

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии палаты по патентным спорам
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия палаты по патентным спорам в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса Российской Федерации (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Некоммерческого партнерства «Объединение экспертов по биомедицинским, клеточным технологиям и регенеративной медицине» и фирмы «Целлтрион, Инк.», Корея (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 14.05.2012 против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2229288, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2229288 на группу изобретений "Стабильная изотоническая лиофилизированная протеиновая композиция" выдан по заявке № 98103237/15 на имя фирмы ДЖИНЕНТЕХ, ИНК., США (далее – патентообладатель). Патент действует со следующей формулой:

- «1. Стабильная изотоническая действующая композиция, содержащая протеин в количестве по крайней мере 50 мг/мл и растворитель, который разбавляет композицию, полученную из лиофилизированной смеси протеина и лиопротектора, отличающаяся тем, что молярное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, причем концентрация протеина в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что лиопротектором является сахароза или трегалоза.
3. Композиция по п.1 или 2 дополнительно включает буферный раствор.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что буферный раствор является гистидиновым или сукцинатным буфером.
5. Композиция по любому из пп.1-4 дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.
6. Стабильная действующая композиция, содержащая антитело в количестве по крайней мере 50 мг/мл и растворитель, который разбавляет композицию, полученную из лиофилизированной смеси антитела и лиопротектора, отличающаяся тем, что мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела, причем концентрация антитела в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация антитела в смеси до лиофилизации.
7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что антитело является анти-IgE-антителом или анти-HER2-антителом.
8. Композиция по п.6 или 7, которая является изотонической.
9. Способ получения стабильной изотонической действующей композиции, включающий разбавление лиофилизированной смеси протеина и лиопротектора, отличающийся тем, что мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси выполняют 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина в растворителе, причем концентрация протеина в разбавленной действующей композиции составляет по крайней мере 50 мг/мл, при этом концентрация протеина в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.
10. Способ получения композиции, включающий стадии а) лиофилизации смеси протеина и лиопротектора, причем мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, и б) разбавления лиофилизированной смеси стадии а) растворителем, при этом действующую композицию выполняют изотонической и стабильной, имеющей концентрацию протеина по меньшей мере 50 мг/мл.
11. Способ по п.10, отличающийся тем, что концентрация протеина в действующей композиции от 80 до 300 мг/мл.

12. Способ по п.10 или 11, отличающийся тем, что концентрация протеина в действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.

13. Способ по любому из пп.10-12, отличающийся тем, что лиофилизацию проводят при температуре выдержки, поддерживаемой на уровне 15-30 °С на протяжении всего процесса лиофилизации.

14. Готовый продукт, включающий флакон, содержащий лиофилизированную смесь протеина и лиопротектора, причем молярное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, разбавляемую растворителем до концентрации протеина в разбавленной действующей композиции по крайней мере 50 мг/мл.

15. Готовый продукт по п.14, дополнительно включающий второй флакон, который содержит растворитель.

16. Готовый продукт по п.15, отличающийся тем, что растворителем является бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), содержащая ароматический спирт, стерильную воду или стерильный физиологический раствор.

17. Композиция, включающая лиофилизированную смесь лиопротектора и антитела, отличающаяся тем, что молярное соотношение лиопротектора и антитела составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела.

18. Лекарственное средство для лечения млекопитающих, у которых имеются нарушения, характеризующиеся сверхэкспрессией HER2-рецептора, содержащее композицию по п.1.

19. Лекарственное средство по п.18, отличающееся тем, что оно предназначено для подкожного введения.

20. Композиция, содержащая анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 10 до 100 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество.

21. Композиция по п.20, дополнительно включающая наполнитель.

22. Композиция по п.20 или 21, которая лиофилизирована.

23. Композиция по любому из пп.20-22, которая разбавлена растворителем так, что концентрация анти-HER2-антитела в действующей композиции составляет от 10 до 30 мг/мл.
24. Композиция, содержащая анти-IgE-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 80 до 300 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество.
25. Композиция по п.24, которая лиофилизирована.
26. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что антитело в композиции является моноклональным антителом.
27. Композиции по п.6, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора у млекопитающих, путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции, при этом антитело в композиции связывает HER2-рецептор.
28. Композиция по п.27, отличающаяся тем, что она предназначена для введения подкожно.
29. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что мольное соотношение лиопротектора и антитела составляет 200-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела.
30. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что антитело является моноклональным антителом.
31. Композиция по п.17 или 30, отличающаяся тем, что лиопротектором является сахароза или трегалоза.
32. Композиция по п.26, отличающаяся тем, что включает моноклональное антитело в количестве от 50 до 400 мг/мл и растворитель, разбавляющий композицию, полученную из лиофилизированной смеси моноклонального антитела и сахара, выбранного из группы, состоящей из сахарозы и трегалозы, при этом мольное соотношение сахара и моноклонального антитела в смеси составляет 200-600 моль сахара на 1 моль моноклонального антитела, а концентрация моноклонального антитела в разбавленной действующей

композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация моноклонального антитела в смеси до лиофилизации.

33. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у людей, и предназначена для лечения рака, выбираемого из группы, состоящей из внутриматочного рака, рака легкого, толстой кишки и мочевого пузыря у людей, путем введения терапевтически эффективного количества композиции.

34. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у млекопитающих, и предназначена для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора у млекопитающих, путем подкожного введения терапевтически эффективного количества композиции.

35. Композиция по п.34, отличающаяся тем, что концентрация антитела в композиции составляет от 50 до 400 мг/мл.

36. Композиция по п.34 или 35, отличающаяся тем, что она получена растворением лиофилизированного антитела в растворителе.

37. Композиция по любому из пп.34-36, отличающаяся тем, что млекопитающим является человек.

38. Композиция по любому из пп.34-37, отличающаяся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, овариального рака, рака желудка, внутриматочного рака, рака слюнной железы, рака легкого, почек, толстой кишки и мочевого пузыря.

39. Композиция по п.27, отличающаяся тем, что действующая композиция содержит антитело, которое связывает HER2-рецептор, в количестве от 50 до 400 мг/мл и получена растворением лиофилизированной смеси антитела и лиопротектора в растворителе, при этом концентрация антитела в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация антитела в смеси до лиофилизации.

40. Композиция по п.39, отличающаяся тем, что она предназначена для введения подкожно.

41. Композиция по п.39 или 40, отличающаяся тем, что млекопитающим является человек.
42. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у людей, и предназначена для лечения проточной карциномы *in situ* у людей путем введения терапевтически эффективного количества композиции.
43. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что применяется для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора, причем антитело в указанной композиции связывает HER2-рецептор.
44. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения рака, выбираемого из группы, состоящей из внутриматочного рака, рака легкого, толстой кишки и мочевого пузыря.
45. Композиция по п.43, отличающаяся тем, что предназначена для введения подкожно.
46. Композиция по п.17, отличающаяся тем, что она содержит антитело, связывающее IgE и предназначена для лечения IgE-опосредованной аллергической болезни, паразитарной инфекции, интерстициального цистита или астмы у людей.
47. Композиция по п.46, отличающаяся тем, что она предназначена для подкожного введения».

Против выдачи данного патента в палату по патентным спорам, в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса, было подано возражение, мотивированное наличием в формуле изобретения по оспариваемому патенту признаков, отсутствовавших в материалах заявки на дату ее подачи, а также несоответствием группы изобретений в объеме независимых пунктов 17, 20 формулы по оспариваемому патенту условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих материалов:

- международная заявка W0 97/04801, дата публикации 13.02.1997 (далее- [1]);
- приоритетная заявка США 08/508014 (далее- [2]);

- авторское свидетельство SU615933, дата публикации 25.07.1978 (далее- 3);
- международная заявка W08911297, дата публикации 30.11.1989 (далее- [4]);
- журнал Draber et al. Stability of Monoclonal IgM Antibodies Freeze-Dried in the Presence of Trehalose//Journal of Immunological Methods, 1995, 181(1): p.37-43, опубл. 12.04.1995 с частичным переводом на русский язык (далее- [5]);
- патентный документ CA2138853, дата публикации 29.06.1995 (далее- [6]);
- выдержка из книги Tim J. Ahem, Mark C. Manning. Stability of Protein Pharmaceuticals: Part B: In Vivo Pathways of Degradation and Strategies for Protein Stabilization, New York, Plenum Press, 1992, p. 220 -225 (далее- [7]);
- Tanaka, K., Takeda, T., and Miyajima, K.. Cryoprotective Effect of Saccharides on Denaturation of Catalase by Freeze-Drying // Chem. Pharm. Bull., 1991, 39 (5), p.1091-1094 (далее- [8]);
- статья Chang, B.S., Reeder, G., and CañeЦег, J.F. Development of a stable freeze-dried formulation of recombinant human interleukin-1 receptor antagonist // Pharm. Res., 1996, 13 (2), p.243-249 с переводом на русский язык (далее- [9]);
- международная заявка WO 1993012812, дата публикации 08.07.1993 (далее- [10]);
- международная заявка W09222653, дата публикации 23.12.1992 (далее- [11]);
- международная заявка W08906692, дата публикации 27.07.1989 (далее- [12]);
- патентный документ CA2151732, дата публикации 07.07.1994 (далее- [13]);
- международная заявка W09533488, дата публикации 14.12.1995 (далее- [14]);
- международная заявка W09407510, дата публикации 14.04.1994 (далее- [15]);
- журнал Manning et al. Stability of Protein Pharmaceuticals // Pharm. Res., 1989, 6(11), pp. 903-918 (далее- [16]);
- международная заявка WO8909614, дата публикации 19.10.1989 (далее- [17]);
- международная заявка WO9208985, дата публикации 29.05.1992 (далее- [18]);
- международная заявка W09403198. дата публикации 17.02.1994 (далее- [19]);
- международная заявка WO9300807, дата публикации 21.01.1993 (далее- [20]);
- международная заявка W09201442, дата публикации 06.02.1992 (далее- 21));

