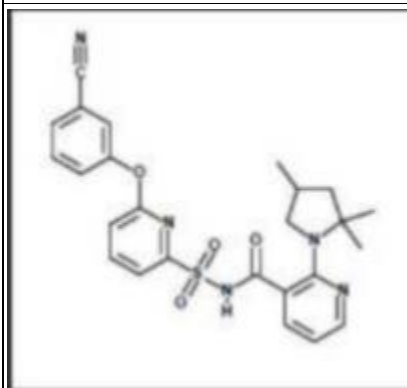
2725



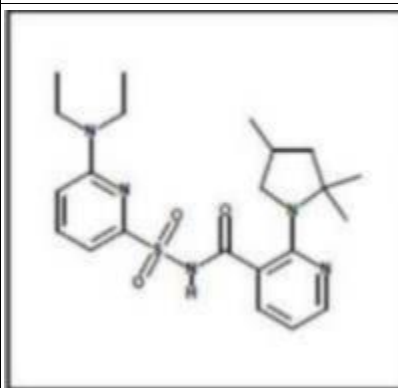
2726



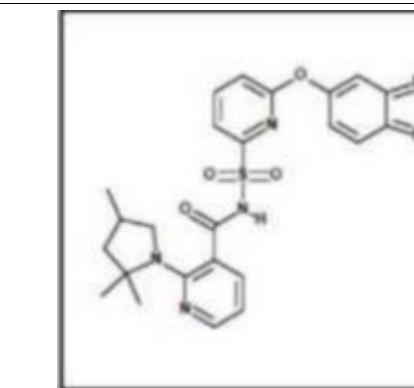
2727



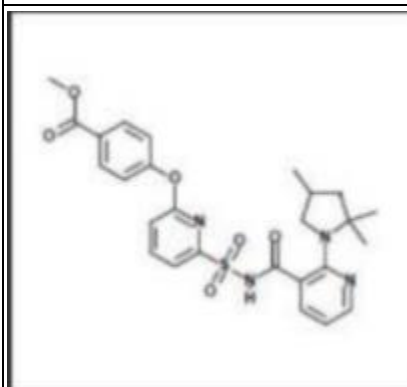
2728



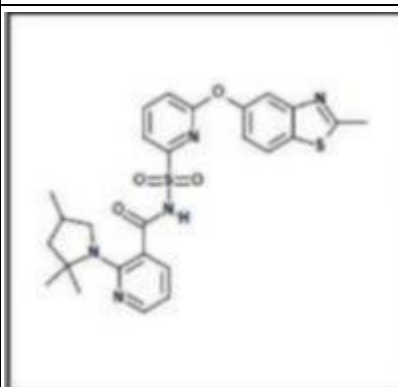
2729



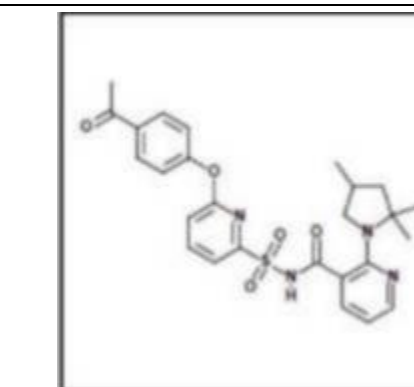
2730



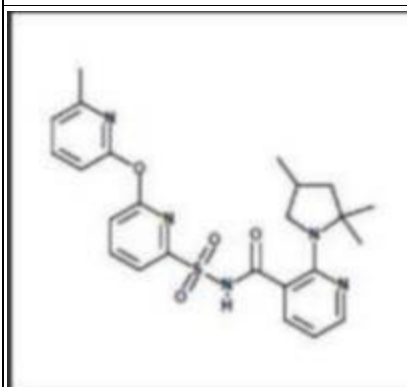
2731



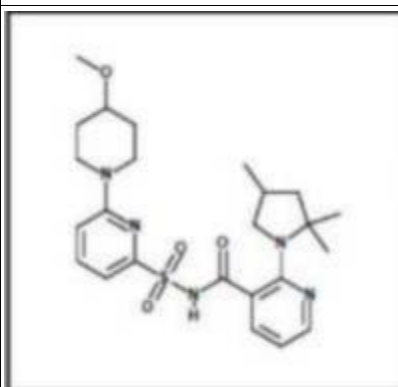
2732



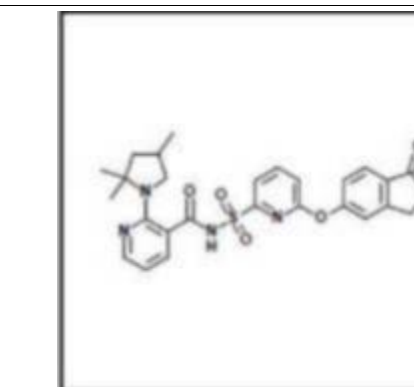
2733



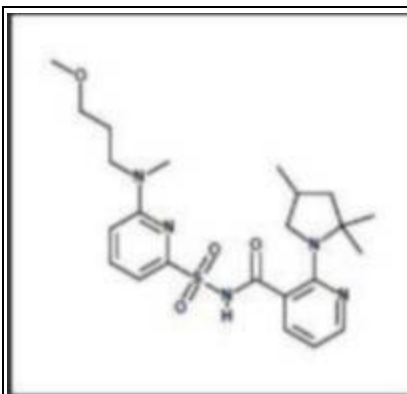
2734



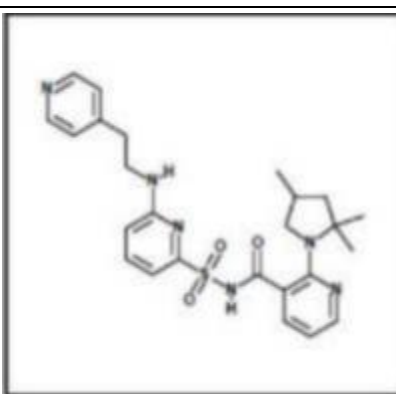
2735



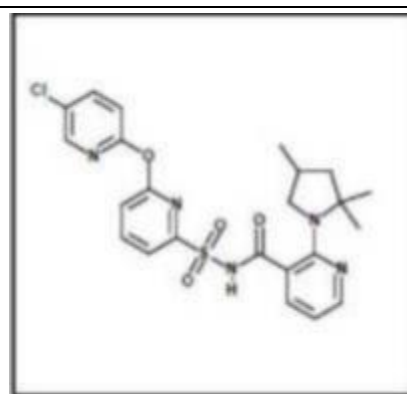
2736



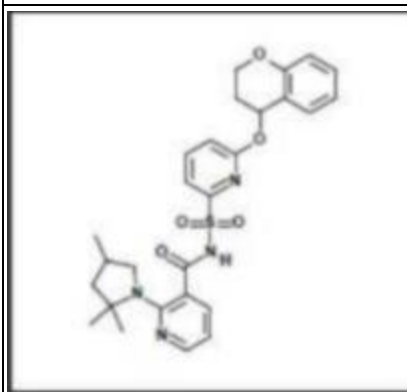
2737



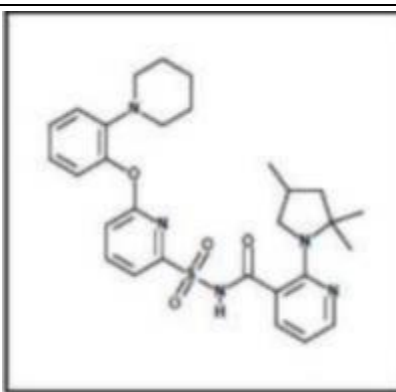
2738



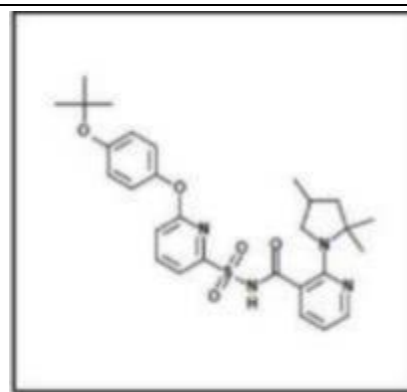
2739



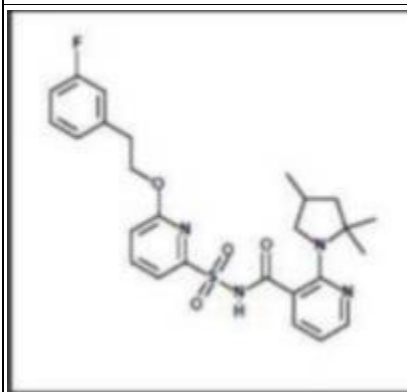
2740



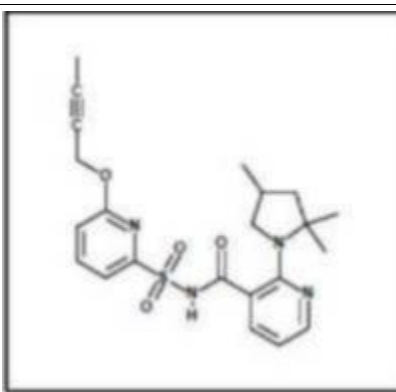
2741



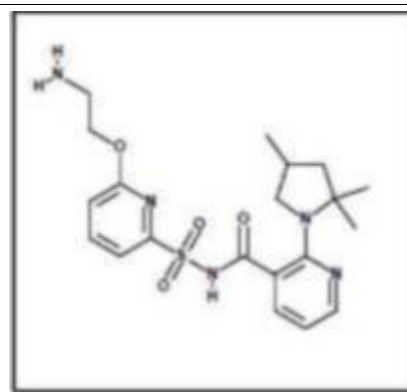
2742



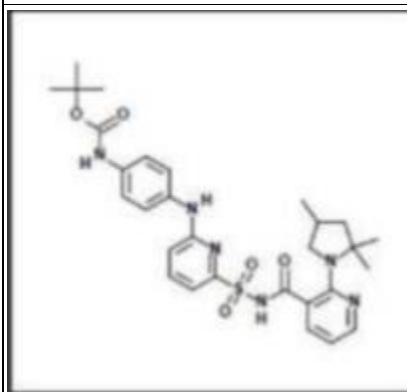
2743



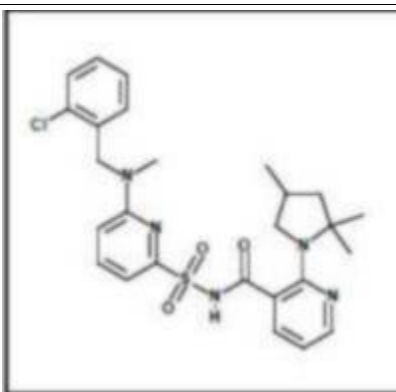
2744



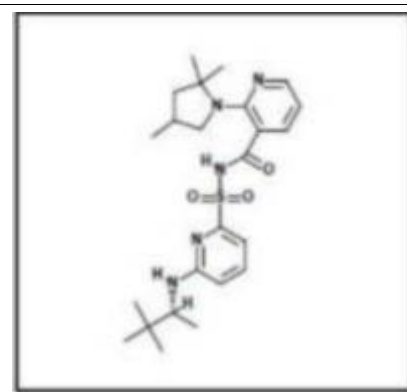
2745



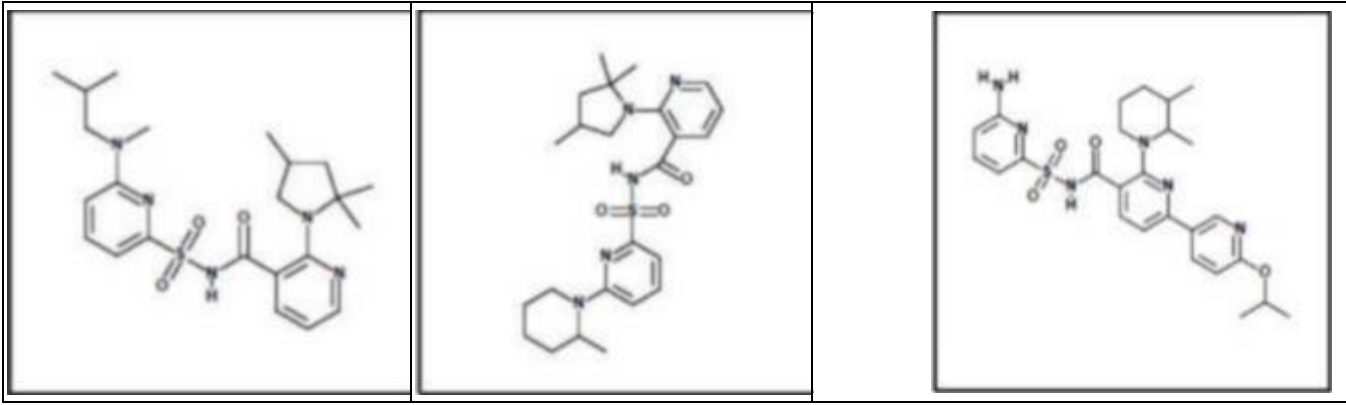
2746



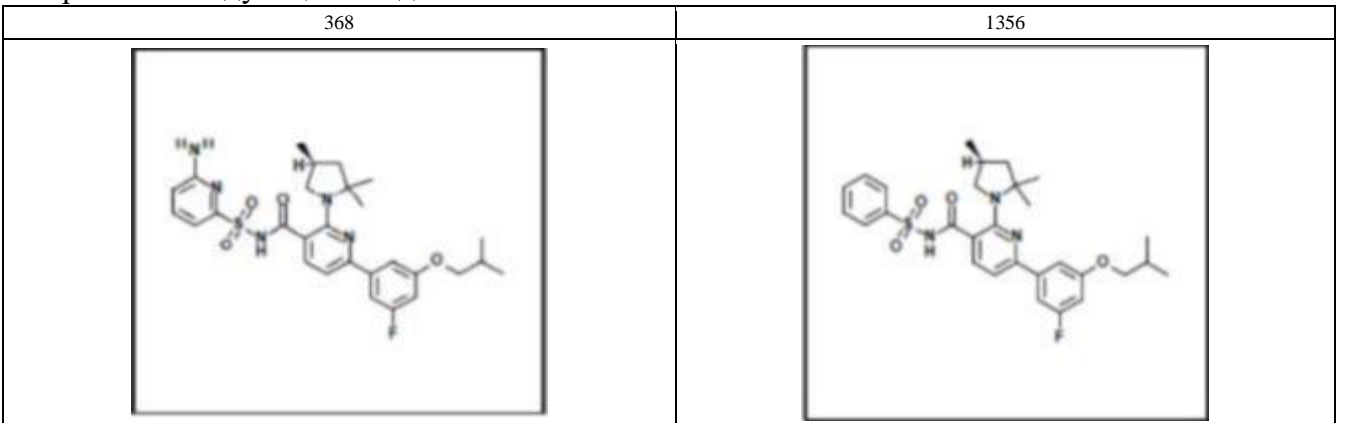
2747



353



25. Соединение по п.24, соль или его дейтерированное производное, где соединение выбрано из следующих соединений:

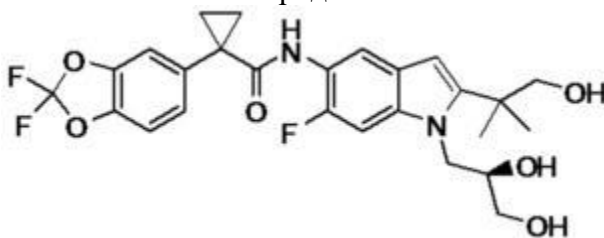


26. Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредуемых регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-25, соль или его дейтерированное производное и фармацевтически приемлемый носитель.