- патент СА2060544, дата публикации 06.08.1992 (далее- [22]);
- международная заявка WO9404679, дата публикации 03.03.1994(далее- [23]);
- Биологический энциклопедический словарь (ред. Гиляров М.С.), М., Советская энциклопедия, 1989, с.115, 226-227 (далее- [24]);
- международная заявка WO9605809, дата публикации 29.02.1996 (далее- [25]);
- международная заявка W09517206, дата публикации 29.06.1995 (далее- [26]);
- международная заявка W09528954, дата публикации 02.11.1995 (далее- [27]);
- международная заявка WO9501804, дата публикации 19.01.1995 (далее- [28]);
- Практическая химия белка, под ред. Дарбре А., М., Мир, 1989, с. 19, 246 (далее- [29]);
- Physicians' Desk Reference 1994, ("PDR"), 48th Edition, pp.499-500, 526-527, 588-589 (далее- 30]);
- Ветеринарный энциклопедический словарь, главн. ред. В.П.Шишков, М., Советская Энциклопедия, 1981 (далее- 31]);
- патент СА2115348, дата публикации 04.031993 (далее- 32]);
- В. Н. Алексеев. Количественный анализ, М., Химия", 1972, с. 222-223 (далее- 33]);
- Гороновский И.Т., Назаренко Ю.П.. Некряч Е.Ф. Краткий справочник по химии, Киев, Изд-во АН УССР, 1962, с. 340-347 (далее- 34]);
- Досон Р., Эллиот Д., Эллиот У. Справочник биохимика, М., Мир, 1991, стр.129,131,133,137,138 л. (далее- 35]);
- выдержка из книги Stability and Characterization of Protein and Peptide Drugs: CaseHistories./ Wang, Y.J. and Perlman, R. (Eds), Pharmaceutical Biotechnology, v.5. Springer 1993, p. 136-137 (далее- 36]);
- выдержка из книги Irwin H. Segel. Biochemical Calculations: How to Solve Mathematical Problems in General Biochemistry, 2nd Edition, Univ. of California Davis- John Wiley & Sons, 1976, pp. 1-11 (далее- 37]);
- Loo JA, Quinn JP, Ryu SI, Henry KD. Senko MW, and McLafferty FW. High Resolution Tandem Mass Spectrometry of Large Biomolecules.// Proc Natl Acad Sci USA 1992; v. 89, pp.:286 -289 (далее- 38]);

-T. V. Ramabhadran. Pharmaceutical Design and Development. A Molecular Biology Approach, Ellis Horwood, 1994, pp. 66-70 (далее- 39]).

В отношении отсутствия в материалах заявки на дату ее подачи признаков в возражении отмечено, что приведенные в пунктах 17, 20-23, 30-31 формулы по оспариваемому патенту признаки отсутствовали «в первоначальных материалах приоритетной заявки [2]».

По мнению лица, подавшего возражение, изобретение, охарактеризованное в независимом пункте 17 формулы по оспариваемому патенту не соответствует условию патентоспособности «новизна», исходя из сведений, представленных в авторском свидетельстве [3] и/или патентном документе [4], или в книге [7], и условию патентоспособности «изобретательский уровень», исходя из сведений, представленных в источниках информации [3], [4], [6] - [10],[20], [26], [27], [30].

В возражении отмечено, что изобретение, охарактеризованное в независимом пункте 20 формулы по оспариваемому патенту не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» исходя из информации о ближайшем аналоге, раскрытом в патентном документе [11], а также сведений, содержащихся в источниках информации [5], [9], [10], [12], [13], [14],[15], [16], [17], [18], [19], [20], [25], [28].

При этом признаки зависимых пунктов 21-23, 30, 31 известны из источников информации [4]-[10], [21]-[23], [29], [32]-[35].

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

Патентообладатель представил отзыв по мотивам возражения.

К отзыву приложены копии следующих материалов:

- копия решения Роспатента от 13 декабря 2001 по возражению против выдачи патента РФ № 2269342 (далее- [40]).
- расчеты, представленные патентообладателем в отношении документов [4], [5], [6], [30] (далее- [41]);

- Cleland J., Langer R., Formulation and Delivery of Proteins and Peptides, 1994, с переводом на русский язык (далее- [42]);
- Reichert J. et al.. Monoclonal antibody successes in the clinic, 2005, стр.1073-1078 с частичным переводом на русский язык (далее- [43]);
- Вкладыш в упаковку ОКТЗ с частичным переводом на русский язык (далее- [44]);
- Вкладыш в упаковку Reopro с частичным переводом на русский язык (далее- [45]);
- Abbas A.K. et al., Antibodies and antigens, 1994, 2 издание, стр. 34-64 с частичным переводом на русский язык (далее- [46]);
- Physician's Desk Reference, 1994 с частичным переводом на русский язык (далее- [47]);
- Endoglobulin Product Information с частичным переводом на русский язык (далее- [48]).

Суть доводов, изложенных в отзыве, сводится к следующему.

Лицо, подавшее возражение, неверно рассматривает материалы приоритетной заявки [2] в качестве «первоначальных». По мнению патентообладателя, «первоначальными материалами» заявки на изобретение по оспариваемому патенту являются «материалы российской заявки № 98103237 на дату ее подачи (23.07.1996) или приравненные к ним материалы международной заявки PCT/US 96/12251», а не материалы приоритетной заявки. При этом формула изобретения по оспариваемому патенту не содержит признаков, отсутствовавших в «первоначальных материалах заявки», а именно в материалах на дату подачи «международной заявки PCT/US 96/12251», по которой был выдан данный патент.