27. Фармацевтическая композиция по п.26, содержащая, кроме того, один или несколько дополнительных терапевтических агентов.

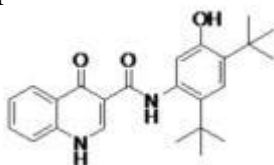
28. Фармацевтическая композиция по п.27, где один или несколько дополнительных терапевтических агентов включают модулятор CFTR.

29. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



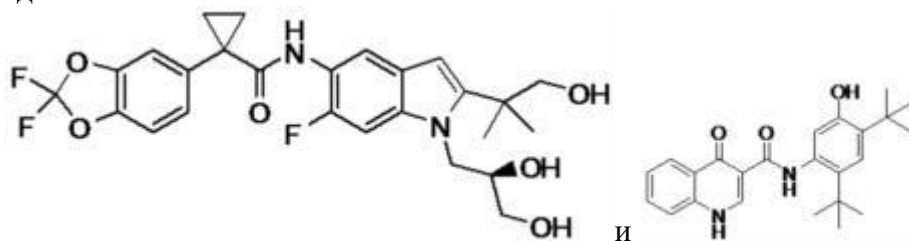
или его фармацевтически приемлемую соль.

30. Фармацевтическая композиция по п.27, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

31. Фармацевтическая композиция по п.27, где дополнительные терапевтические агенты представляют собой



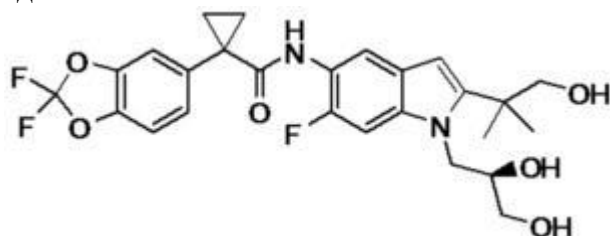
или их фармацевтически приемлемые соли.

32. Способ лечения кистозного фиброза у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-25, соль или его дейтерированного производного.

33. Способ по п.32, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов до, одновременно или после введения соединения.

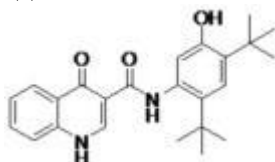
34. Способ по п.33, где один или несколько дополнительных терапевтических агентов включают модулятор CFTR.

35. Способ по п.33, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



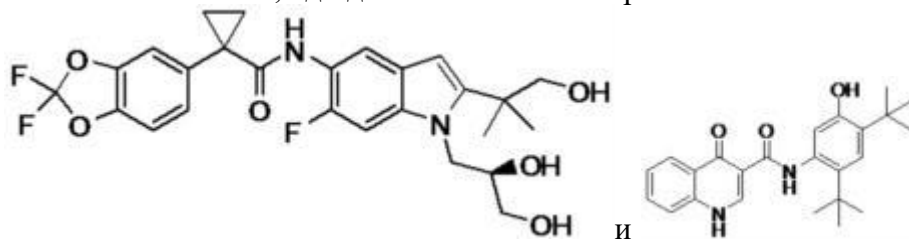
или его фармацевтически приемлемую соль.

36. Способ по п.33, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

37. Способ по п.33, где дополнительные терапевтические агенты представляют собой



или их фармацевтически приемлемые соли.

38. Способ по п.32, где пациент является гомозиготным по F508del мутации.

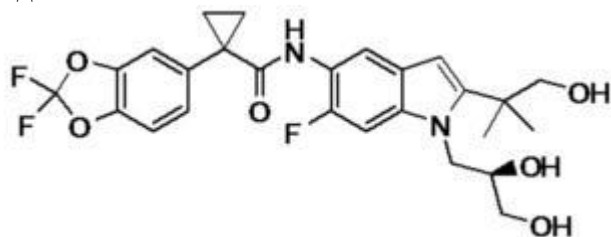
39. Способ по п.32, где пациент является гетерозиготным по F508del мутации.

40. Способ лечения кистозного фиброза у пациента, включающий введение пациенту эффективного количества фармацевтической композиции по п.26.

41. Способ по п.40, дополнительно включающий введение пациенту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов до, одновременно или после введения фармацевтической композиции.

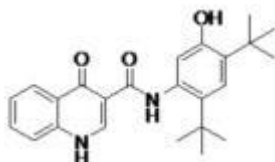
42. Способ по п.41, где один или несколько дополнительных терапевтических агентов включают модулятор CFTR.

43. Способ по п.41, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



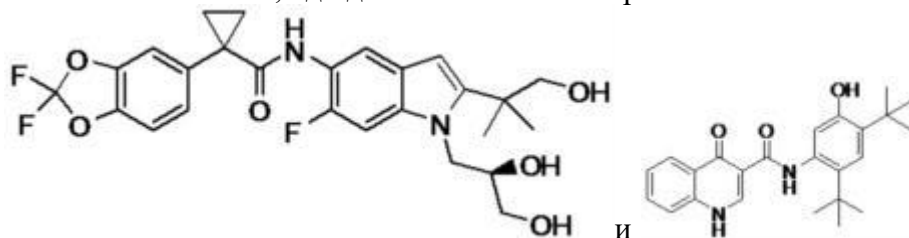
или его фармацевтически приемлемую соль.

44. Способ по п.41, где по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

45. Способ по п.41, где дополнительные терапевтические агенты представляют собой



или их фармацевтически приемлемые соли.

46. Способ по п.40, где пациент является гомозиготным по F508del мутации.

47. Способ по п.40, где пациент является гетерозиготным по F508del мутации.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 указанного выше Кодекса поступило возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту (за исключением изобретений по независимым пунктам 24 и 25 формулы) требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для ее осуществления специалистом в данной области техники, а также несоответствием группы изобретений (за исключением изобретений по независимым пунктам 24 и 25 формулы) по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость».

К возражению, кроме копии оспариваемого патента, приложены копии следующих материалов:

- таблица 1 «Неподтвержденные значения для кольца «С» (далее – [1]);

- таблица 2 «Неподтвержденные значения для радикала R1, а также неподтвержденные значения дополнительные заместители» (далее – [2]);
 - таблица 3 «Неподтвержденные значения для радикала R2» (далее – [3]);
 - таблица 4 «Неподтвержденные значения для радикала R3» (далее – [4]);
 - таблица 5 «Неподтвержденные значения для радикала R4» (далее – [5]);
 - таблица 6 «Неподтвержденные значения радикала R» (далее – [6]);
 - таблица 7 «Неподтвержденные значения для переменной n» (далее – [7]);
- учебное пособие В.Г. Беликов «Фармацевтическая химия», Москва, «МЕДпресс-информ», 2007, с.27-29 (далее – [8]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом в данной области техники, сводится к следующему.

В описании к оспариваемому патенту отсутствуют достаточные сведения о получении соединений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы с разными по химической природе радикалами.

В подтверждение своего мнения, лицом, подавшим возражение, представлены таблицы [1]-[7], в которых указаны неподтвержденные значения кольца С, радикалов R1, R2, R3, R4, R и переменной n.

Также, по мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют сведения, подтверждающие возможность достижения технического результата в отношении всех соединений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы с разными по химической природе радикалами.

При этом со ссылкой на учебное пособие [8] (с.27-29) отмечено, что специалисту в данной области техники хорошо известно, что существует прямая зависимость между строением молекулы химического соединения и

проявляемыми ею биологическими свойствами (влиянием на живой организм).

Разные по химической природе радикалы, а также их сочетания внутри одной молекулы могут придавать ей различные биологические свойства, поскольку они способны влиять на конфигурацию и физико-химические характеристики всей молекулы.

По мнению лица, подавшего возражение, в соответствии с описанием к оспариваемому патенту, технический результат изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы заключается в реализации их назначения, которое в свою очередь, представляет собой получение соединений, полезных для лечения заболеваний, опосредованных регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

При этом данные по биологической активности полученных соединений (см. табл.1 и табл.2), представленные в таблице 3 описания к оспариваемому патенту не описывают все возможные группы радикалов разной химической природы (неподтвержденные значения см. в приложениях [1]-[7]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 26, 32 и 40 с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом в данной области техники, сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, назначение композиции по независимому пункту 26 формулы и способов по независимым пунктам 32 и 40 формулы оспариваемого патента напрямую коррелирует с назначением изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы и полностью основано на характере биологической активности предложенных в оспариваемом патенте соединений.

При этом по мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту не подтверждена возможность получения соединений со всеми указанными группами радикалов разной химической

природы, а также возможность достижения в отношении всех указанных соединений технического результата.

Кроме того, в возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют примеры фармацевтических композиций, а также примеры, иллюстрирующие их использование с достижением указанного технического результата.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что на основании представленного в описании к оспариваемому патенту объема информации нельзя сделать вывод о возможности достижения указанного технического результата в отношении всех соединений по независимым пунктам 1, 21, 22, 23 формулы оспариваемого патента, а также композиций по пунктам 26-31 и способов лечения по пунктам 32-47 формулы.

Суть доводов возражения в отношении несоответствия изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23, формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «промышленная применимость», сводится к следующему.

Изобретения по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента охватывают большое количество соединений, описываемых общими структурными формулами Ib-iii, Ib-iv, Ib-v и Ib-vi в сочетании с перечнем возможных значений радикалов разной химической природы и их различных заместителей.

При этом в возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту приведены данные, касающиеся биологической активности только в отношении некоторых соединений, которых, по мнению лица, подавшего возражение, недостаточно для подтверждения биологической активности всех соединений с разными по химической природе значениями радикалов.

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что в таблицах [1]-[7] им приведены неподтвержденные значения радикалов для соединений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента, при этом отмечено, что отсутствуют не только упомянутые сведения о

возможности фактического получения соединений с указанными значениями радикалов, но и сведения о возможности достижения с их помощью технического результата, и, соответственно, реализации назначения.

Суть доводов возражения в отношении несоответствия изобретений по пунктам 26-31 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «промышленная применимость», сводится к следующему.

С учетом наличия в независимом пункте 26 формулы оспариваемого патента, описывающего фармацевтическую композицию, отсылки к соединениям по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы, в полной мере справедливы вышеизложенные доводы об отсутствии в описании к оспариваемому патенту подтверждения реализации назначения всех соединений с разными по химической природе радикалами.

Кроме того, в возражении отмечено, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют примеры фармацевтических композиций, а также примеры, иллюстрирующие их использование с достижением указанного технического результата.

Суть доводов возражения в отношении несоответствия изобретений по пунктам 32-47 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «промышленная применимость» частично, сводится к следующему.

Назначение способов по пунктам 32 и 41 формулы оспариваемого патента напрямую коррелирует с назначением соединений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы и основано на характере их биологической активности.

По мнению лица, подавшего возражение, в описании к оспариваемому патенту отсутствуют примеры реализации способа, иллюстрирующие достижение назначения с использованием соединений, указанных в пунктах 1, 21, 22 и 23 формулы, а также с использованием композиции по пункту 26 формулы оспариваемого патента.

При этом отмечено, что если бы такие примеры содержались, то их недостаточно для подтверждения возможности осуществления способов с

достижением указанного назначения в отношении всех соединений с разными по химической природе радикалами.

От патентообладателя, уведомленного в установленном порядке о поступлении и содержании возражения, в корреспонденции, поступившей 24.07.2023, представлен отзыв на указанное возражение (см. также приложение №1 к протоколу заседания коллегии от 25.07.2023).

К отзыву приложены следующие материалы (копии):

- книга Сигэру ОАЭ, «Химия органических соединений серы», Москва, Химия, 1975 (далее – [9]);

- книга Терней А. «Современная органическая химия», том 2, Издательство Мир, 1981, с.386 (далее – [10]);

- книга Солдатенков А.Е. и др., «Основы органической химии лекарственных веществ», Москва, Химия, 2001 (далее – [11]);

- учебник Чуешов В.И. и др., «Промышленная технология лекарств», том 2, МТК-Книга, Издательство НФАУ, 2002 (далее – [12]);

- книга Муравьев И.А. «Технология лекарств», в 2-х томах, издание 3-е переработанное и дополненное, Москва, Медицина, 1980 (далее – [13]);

- ходатайство об исправлении ошибки, допущенной при публикации описания патента (далее – [14]);

- уведомление о внесении исправлений в публикацию описания патента (далее – [15]).

Патентообладатель обращает внимание на то, что при изучении материалов возражения им было обнаружено, что в опубликованном описании отсутствует большая часть страниц, в связи с чем, им незамедлительно было подано ходатайство об исправлении указанной ошибки (см. документ [14]). Уведомление о внесении исправлений в публикацию описания патента (см. документ [15]), было получено патентообладателем от уполномоченного лица ФИПС, однако исправленное описание на официальном сайте ФИПС на момент подачи отзыва еще не опубликовано.

В связи с тем, что исправленное описание на момент подачи отзыва не опубликовано, патентообладатель представил полное описание к оспариваемому патенту на электронном носителе, которое содержит 1481 страницу, вместо 197 опубликованных в качестве описания оспариваемого патента на сайте ФИПС в разделе «Открытые реестры».

Суть содержащихся в отзыве доводов сводится к следующему.

Патентообладатель отмечает, что в случае, если решается техническая проблема, заключающаяся в расширении арсенала технических средств определенного назначения, технический результат заключается в реализации этого назначения, следовательно, технический результат группы изобретений и назначение изобретений, согласно описанию к оспариваемому патенту, заключаются в наличии у полученных соединений активности модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

При этом отмечено, что указанное назначение и технический результат подтверждены в документах заявки и в описании к оспариваемому патенту в протоколах 1 и 2, где описаны анализы детекции (выявления) и измерения модулирующих свойств соединений, результаты которых приведены в таблице 3 (с.1440-1480 описания).

Таким образом, по мнению патентообладателя, в оспариваемом патенте в качестве технического результата заявлен и подтвержден результат, заключающийся в получении новых соединений, которые являются модуляторами регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

Технический результат, который рассматривается в возражении, а именно «получение соединений, полезных для лечения заболеваний, опосредованных регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе», не был сформулирован патентообладателем в описании к оспариваемому патенту, а сформулирован экспертизой при вынесении решения о выдаче патента.

В отзыве отмечено, что для групп соединений общих структурных формул, раскрытых в независимых пунктах 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента, существенными признаками, обеспечивающими реализацию назначения, т.е. проявление CFTR модулирующей активности является структура этих соединений, охарактеризованная общими формулами Ib-iii, Ib-iv, Ib-v, Ib-vi (где каждая из формул Ib-iv, Ib-v, Ib-vi подпадает под общую структуру Ib-iii) с указанием значений радикалов в частных вариантах выполнения соединений, раскрытых на с.111-187 описания и в таблице 1 (с.274-502 описания), подтвержденных 160 примерами синтеза – получения конкретных соединений и их физико-химическими константами (таблица 2 описания).