В отношении условия патентоспособности «новизна» в отзыве отмечено, что ни в одном из источников информации [3], [4], [7] не содержится всех признаков, идентичных признакам композиции, охарактеризованной в независимом пункте 17 формулы по оспариваемому патенту.

В отношении соответствия изобретения по независимому пункту 17 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» в отзыве отмечено, что небольшие количества лиопротектора по отношению к количеству антитела являются достаточными для стабилизации антитела при его лиофилизации и последующем хранении. Патентообладателем было неожиданно обнаружено, что именно такие низкие молярные отношения лиопротектора и антитела как 100-600:1 обеспечивают стабильность лиофилизированной композиции антител. При этом ни в одном из приложенных к возражению источников информации не содержится признаков, касающихся определенного молярного соотношения конкретных веществ лиопротектора и антитела.

В отношении соответствия изобретения по независимому пункту 20 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень» в отзыве отмечено, что ни один из отличительных признаков «анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл», «сахароза или трегалоза в количестве от 10 до 100 mM», «поверхностно-активное вещество» не известен из приложенных к возражению источников информации [5], [9]-[20], [25], [28].

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

С учетом даты международной подачи заявки (23.07.1996), на основании которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для проверки охраноспособности группы изобретения по указанному патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23 сентября 1992 г. № 3517-1 (далее – Закон), Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатентом от 20.09.1993, зарегистрированными в Минюсте РФ 05.11.1993, № 386 (далее Правила ИЗ) и Правила ППС.

Кроме того, учитываются положения Договора о патентной кооперации, подписанного в Вашингтоне 19.06.1970, пересмотренного 02.10.1979 и измененного 03.02.1984 (далее- Договор РСТ),

В соответствии с пунктом 3 статьи 11 Договора РСТ любая международная заявка, отвечающая предъявляемым требованиям, в отношении которой установлена дата международной подачи, имеет силу правильно оформленной национальной заявки в каждом указанном государстве с даты международной подачи, которая считается действительной датой подачи в каждом указанном государстве.

Согласно пункту 1 статьи 22 Договора РСТ заявитель представляет копию международной заявки и ее перевод, а также уплачивает национальную пошлину (если таковая предусмотрена) в каждое указанное ведомство не позднее 30¹ месяцев с даты приоритета. Если национальное законодательство указанного государства требует упоминания имени и других установленных сведений об изобретателе, но допускает представление этих сведений после подачи национальной заявки, заявитель представляет упомянутые сведения, если они отсутствовали в заявлении, в национальное ведомство этого государства или в национальное ведомство, действующее от имени этого государства, не позднее 31 месяцев с даты приоритета.

Согласно пункту 1 статьи 4 Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо. Изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники. Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники. Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 1 статьи 20 Закона дополнительные материалы изменяют сущность заявленного изобретения, если они содержат признаки, подлежащие включению в формулу изобретения в случае, если заявка на дату ее подачи содержала формулу изобретения.

Согласно подпункту 1 пункта 3.3.1 Правил ИЗ формула изобретения предназначена для определения объема правовой охраны, предоставляемой патентом.

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

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.2 Правил ИЗ, изобретение не признается соответствующим условию новизны, если в уровне техники выявлено средство, которому присущи признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в предложенной заявителем формуле изобретения, включая характеристику назначения.

Согласно подпункту 1 пункта 19.5.3 Правил ИЗ, проверка изобретательского уровня проводится в отношении изобретения, охарактеризованного в независимом пункте формулы, и включает:

- определение наиболее близкого аналога;
- выявление признаков, которыми отличается заявленное изобретение от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения.

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.3 Правил ИЗ, изобретение признается соответствующим условию изобретательского уровня, если не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена известность влияния отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

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

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

Согласно подпункту 8 пункта 19.5.4 Правил ИЗ, если заявленное изобретение, охарактеризованное в многозвенной формуле, содержащей зависимые пункты, признано соответствующим условию изобретательского уровня в отношении независимого пункта, дальнейшая проверка в отношении зависимых пунктов формулы не проводится.

В соответствии с пунктом 22.3 Правил ИЗ при определении уровня техники общедоступными считаются сведения, содержащиеся в источнике информации, с которым любое лицо может ознакомиться само, либо о содержании которого ему может быть законным путем сообщено.

При описании каждого из аналогов приводятся библиографические данные источника информации, в котором он раскрыт, признаки аналога с указанием тех из них, которые совпадают с существенными признаками заявляемого изобретения, а также указываются известные заявителю причины, препятствующие получению требуемого технического результата. При описании группы изобретений сведения об аналогах приводятся для каждого изобретения в отдельности.

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

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

Анализ доводов сторон в отношении наличия в формуле, характеризующей группу изобретений (независимые пункты 17, 20, а

также зависимые пункты 21-23, 30-31) по оспариваемому патенту признаков, отсутствовавших в «первоначальных материалах заявки», показал следующее.