В таблице 3 описания к оспариваемому патенту представлены доказательства возможности реализации назначения совпадающего с техническим результатом, с подтверждением такой возможности в отношении 2739 соединений с разными по химической природе радикалами. При этом более 1600 соединений подпадают под объем изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы.

Патентообладатель указывает, что восемь соединений, для которых не указаны данные по активности не были протестированы на момент подачи заявки, но впоследствии, было выявлено, что они также проявляют указанный вид биологической активности.

Вместе с тем, патентообладатель приводит сравнительный анализ признаков, указанных в возражении в приложениях [1]-[7] и признаков, характеризующих радикалы в соединениях по оспариваемому патенту.

При этом патентообладатель отмечает, что специалисту известно, что реакции по которым в кольцо вводится кислород и серосодержащие фрагменты, протекают по одному механизму (см., например, книгу [9] (с.13) и книгу [10] (с.326)). Таким образом, специалист в данной области техники обладает необходимыми знаниями, чтобы получить соединения, в отношении

которых приведены соответствующие методики, но не представлены конкретные примеры.

Здесь патентообладатель обращает внимание на то, что в нормативных документах, в соответствии с положениями которых выдан оспариваемый патент, не содержится требования приведения сведений о получении всех соединений группы, а тем более подтверждения реализации назначения и достижения технического результата для всех соединений, описываемых общей структурной формулой.

Кроме того, патентообладатель отмечает, что наличие биологически активных свойств определяется химическим и пространственным строением вещества (см., например книгу [11] (с.18, раздел 1.5, строки 1-12, с.19, строки 5-10, с.15)), т.е. наличием в молекуле органического соединения конкретных групп или связей.

Назначением фармацевтической композиции по независимому пункту 26 формулы и способов по независимым пунктам 32 и 40 формулы оспариваемого патента является лечение заболеваний, опосредуемых регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

При этом патентообладатель выражает согласие с доводом возражения о том, что назначение композиции напрямую коррелирует с назначением соединений по оспариваемому патенту. А также подтверждает, что технический результат композиции по независимому пункту 26 формулы состоит в реализации ее назначения.

В отзыве отмечено, что существенными признаками изобретения по пункту 26 формулы оспариваемого патента, необходимыми для достижения технического результата/реализации назначения являются характеристики соединений входящих в композицию. Характеристики соединений раскрыты и подтверждены для более 2700 соединений в таблицах 1, 2 и 3 описания к оспариваемому патенту.

При этом как отмечено выше, по мнению патентообладателя, технический результат раскрыт и его достижение подтверждено в описании к оспариваемому патенту.

Вместе с тем, патентообладатель отмечает, что в описании к оспариваемому патенту и в документах заявки при раскрытии композиции были раскрыты признаки, характеризующие ингредиенты фармкомпозиции и их количества в общем виде, включая вспомогательные вещества, активные ингредиенты соединений по оспариваемому патенту, и дополнительные терапевтические агенты, а также указан источник, который может использовать специалист при изготовлении фармкомпозиции в зависимости от желаемой конкретной лекарственной формы, а именно Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, и Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J.C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, New York.

Также, по мнению патентообладателя, к достоверным источникам, в которых раскрыты общие принципы и способы получения фармацевтических композиций можно отнести сведения, раскрытые в источниках информации [12] и [13].

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту приведены достоверные сведения, свидетельствующие о влиянии соединений по пунктам 1-25 формулы оспариваемого патента на этиопатогенез заболевания.

Патентообладатель отмечает, что признаки, характеризующие изобретения в зависимых пунктах 27-31 формулы, также подробно раскрыты в описании.

В отношении способов по независимым пунктам 32 и 40 формулы оспариваемого патента в отзыве отмечено, что в описании приведены сведения о лечении CFTR опосредованных заболеваний, в частности кистозного фиброза, введением эффективного количества фармкомпозиций по изобретению.

В отношении соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» в отзыве представлены аналогичные доводы в отношении реализации назначения.

При этом в отзыве отмечено, что лицом, подавшим возражение, не установлено, т.е. не представлено доказательств, подтверждающих, что реализация назначения невозможна.

В корреспонденции, поступившей 13.09.2023, лицом, подавшим возражение, представлен ответ на отзыв патентообладателя.

К ответу приложены копии следующих материалов:

- учебник Тюкавкина Н.А. и др. «Биоорганическая химия» - 3-е изд., переработанное и дополненное, Москва, Дрофа, 2004 (далее – [16]);

- учебник Кунавина, Е.А. и др. «Органическая химия» Оренбург, "Оренбург, гос. ун-т", 2020 (далее – [17]).

Суть доводов технического характера по существу повторяет доводы возражения.

Кроме того, в ответе отмечено, что специалисту в области органической химии хорошо известно, что группировка радикалов по химической природе проводится в соответствии с особенностями их строения и проявляемыми свойствами. Как правило, группировка радикалов в формуле изобретения согласуется с принятой в области органической химии классификацией и номенклатурой (см., например, учебник [16] (схема 1.1., таблица 1.1) и учебник [17] (с. 40-42, 43, 45, 63, 75, 128-140).

По мнению лица, подавшего возражение, учитывая общие знания в области органической химии, в частности, основываясь на информации из вышеприведенных учебных пособий [16]-[17], специалист в данной области техники, без труда сможет отнести представленные в таблицах [1]-[7] неподтвержденные значения заместителей к радикалам разной химической природы, которые отличаются друг от друга, а также от подтвержденных в описании значений радикалов по своему строению и свойствам.

Вместе с тем, в ответе отмечено, что обязанность подтверждения заявленных притязаний, в том числе, в отношении подтверждения биологической активности, включая выявление негативного влияния на указанную активность соединений с неподтвержденными радикалами (см. таблицы [1]-[7] возражения), лежит исключительно на самом патентообладателе, а не на третьих лицах.

При этом отмечено, что патентообладатель не представил каких-либо сведений, указывающих на проявление биологической активности в случае использования соединений с радикалами, приведенными в упомянутых таблицах.

Также, лицом, подавшим возражение, отмечено, что с учетом возможных значений радикалов и их сочетаний в независимых пунктах 1, 21, 22 и 23 формулы, конечная структура и конфигурация соединений может быть настолько сложной и громоздкой, что предположить или спрогнозировать какими биологическими свойствами будут обладать данные соединения, просто невозможно.

Относительно зависимых пунктов 2-20 формулы в ответе отмечено, что данные пункты характеризуют всего лишь частные случаи сочетаний альтернативных признаков, приведенных в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента. Тот факт, что в возражении данные зависимые пункты отдельно не рассматриваются, не является свидетельством признания патентоспособности охарактеризованных в них изобретений.

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

С учетом даты подачи международной заявки (06.10.2015) и с учетом разъяснений, изложенных в пункте 27 Постановления Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 23 апреля 2019 г. N 10, правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту включает Гражданский Кодекс Российской Федерации в редакции, действовавшей на дату подачи заявки, по которой выдан оспариваемый

патент (далее – Кодекс), Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденный приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 29.10.2008 №327, зарегистрированный в Министерстве юстиции Российской Федерации 20.02.2009 №13413 (далее – Регламент ИЗ).

При этом дата фактического поступления материалов заявки в федеральный орган исполнительной власти (10.05.2017) служит основанием для установления правовой базы для оценки правомерности проведения административных процедур, предшествующих выдаче оспариваемого патента, что с учетом доводов возражения в данном споре не требуется.

В соответствии с пунктом 27 Постановления Пленума Верховного Суда Российской Федерации от 23 апреля 2019 г. N 10 г. Москва от "О применении части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации", При оспаривании решений Роспатента и федерального органа исполнительной власти по селекционным достижениям суды должны учитывать: заявки на выдачу патента, заявки на товарный знак, а также заявки на наименование места происхождения товара подлежат рассмотрению в порядке, установленном законодательством, действовавшим на дату подачи заявки, а международные заявки на изобретение, промышленный образец или товарный знак и преобразованные евразийские заявки - на дату поступления заявки в Роспатент.

По возражениям против выдачи патента, предоставления правовой охраны товарному знаку, наименованию места происхождения товара основания для признания недействительным патента, предоставления правовой охраны товарному знаку, наименованию места происхождения товара определяются исходя из законодательства, действовавшего на дату подачи заявки в Роспатент или в федеральный орган исполнительной власти по

селекционным достижениям. Основания для признания недействительным патента на изобретение, выданного по международной заявке на изобретение или по преобразованной евразийской заявке, признания недействительным предоставления правовой охраны промышленному образцу или товарному знаку по международной регистрации определяются исходя из законодательства, действовавшего на дату поступления соответствующей международной или преобразованной евразийской заявки в Роспатент, если иное не предусмотрено международным договором Российской Федерации.

Вместе с тем подлежит применению порядок рассмотрения соответствующих возражений, действующий на момент обращения за признанием недействительными патента, предоставления правовой охраны товарному знаку, наименованию места происхождения товаров.

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

Согласно пункту 4 статьи 1375 Кодекса изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении, других отраслях экономики или в социальной сфере.

Согласно подпункту 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса (пункт 10.2. Регламента ИЗ) заявка на выдачу патента на изобретение должна содержать, в частности:

- описание изобретения, раскрывающее его сущность с полнотой, достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники;
- формулу изобретения, ясно выражающую его сущность и полностью основанную на его описании;
- чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения.

Согласно пункту 10.7.4.3.(1.1) Регламента ИЗ сущность изобретения как

технического решения выражается в совокупности существенных признаков, достаточной для достижения обеспечиваемого изобретением технического результата. Признаки относятся к существенным, если они влияют на возможность получения технического результата, т.е. находятся в причинно-следственной связи с указанным результатом.

Технический результат представляет собой характеристику технического эффекта, явления, свойства и т.п., объективно проявляющихся при осуществлении способа или при изготовлении либо использовании продукта, в том числе при использовании продукта, полученного непосредственно способом, воплощающим изобретение.

Согласно пункту 10.7.4.3.(1.2) Регламента ИЗ если при создании изобретения решается задача только расширения арсенала технических средств определенного назначения или получения таких средств впервые, технический результат заключается в реализации этого назначения.

Приводятся все существенные признаки, характеризующие изобретение; выделяются признаки, отличительные от наиболее близкого аналога, при этом указываются совокупность признаков, обеспечивающая получение технического результата во всех случаях, на которые распространяется испрашиваемый объем правовой охраны, и признаки, характеризующие изобретение лишь в частных случаях, в конкретных формах выполнения или при особых условиях его использования.

Согласно пункту 10.7.4.3.(3) Регламента ИЗ для характеристики химических соединений, а именно для низкомолекулярных соединений с установленной структурой - качественный состав (атомы определенных элементов), количественный состав (число атомов каждого элемента), связь между атомами и взаимное их расположение в молекуле, выраженное химической структурной формулой.

Согласно пункту 10.7.4.3.(4) Регламента ИЗ для характеристики композиций используются, в частности, следующие признаки:

- качественный состав (ингредиенты);

- количественный состав (содержание ингредиентов);
- структура композиции;
- структура ингредиентов.

Согласно пункту 10.7.4.3.(8) Регламента ИЗ для характеристики способов используются, в частности следующие признаки:

наличие действия или совокупности действий;

порядок выполнения действий во времени (последовательно, одновременно, в различных сочетаниях и т.п.);

условия осуществления действий; режим; использование веществ (исходного сырья, реагентов, катализаторов и т.д.), устройств (приспособлений, инструментов, оборудования и т.д.), штаммов микроорганизмов, линий клеток растений или животных.

Согласно пункту 10.7.4.5 Регламента ИЗ в описании показывается, как может быть осуществлено изобретение с реализацией указанного заявителем назначения, предпочтительно, путем приведения примеров, и со ссылками на чертежи или иные графические материалы, если они имеются.

Для изобретения, характеризующегося использованием неизвестного из уровня техники средства (устройства, вещества, штамма микроорганизма и т.д.), приводятся сведения, достаточные для получения этого средства.

Также в описании приводятся сведения, подтверждающие возможность получения при осуществлении изобретения того технического результата, который указан в разделе описания "Раскрытие изобретения". В качестве таких сведений приводятся объективные данные, например, полученные в результате проведения эксперимента, испытаний или оценок, принятых в той области техники, к которой относится заявленное изобретение или теоретические обоснования, основанные на научных знаниях.

Если несколько признаков изобретения выражены в виде альтернативы, показывается возможность получения технического результата при различных сочетаниях характеристик таких признаков.

Согласно пункту 10.7.4.5.(2) Регламента ИЗ если изобретение относится

к лекарственному средству, приводятся достоверные данные (в том числе, полученные в эксперименте на адекватных моделях), подтверждающие его пригодность для реализации назначения, в частности, сведения о влиянии этого средства на определенные звенья физиологических или патологических процессов или о связи с ними.

Если изобретение относится к группе (ряду) 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 соединения являются биологически активными, приводятся показатели активности этих соединений, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

Если изобретение относится к композиции (смеси, раствору, сплаву, стеклу и т.п.), приводятся примеры, в которых указываются ингредиенты, входящие в состав композиции, их характеристика и количественное содержание. Описывается способ получения композиции, а если она содержит в качестве ингредиента новое вещество, описывается способ его получения.

Если ингредиент композиции выражен в виде группы химических соединений, описываемых общей структурной формулой, то приводятся примеры композиций, содержащих химические соединения с разными по химической природе радикалами с подтверждением возможности реализации

указанного назначения.

Согласно пункту 10.7.4.5.(4) Регламента ИЗ для изобретения, относящегося к способу профилактики и/или лечения заболеваний людей или животных, приводятся данные, свидетельствующие о влиянии способа на этиопатогенез заболевания или на состояние организма, а для изобретения, относящегося к способу диагностики состояния или заболевания, - сведения о связи с ними диагностического фактора. Могут быть также приведены другие достоверные данные, подтверждающие пригодность способа для лечения, профилактики или диагностики указанного заболевания или состояния (полученные, в частности, в эксперименте на адекватных моделях или иным путем). При использовании в способе биологически активного вещества или физического фактора приводятся сведения об их дозах и режимах.

В соответствии с пунктом 10.8.(2) Регламента ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании, т.е. характеризуемое ею изобретение должно быть раскрыто в описании, а определяемый формулой изобретения объем правовой охраны должен быть подтвержден описанием.

В соответствии с пунктом 10.8.(3) Регламента ИЗ формула изобретения должна выражать сущность изобретения, т.е. содержать совокупность его существенных признаков, достаточную для достижения указанного заявителем технического результата.

Согласно пункту 24.5.1.(2) Регламента ИЗ при установлении возможности использования изобретения в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности, проверяется, указано ли назначение изобретения в описании, содержащемся в заявке на дату подачи (если на эту дату заявка содержала формулу изобретения - то в описании или формуле изобретения). Кроме того, проверяется, приведены ли в указанных документах и чертежах, содержащихся в заявке на дату подачи, средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения.