Согласно требованиям подпункта 2 пункта 1 статьи 1398 Кодекса патент может быть признан недействительным в случае наличия в формуле признаков, отсутствовавших на дату подачи заявки в описании и в формуле изобретения данной заявки.

Заявка № 98103237 на изобретение была подана в национальное патентное ведомство в связи с переводом международной заявки № PCT/US 96/12251 на национальную фазу рассмотрения в порядке, предусмотренном статьей 22 Договора PCT.

Оспариваемый патент был выдан на основании международной заявки PCT/US96/12251 (международная публикация заявки [1]).

В соответствии с положением статьи 11 Договора действительной датой подачи заявки в национальное патентное ведомство считается международная дата подачи 23.07.1996, установленная по международной заявке № PCT/US 96/12251 на международной фазе ее рассмотрения.

При этом материалы заявки [2] являются материалами, по которым установлен приоритет изобретения по оспариваемому патенту, а не материалами заявки, по которой установлена дата подачи.

В формуле изобретения по оспариваемому патенту указаны признаки: «композиция, включающая лиофилизированную смесь лиопротектора и антитела...молярное соотношение лиопротектора и антитела составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела» (пункт 17 формулы); «композиция, содержащая анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 10 до 100 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество» (пункт 20 формулы); «композиция включающая наполнитель», «композиция лиофилизирована», «композиция, которая разбавлена растворителем так, что концентрация анти-HER2-антитела в действующей композиции составляет от 10 до 30 мг/мл» (зависимые пункты 21-

23); «антитело является моноклональным антителом», «лиопротектором является сахароза или трегалоза» (зависимые пункты 30, 31).

Однако, данные признаки содержались на дату подачи международной заявки (публикация заявки [1]), по которой выдан оспариваемый патент. Так, упомянутые признаки раскрыты в пунктах 17, 20, 21, 22, 23 формулы изобретения на дату подачи, а также в строках 18-21 (стр. 15) описания международной заявки [1], на основании которой был выдан патент Российской Федерации.

В частности, в формуле и описании на дату подачи указанной заявки (см. перевод) содержались следующие признаки: «композиция, включающая лиофилизированную смесь лиопротектора и антитела, молярное соотношение лиопротектора к антителу составляет 100-1500 молей лиопротектора к 1 молю антитела» (пункт 17 формулы), «композиция, содержащая анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 10 до 100 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество» (пункт 20 формулы); «композиция включающая наполнитель» (пункт 21 формулы); «композиция лиофилизована и стабильна при 30 C в течение 6 месяцев» (пункт 22 формулы), «композиция, разбавленная растворителем до концентрации анти-HER2-антитела в действующей композиции от 10 мг/мл до 30 мг/мл...разбавленная композиция стабильна при 2-8 C, по крайней мере, в течение 30 дней» (пункт 23 формулы), а также на стр. 15-18 описания международной заявки (перевод), где, в частности, указано на то, что «термин антитело используют в самом широком смысле и особенно относят к моноклональным антителам...», «моноклональные антитела включают иммуноглобулины...».

То есть в материалах заявки на дату ее подачи содержались сведения обо всех признаках изобретения, содержащихся в пунктах 17, 20-23, 30, 31 формулы по оспариваемому патенту.

Таким образом, в возражении отсутствуют доводы, позволяющие сделать вывод о том, что упомянутые выше признаки отсутствовали в материалах заявки на дату ее подачи (см. процитированный выше подпункт 2 пункта 1 статьи 1398 Кодекса).

Анализ доводов лица, подавшего возражение и доводов патентообладателя, касающихся оценки соответствия изобретения по независимому пункту 17 формулы к оспариваемому патенту условию патентоспособности "новизна", показал следующее.

В качестве источников информации, в каждом из которых, по мнению лица, подавшего возражение, описана композиция по независимому пункту 17 формулы по оспариваемому патенту, в возражении указаны авторское свидетельство [3], международная заявка [4], книга [7].

Из международной заявки [4] известна композиция, включающая лиофилизированную смесь (стр. 3 перевода). Причем данная смесь содержит в качестве лиопротектора мальтозу (стр. 3 перевода), а в качестве антитела - моноклональное антитело (стр. 3 перевода). При этом молярное соотношение лиопротектора и антитела составляет от 2 до 10 % мальтозы на 1 - 25 мг/мл антитела IgG (стр. 5 перевода) или от 350 до 41771 моль лиопротектора на 1 моль антитела. То есть, интервал значений от 350 до 600 моль (в формуле оспариваемого патента от 100 до 600 моль) известен из данной заявки [4].

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать изобретение по независимому пункту 17 формулы по оспариваемому патенту (в отношении интервала от 350 до 600 моль лиопротектора на 1 моль антитела) несоответствующими условию патентоспособности "новизна".

Что касается источников [3], [7], то ни в одном из них не содержится сведений обо всей совокупности признаков изобретения по независимому пункту 17 формулы оспариваемого патента.

Так, в авторском свидетельстве [3] имеется информация о способе лиофильного высушивания стабилизатора и иммуноглобулина в количестве от 0,1 до 10:1 соответственно (данный интервал включает в себя значения

параметров от 100 до менее 350 моль лиопротектора на 1 моль антитела, в случае использования маннита или сорбита и иммуноглобулина IgG). При этом сведения о готовой (конечной) композиции отсутствуют.