При отсутствии таких сведений в указанных документах допустимо,

чтобы упомянутые средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Если о возможности осуществления изобретения и реализации им указанного назначения могут свидетельствовать лишь экспериментальные данные, проверяется наличие в описании изобретения примеров его осуществления с приведением соответствующих данных (пункт 10.7.4.5 Регламента ИЗ), а также устанавливается, являются ли приведенные примеры достаточными, чтобы вывод о соблюдении указанного требования распространялся на разные частные формы реализации признака, охватываемые понятием, приведенным заявителем в формуле изобретения.

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

Независимые пункты 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента раскрывают соединения, описываемые общими структурными формулами Ib-iii, Ib-iv, Ib-v и Ib-vi и их фармацевтически приемлемые соли или дейтерированные производные.

Независимый пункт 26 формулы оспариваемого патента раскрывает фармацевтическую композицию для лечения заболеваний, опосредуемых регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR). Зависимые пункты 27-31 раскрывают композиции в сочетании с одним или несколькими известными дополнительными терапевтическими агентами модуляторами CFTR.

Независимые пункты 32 (зависимые пункты 33-39) и 40 (зависимые пункты 41-47) формулы оспариваемого патента раскрывают способы лечения кистозного фиброза у пациента, включающие введение пациенту эффективного количества соединения по любому из пунктов 1-25, его соли или его дейтерированного производного и фармацевтической композиции по пункту 26, соответственно.

С учетом документов [14]-[15], анализ описания к оспариваемому патенту осуществлен в соответствии с представленным патентообладателем уточненным полным описанием к оспариваемому патенту, которое соответствует материалам заявки, предоставленным для ознакомления экспертным отделом ФИПС.

В отношении соответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом, необходимо отметить следующее.

Доводы лица, подавшего возражение, основаны на том, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют достаточные сведения о получении соединений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы с разными по химической природе радикалами.

В соответствии с доводами лица, подавшего возражение, речь идет не о гомологах подтвержденных значений радикалов, а именно о неподтвержденных значениях радикалов разной химической природы, а именно таких, как радикалы, указанные в таблицах [1]-[7] (неподтвержденные значения кольца С, радикалов R1, R2, R3, R4, R и переменной n).

С данным мнением нельзя согласиться по следующим причинам.

В описании к оспариваемому патенту представлено множество схем синтеза соединений с пояснениями и иллюстрациями процессов их получения.

Вместе с тем описание содержит несколько ссылок в качестве дополнительного руководства для более глубокого понимания химизма протекающих процессов.

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту (с. 719-1426, примеры получения 1-160) приведены примеры, в которых подробно описан синтез широкого ряда соединений, включая описание участвующих в реакции соединений, условий проведения реакции (время экспозиции,

температура, соотношение реагентов, растворители, соразтворители, вспомогательные реагенты и т. д.), и результаты современных физико-химических методов исследования, подтверждающих получение заявленных соединений.

Структурные формулы полученных соединений, представленные в таблице 1 описания, подтверждены известными методами (хромато-масс-спектрометрия (столбцы 2 и 3 таблицы 2), данными ЯМР (столбец 4 таблицы 2)) с указанием полученных физико-химических констант.

Кроме того, в описании получено большое количество структурно близких соединений, с разными по химической природе радикалами, но не вошедших в объем формулы изобретения по оспариваемого патенту.

Можно согласиться с доводом возражения, что из 2700 полученных соединений порядка 1600 подпадают под общие структурные формулы Ib-iii, Ib-iv, Ib-v и Ib-vi, соответствующие соединениям по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента.

Однако, с учетом раскрытых в описании схем синтеза, используемых исходных соединений (и схем их синтеза), а также условий синтеза для получения любого из предложенных в независимых пунктах 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента соединений, нельзя согласиться с тем, что объем экспериментально полученных соединений не является достаточным для специалиста в данной области техники (см. пункт 10.7.4.5.(2) Регламента ИЗ).

Что касается довода возражения о неподтвержденных значениях, в частности значениях кольца С (таблица 1), а именно о радикалах «С3-С14 гетероарильное кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой S» и «С3-С14 гетероциклическое кольцо, в котором любые из от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой S», необходимо отметить, что реакции, по которым в кольцо вводятся кислород и серосодержащие фрагменты, протекают по одному механизму (см., например, источники информации [9] и [10]).

Вместе с тем, специалисту в данной области техники, хорошо известно явление биоизостеризма (см., например, обзорная статья Зефирова О.Н. и др., «Об истории возникновения и развития биоизостеризма», Вестник Моск. ун-та. Серия 2 «Химия», 2002, т.43 №4, с.251-256), согласно которому серосодержащие органические соединения представляют собой аналоги кислородсодержащих соединений и специалисту не требуется дополнительного экспериментирования с целью получения указанных в возражении колец.

При этом источники информации [16]-[17] описывают общий уровень техники и относятся к принятой в области органической химии классификации соединений и их номенклатуре, без учета упомянутого выше явления биоизостеризма.

То же можно отметить и о других значениях радикалов, отмеченных в таблицах [2]-[7], и здесь можно согласиться с доводом патентообладателя, что представленное количество, более 2700 полученных конкретных соединений, является более чем достаточным, чтобы подтвердить возможность получения соединений с разными по химической природе радикалами, раскрытыми в независимых пунктах 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента. Довод возражения о том, что в объем изобретения входит порядка 1600 соединений, не отменяет того факта, что получение сходных соединений с разными по химической природе радикалами, достаточно освещено в материалах оспариваемого патента.

Следует напомнить, что согласно пункту 10.7.4.5.(2) Регламента ИЗ, если изобретение относится к группе (ряду) 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.

Что касается реализации назначения и сведений, подтверждающих возможность получения при осуществлении изобретения указанного технического результата (пункт 10.7.4.5 Регламента ИЗ), то в соответствии с положениями пункта 10.7.4.3.(1.2) Регламента ИЗ, необходимо отметить следующее.

В соответствии с описанием к оспариваемому патенту, технический результат изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы заключается в реализации их назначения, которое представляет собой получение соединений, обладающих активностью модулятора регулятора трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

Следует констатировать, что в таблице 3 описания к оспариваемому патенту, представлены доказательства возможности реализации назначения, совпадающего с техническим результатом, с подтверждением такой возможности в отношении 2739 соединений с разными по химической природе радикалами. При этом более 1600 соединений подпадают под объем изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента.

Что касается довода возражения, что в соответствии со сведениями из источника информации [8] о том, что разные по химической природе радикалы, а также их сочетания внутри одной молекулы могут придавать ей различные биологические свойства, то необходимо отметить, что в подтверждение данного довода в возражении не представлено сведений о том, что какие-либо соединения со сходной структурой обладают каким-либо иным видом активности, что, в свою очередь, могло бы позволить усомниться в достоверности представленных в описании к оспариваемому патенту сведений. При этом можно согласиться с мнением патентообладателя о том, что в соответствии со сведениями раскрытыми в

книге [11] наличие биологически активных свойств определяется химическим и пространственным строением вещества.

Вместе с тем, нормативно правовая база, действующая на дату подачи заявки, не требует представления сведений об активности для всех соединений группы.

В частности, согласно пункту 10.7.4.5.(2) Регламента ИЗ 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.

Таким образом, изобретения по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента раскрыты в описании в достаточной степени для их осуществления специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

В отношении соответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 26 (фармацевтическая композиция), 32 и 40 (способы лечения кистозного фиброза) с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом, необходимо отметить следующее.

Фармацевтическая композиция для лечения заболеваний, опосредуемых регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR), основана на использовании в качестве активного действующего компонента соединений, в том числе, по независимым пунктам 1, 21, 22 и 23 формулы .

Вывод о том, что упомянутые соединения раскрыты в описании в достаточной степени для их осуществления специалистом в данной области техники сделан выше.

Терапевтическая эффективность фармацевтической композиции определяется биологической активностью входящего в ее состав активного

ингредиента. При этом в описании приведены достоверные сведения, свидетельствующие о влиянии соединений по пунктам 1-25 формулы оспариваемого патента на этиопатогенез заболевания.

Так, согласно описанию к оспариваемому патенту, соединения эффективны при лечении CFTR-опосредованных заболеваний, таких как кистозный фиброз (муковисцидоз) (с.5 первый полный абзац описания). При этом раскрыто, что мутации в эндогенно экспрессируемом CFTR приводят к уменьшению апикальной анионной секреции, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкости (с. 16, последний абзац описания). Соединения по оспариваемому патенту модулируют CFTR, усиливая ионный перенос, что показано в протоколах анализов 1 и 2 описания в отношении более 2700 соединений, основная часть которых подпадает под объем пунктов 1, 21, 22 и 23 формулы оспариваемого патента.

Качественные и количественные результаты данных анализов приведены в таблице 3 описания, где продемонстрировано, что все 2739 испытанных соединений с разнообразными заместителями обладают упомянутой модулирующей активностью.

В примерах, раскрывающих тестирование полученных соединений на наличие биологической активности (протоколы 1 и 2), испытываемые соединения используют в виде раствора, добавляя их к апикальному раствору, покрывающему культуру клеток (например, апикальный раствор содержит (в мм) 145 Na глюконата, 1,2 MgCl₂, 1,2 CaCl₂, 10 глюкозы, 10 HEPES (с. 1429, абзацы 2 и 3 описания). Раствор представляет собой одну из жидких форм фармацевтической композиции.

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту раскрыты ингредиенты фармацевтической композиции и их количества в общем виде (с. 565-698), включая вспомогательные вещества (с. 566-568), активные ингредиенты соединений по изобретению и дополнительные терапевтические агенты, а также указан источник уровня техники, который

может использовать специалист при изготовлении фармкомпозиции в зависимости от желаемой конкретной лекарственной формы.

При этом можно согласиться, что специалисту в данной области техники известны общие принципы и способы получения фармацевтических композиций в зависимости от желаемой конкретной лекарственной формы (см., например, источники информации [12]-[13]).

Таким образом, изобретение по независимому пункту 26 формулы оспариваемого патента раскрыто в описании в достаточной степени для его осуществления специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

Назначением способов лечения, раскрытых в независимых пунктах 32 и 40 формулы оспариваемого патента, является лечение кистозного фиброза/муковисцидоза - заболевания, опосредуемого регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR).

Назначение способов лечения, как справедливо отмечено, как лицом, подавшим возражение, так и патентообладателем, напрямую коррелирует с назначением соединений по пунктам 1, 21, 22 и 23 и фармацевтической композиции по независимому пункту 26 формулы оспариваемого патента, выводы в отношении достаточности раскрытия сущности которых, сделаны выше. При этом технический результат изобретений по пунктам 32 и 40 формулы состоит в реализации назначения.

В описании к оспариваемому патенту раскрыто, что этиопатогенез кистозного фиброза заключается в том, что мутации в эндогенно экспрессируемом CFTR приводят к уменьшению апикальной анионной секреции, вызывая дисбаланс в транспорте ионов и жидкости. Происходящее снижение транспорта анионов способствует усилению накопления слизи в легких и сопутствующих микробных инфекций, что в конечном итоге приводит к смерти пациентов с кистозным фиброзом.

Соединения и, соответственно, композиции по оспариваемому патенту являются модуляторами белка CFTR, которые повышают активность этого

белка, причем усиление активности белка в результате действия модулятора CFTR может осуществляться через корректорный механизм или потенцирующий механизм. Модулятор CFTR увеличивает количество функционального белка CFTR на поверхности клетки, что приводит к усиленному ионному переносу.

Таким образом, соединения оспариваемого изобретения модулируют CFTR, усиливая ионный перенос. Детекция и измерение усиления ионного переноса, как неоднократно отмечено выше, продемонстрировано в протоколах анализов 1 и 2, данные представлены в таблице 3 описания к оспариваемому патенту.

Кроме того, в описании к оспариваемому патенту (с.698-713) приведены сведения о лечении CFTR опосредованных заболеваний, в частности кистозного фиброза, введением эффективного количества фармацевтических композиций по оспариваемому патенту, причем в некоторых вариантах, способ дает более чем 10-кратное увеличение переноса хлорида по сравнению с исходным переносом хлорида (с. 709 описания).

Таким образом, изобретения по независимым пунктам 32 и 40 формулы оспариваемого патента соответствуют требованиям, изложенным в пункте 10.7.4.5.(4) Регламента ИЗ, что позволяет признать, что они раскрыты в описании в достаточной степени для их осуществления специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

Признаки зависимых пунктов, раскрывают частные случаи осуществления изобретений по независимым пунктам 1, 21, 22, 23, 26, 32 и 40, следовательно, также раскрыты в описании в достаточной степени для их осуществления специалистом в данной области техники.

Что касается частных случаев, в которых в композиции используются один или несколько дополнительных терапевтических агентов (зависимые пункты 27-31), то необходимо констатировать, что такие комбинированные композиции того же назначения, обеспечивающие тот же технический результат, подробно раскрыты в описании (с. 550-552). Представлены

примеры таких конкретных композиций (варианты 144-155, с. 568-698), приведены пояснения и варианты комбинаций одного или более разных дополнительных терапевтических агентов из уровня техники с широким рядом соединений по оспариваемому патенту в фармкомпозициях. В частности, содержащих модуляторы CFTR, известные из уровня техники, а именно пункт 29 (тезакафтор, см. с569, 596, 718), пункт 30 (ивакафтор, с.606, 719), пункт 31 (тезакафтор и ивакафтор, с.719).

Также в описании к оспариваемому патенту раскрыты способы лечения, включающие введение одного или более терапевтического агента (пункты 33-39 и 41-45, см. вариант 158, с.552).

В соответствии с изложенным, необходимо констатировать, что оспариваемая группа изобретений раскрыта в описании в достаточной степени для ее осуществления специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

Анализ доводов сторон, касающихся оценки соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту (пункты 24 и 25 не оспариваются) условию патентоспособности «промышленная применимость», показал следующее.

Как изложено выше, в настоящем заключении, в описании и формуле указано назначение соединений по оспариваемому патенту (независимые пункты 1, 21, 22 и 23 формулы), композиции для лечения заболеваний, опосредуемых регулятором трансмембранной проводимости при муковисцидозе (CFTR) (независимый пункт 26, зависимые пункты 27-31) и способов лечения кистозного фиброза у пациента (независимые пункты 32 (зависимые пункты 33-39) и 40 (зависимые пункты 41-47)).

Также в настоящем заключении, для каждого упомянутого изобретения, подробно проанализирована возможность осуществления реализации назначения, что позволяет признать, что они могут быть использованы в здравоохранении.

Таким образом, не выявлено препятствий для признания оспариваемой группы изобретений соответствующей условию патентоспособности «промышленная применимость»(пункт 4 статьи 1375 Кодекса).

Следует констатировать, что в возражении не приведены доводы, позволяющие признать оспариваемую группу изобретений (независимые пункты 1, 21, 22, 23, 26, 32 и 40 формулы) несоответствующей требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом в данной области техники, а также несоответствующей условию патентоспособности «промышленная применимость».

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

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 14.04.2023, патент Российской Федерации на изобретение № 2734876 оставить в силе.