В книге [7] содержится информация общего характера о возможности использования сахарозы в качестве криопротектора при лиофилизации белков. При этом сведения об интервале молярного соотношения лиопротектора и антитела (моль) 100-600 : 1 отсутствуют.

Анализ доводов лица, подавшего возражение и доводов патентообладателя, касающихся оценки соответствия изобретения по независимому пункту 17 формулы к оспариваемому патенту условию патентоспособности "изобретательский уровень", показал следующее.

В возражении приведены следующие источники информации: [3], [4], [6] - [10],[20], [26], [27], [30].

Как уже отмечалось выше, из международной заявки [4] известна композиция, охарактеризованная всеми признаками независимого пункта 17 формулы по оспариваемому патенту в части интервала от 350 до 600 моль лиопротектора на 1 моль антитела.

Композиция по оспариваемому патенту отличается от известной из заявки [4] композиции количественными параметрами, находящимися в интервале значений от 100 до менее 350 моль. Однако, как уже говорилось выше, данные значения интервала известны из авторского свидетельства [3].

При этом технический результат, указанный в описании к оспариваемому патенту, уже достигается тем интервалом молярных соотношений лиопротектора и антитела, который известен из международной заявки [4]. Следует также отметить, что интервал от 100 до менее 350 моль не обеспечивает какого-либо неожиданного технического результата, и в описании к оспариваемому патенту не приведены сведения о причинно-следственной связи между изменением количественной характеристики молярного соотношения лиопротектора и антитела и ожидаемым техническим результатом.

Таким образом, в возражении представлены доводы, позволяющие признать изобретение по независимому пункту 17 формулы по оспариваемому патенту (в отношении интервала от 100 до менее 350 моль лиопротектора на 1 моль антитела) несоответствующими условию патентоспособности "изобретательский уровень" на основании сведений, представленных в источниках информации [3], [4].

В связи со сделанным выводом источники информации [6] - [10],[20], [26], [27], [30] не анализировались.

При этом можно согласиться с мнением лица, подавшего возражение о том, что признаки зависимых пунктов 30, 31 формулы по оспариваемому патенту известны из заявки [4], журнала [5] и патентного документа [6].

Анализ доводов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся оценки соответствия изобретения по независимому пункту 20 формулы к оспариваемому патенту условию патентоспособности "изобретательский уровень", показал следующее.

Изобретение по независимому пункту 20 формулы по оспариваемому патенту относится к композиции, содержащей анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 10 до 100 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество.

Из патентного документа [11] известна композиция, содержащая анти-HER2-антитело (стр. 1 перевода) в количестве от 5 до 10 мг/мл (стр. 2 перевода) и буферный раствор.

Отличием композиции по оспариваемому патенту от композиции, известной из патентного документа [11] является расширение количественного содержания анти-HER2-антитело до 40 мг/мл, а также включение в состав этой композиции сахарозы или трегалозы в количестве от 10 до 100 mM и поверхностно-активного вещества.

Исходя из сведений, представленных в описании к оспариваемому патенту, технический результат от использования данного изобретения заключается в придании стабильности при лиофилизации, хранении

лиофилизированных форм конкретного белка - анти-HER2-антитела и композиции при ее хранении и введении (стр. 2 описания).

В представленных в возражении (переводы) источниках информации [5], [9], [10], [12], [13], [14],[15], [16], [17], [18], [19], [20], [25], [28] содержатся сведения о включении в различные композиции для придания им стабильности при длительном хранении путем введения таких веществ, как сахароза, трегалоза, поверхностно - активные вещества в различных количествах. Однако, ни в одном из упомянутых источников информации не содержится информации о влиянии упомянутых веществ на стабилизацию конкретного антитела, а именно анти-HER2-антитела, в лиофилизированной композиции.

Так, из журнала [5] известно применение трегалозы в количестве 50 mM в процессе лиофилизации для обеспечения антителам и композиции в целом для стабилизации, длительного хранения. Однако данное вещество используется стабилизации и последующего хранения не анти-HER2-антитела, а другого вещества – моноклонального антитела класса IgM.

Из статьи [9] известна лиофилизированная композиция, содержащая сахарозу от 29 до 100 mM. Данное вещество, хотя и придает известной композиции стабильность, однако используется для придания стабильности не анти-HER2-антителу, а другому веществу - рекомбинантному антагонисту рецептора интерлейкина -1 человека.

Из международной заявки [10] известно использование сахарозы для обеспечения стабильности протеина при лиофилизации и последующем хранении. Однако, данный документ посвящен гормону роста человека, который имеет структурные и размерные различия (меньше по размерам и имеет глобулярную форму) по сравнению с антителом (в частности с анти-HER2-антителом).

В международной заявке [12] речь идет о количестве вводимых антител на кг веса человека. Сведения об отличительных признаках отсутствуют.

В патентном документе [13] речь идет о композиции гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), который является белком,

имеющим структуру, физико-химические свойства и биологическую активность, отличные от таковых для анти-HER2-антитела.

В международной заявке [14] описан общий способ снижения или предотвращения агрегации в ходе дегидратации или регидратации неограниченной и неопределенной группы различных в химическом отношении веществ, включающих любые вещества пептидного происхождения, стероидные гормоны, олигосахариды, полистерольный латекс и т.д. Однако, в данном документе не раскрыты композиции, включающие трегалозу и/или сахарозу для стабилизации конкретных анти-HER2-антител.

В международной заявке [15] описано использование поверхностно-активного вещества в композициях фактора коагуляции VIII, но не содержится никакой информации о возможности использования поверхностно-активных веществ в составе композиции антител.

Статья из журнала [16] представляет собой обзорную статью по стабильности белковых фармацевтических препаратов. В данной статье [16] содержатся общие сведения о причинах нестабильности таких препаратов и общих подходах к увеличению их стабильности. Информация об использовании поверхностно-активных веществах в композициях антител отсутствует.

Включение в композицию поверхностно активного вещества известно из международной заявки [17]. Однако, известная композиция относится не к анти-HER2-антителу, а к гормону роста человека.

В международной заявке [18] говорится об использовании неионных поверхностно-активных веществах для повышения устойчивости композиций при воздействии усилий сдвига и поверхностных натяжений, не вызывая денатурации белка. Однако в данном случае речь идет о композициях на основе гормона роста, а не анти-HER2-антител.

Из международной заявки [19] известно использование поверхностно-активного вещества в составе композиции гормона роста человека. Данный документ не имеет отношения к применению поверхностно-активного вещества в составе композиций антител.

Международная заявка [20] раскрывает использование поверхностно-активных веществ для стабилизации белков при их лиофилизации. Однако все представленные в данной заявке сведения касаются композиций с ферментом (лактатдегидрогеназы), а не с конкретным антителом.

Международная заявка [25] описывает применение трегалозы в качестве стабилизатора белков с помощью лиофилизации в общем виде.

В международной заявке [28] описан препарат фактора коагуляции без упоминания о возможности использования буфера в составе композиций на основе антител.

Исходя из изложенного, можно сделать вывод о том, что ни в одном из источников информации [5], [9], [10], [12] - [20], [25], [28] не содержится сведений об использовании в композициях сахарозы, трегалозы и поверхностно-активных веществ для стабилизации анти-HER2-антитела.

Сведения, представленные в источниках информации [24], [26], [27], [30], [29], [33]-[35], [37], [39] касаются справочной информации.

Таким образом, в возражении не приведены доводы, свидетельствующие о несоответствии изобретения по независимому пункту 20 формулы по оспариваемому патенту условию патентоспособности "изобретательский уровень".

Коллегия палаты по патентным спорам в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС предложила патентообладателю уточнить формулу изобретения.

До даты заседания коллегии 11.06.2013 патентообладатель, в соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС, представил уточненный вариант формулы изобретения, исключив из нее независимый пункт 17 и зависимые пункты 30, 31, приведенные в формуле оспариваемого патента.

Указанная формула была принята коллегией палаты по патентным спорам к рассмотрению.

При этом, поскольку уточнение формулы произведено путем исключения непатентоспособного объекта (независимый пункт 17 формулы по оспариваемому патенту), проведения дополнительного поиска не требовалось.

Учитывая вышеизложенное, коллегия палаты по патентным спорам пришла к выводу

удовлетворить возражение, поступившее 14.05.2012, признать патент Российской Федерации на изобретение № 2229288 недействительным частично и выдать новый патент с формулой изобретения, уточненной патентообладателем.

МПК 7 А 61 К 9/19, А 61 К 38/00
А 61 К 39/00, А 61 К 39/395
А 61 К 47/26

(21) 98103237/15

(54)(57)

1. Стабильная изотоническая действующая композиция, содержащая протеин в количестве по крайней мере 50 мг/мл и растворитель, который разбавляет композицию, полученную из лиофилизированной смеси протеина и лиопротектора, отличающаяся тем, что молярное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, причем концентрация протеина в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.
2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что лиопротектором является сахароза или трегалоза.
3. Композиция по п.1 или 2 дополнительно включает буферный раствор.
4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что буферный раствор является гистидиновым или сукцинатным буфером.
5. Композиция по любому из пп.1-4 дополнительно содержит поверхностно-активное вещество.
6. Стабильная действующая композиция, содержащая антитело в количестве по крайней мере 50 мг/мл и растворитель, который разбавляет композицию, полученную из лиофилизированной смеси антитела и лиопротектора, отличающаяся тем, что молярное соотношение лиопротектора и антитела в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела, причем концентрация антитела в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация антитела в смеси до лиофилизации.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что антитело является анти-IgE-антителом или анти-HER2-антителом.
8. Композиция по п.6 или 7, которая является изотонической.
9. Способ получения стабильной изотонической действующей композиции, включающий разбавление лиофилизированной смеси протеина и лиопротектора, отличающийся тем, что мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси выполняют 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина в растворителе, причем концентрация протеина в разбавленной действующей композиции составляет по крайней мере 50 мг/мл, при этом концентрация протеина в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.
10. Способ получения композиции, включающий стадии а) лиофилизации смеси протеина и лиопротектора, причем мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, и б) разбавления лиофилизированной смеси стадии а) растворителем, при этом действующую композицию выполняют изотонической и стабильной, имеющей концентрацию протеина по меньшей мере 50 мг/мл.
11. Способ по п.10, отличающийся тем, что концентрация протеина в действующей композиции от 80 до 300 мг/мл.
12. Способ по п.10 или 11, отличающийся тем, что концентрация протеина в действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация протеина в смеси до лиофилизации.
13. Способ по любому из пп.10-12, отличающийся тем, что лиофилизацию проводят при температуре выдержки, поддерживаемой на уровне 15-30°С на протяжении всего процесса лиофилизации.
14. Готовый продукт, включающий флакон, содержащий лиофилизированную смесь протеина и лиопротектора, причем мольное соотношение лиопротектора и протеина в смеси составляет 100-600 моль лиопротектора на 1 моль протеина, разбавляемую растворителем до концентрации протеина в разбавленной действующей композиции по крайней мере 50 мг/мл.
15. Готовый продукт по п.14, дополнительно включающий второй флакон, который содержит растворитель.

16. Готовый продукт по п.15, отличающийся тем, что растворителем является бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), содержащая ароматический спирт, стерильную воду или стерильный физиологический раствор.
17. Лекарственное средство для лечения млекопитающих, у которых имеются нарушения, характеризующиеся сверхэкспрессией HER2-рецептора, содержащее композицию по п.1.
18. Лекарственное средство по п.17, отличающееся тем, что оно предназначено для подкожного введения.
19. Композиция, содержащая анти-HER2-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 10 до 100 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество.
20. Композиция по п.19, дополнительно включающая наполнитель.
21. Композиция по п.19 или 20, которая лиофилизирована.
22. Композиция по любому из пп.19-21, которая разбавлена растворителем так, что концентрация анти-HER2-антитела в действующей композиции составляет от 10 до 30 мг/мл.
23. Композиция, содержащая анти-IgE-антитело в количестве от 5 до 40 мг/мл, сахарозу или трегалозу в количестве от 80 до 300 mM, буферный раствор и поверхностно-активное вещество.
24. Композиция по п.23, которая лиофилизирована.
25. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что антитело в композиции является моноклональным антителом.
26. Композиции по п.6, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора у млекопитающих, путем введения млекопитающему терапевтически эффективного количества композиции, при этом антитело в композиции связывает HER2-рецептор.
27. Композиция по п.26, отличающаяся тем, что она предназначена для введения подкожно.
28. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что мольное соотношение лиопротектора и антитела составляет 200-600 моль лиопротектора на 1 моль антитела.

29. Композиция по п.25, отличающаяся тем, что включает моноклональное антитело в количестве от 50 до 400 мг/мл и растворитель, разбавляющий композицию, полученную из лиофилизированной смеси моноклонального антитела и сахара, выбранного из группы, состоящей из сахарозы и трегалозы, при этом мольное соотношение сахара и моноклонального антитела в смеси составляет 200-600 моль сахара на 1 моль моноклонального антитела, а концентрация моноклонального антитела в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация моноклонального антитела в смеси до лиофилизации.

30. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у людей, и предназначена для лечения рака, выбираемого из группы, состоящей из внутриматочного рака, рака легкого, толстой кишки и мочевого пузыря у людей, путем введения терапевтически эффективного количества композиции.

31. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у млекопитающих, и предназначена для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора у млекопитающих, путем подкожного введения терапевтически эффективного количества композиции.

32. Композиция по п.31, отличающаяся тем, что концентрация антитела в композиции составляет от 50 до 400 мг/мл.

33. Композиция по п.31 или 32, отличающаяся тем, что она получена растворением лиофилизированного антитела в растворителе.

34. Композиция по любому из пп.31-33, отличающаяся тем, что млекопитающим является человек.

35. Композиция по любому из пп.31-34, отличающаяся тем, что рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, овариального рака, рака желудка, внутриматочного рака, рака слюнной железы, рака легкого, почек, толстой кишки и мочевого пузыря.

36. Композиция по п.26, отличающаяся тем, что действующая композиция содержит антитело, которое связывает HER2-рецептор, в количестве от 50 до 400 мг/мл и получена растворением лиофилизированной смеси антитела и

лиопротектора в растворителе, при этом концентрация антитела в разбавленной действующей композиции в 2-40 раз выше, чем концентрация антитела в смеси до лиофилизации.

37. Композиция по п.36, отличающаяся тем, что она предназначена для введения подкожно.

38. Композиция по п.36 или 37, отличающаяся тем, что млекопитающим является человек.

39. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что она содержит антитело, связывающее HER2-рецептор у людей, и предназначена для лечения проточной карциномы *in situ* у людей путем введения терапевтически эффективного количества композиции.

40. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что применяется для лечения рака, характеризующегося сверхэкспрессией HER2-рецептора, причем антитело в указанной композиции связывает HER2-рецептор.

41. Композиция по п.40, отличающаяся тем, что она предназначена для лечения рака, выбираемого из группы, состоящей из внутриматочного рака, рака легкого, толстой кишки и мочевого пузыря.

42. Композиция по п.40, отличающаяся тем, что предназначена для введения подкожно