

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам рассмотрения возражения

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 Федерального закона от 12.03.2014 № 35-ФЗ «О внесении изменений в части первую, вторую и четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и отдельные законодательные акты 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, регистрационный № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение АО «Фармасинтез» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 17.09.2019, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2651892, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2651892 (далее – оспариваемый патент) на изобретение «Нуклеозидфосфорамидаты в качестве противовирусных агентов» выдан на имя компании ГИЛЕАД ФАРМАССЕТ ЛЛС, США (далее – патентообладатель), в результате признания недействительным частично патента Российской Федерации № 2478104, выданного, в свою очередь, на основании российской заявки № 2009139968/04. По Оспариваемому патенту испрашены приоритеты: от 30.03.2007 по заявке США № 60/909,315; от 24.10.2007 по заявке US 60/982,309; от 21.03.2008 по заявке US 12/053,015. В настоящее время оспариваемый патент действует со следующей формулой изобретения:

«1. Изопропиловый эфир (S)-2-[[[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино]-пропионовой кислоты или его стереоизомер.

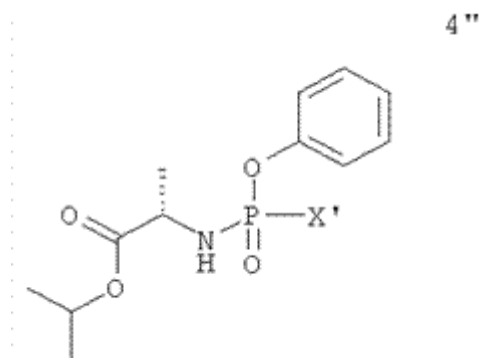
2. Антивирусная композиция, содержащая соединение или его стереоизомер по п.1 и фармацевтически приемлемую среду.

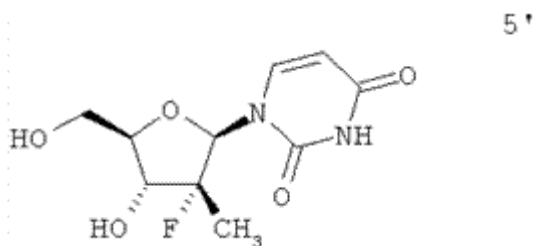
3. Композиция для лечения вируса гепатита С, содержащая эффективное количество соединения или его стереоизомера по п.1 и фармацевтически приемлемую среду.

4. Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1, причем вирус выбран из вируса гепатита С, вируса лихорадки Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита.

5. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1.

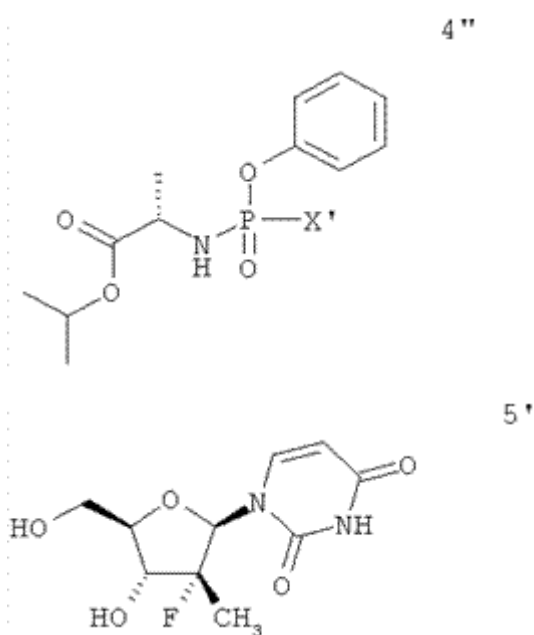
6. Способ получения соединения или его стереоизомера по п.1, включающий: взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'





где X' представляет собой уходящую группу.

7. Продукт, содержащий соединение или его стереоизомер по п.1, полученные способом, включающим взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'



где X' представляет собой уходящую группу.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса было подано возражение, мотивированное неправильным установлением приоритета, а также несоответствием изобретения по оспариваемому патенту условиям патентоспособности «промышленная применимость» (пункты 1-7 формулы в части альтернативного признака «или его стереоизомер») и «изобретательский уровень» (пункты 1-14 формулы).

К возражению приложены копии следующих материалов:

- заявка на изобретение RU 2005141176, опубл. 27.06.2006 (далее- [1]);
- заявка на изобретение ЕА 200300188, опубл. 26.06.2003 (далее- [2]);

-Статья «Aryloxy phosphoramidate Triesters as Pro-Tides», Mini-Reviews in Medicinal Chemistry, 2004, 4, 371-381, опубликованная 01.05.2004 (далее- [3]);

- Материалы конференции «The Nineteenth International Conference on Antiviral Research», Abstract 100, "Design, Synthesis, and biological Evaluation of Novel Nucleoside Phosphoramidates as Potential Anti-HCV Agents", которая прошла 7-11 мая 2006 года, а позже указанные материалы конференции были опуб. 13.03.2006 года в Antiviral Research, 70, 2006, A1-A99 (далее- [4]);

- Статья «Design, Synthesis, and Antiviral Activity of 2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine, a Potent Inhibitor of Hepatitis C Virus Replication», J. Med. Chem., 2005, 48, 5504-5508, опубликованная 26.07.2005 года (далее- [5]);

- Статья «Application of the Phosphoramidate ProTide Approach to 4'-Azidouridine Confers Sub-micromolar Potency versus Hepatitis C Virus on an Inactive Nucleoside», J. Med. Chem., 2007, 50, 1840-1849, опубликованная 17.03.2007 года (далее- [6]);

- Химическая энциклопедия под ред. И.Л. Кнунянца, статьи «аминокислоты», «алкил», «гомологический ряд» том 1, Издательство «Советская Энциклопедия», Москва 1988 год (далее- [7]);

- Книга «Основы органической химии» под ред. Франка Л. Вайзмана, Санкт-Петербург, 1995 год, страницы 103-123 (далее- [8]);

- Книга «Основы стереохимии» под ред. Э. Илиел, Издательство «МИР», 1971 год, страницы 5-33 (далее- [9]);

-Химическая энциклопедия под ред. И.Л. Кнунянца, статья «изомерия» том 2, Издательство «Советская Энциклопедия», Москва, 1990 (далее- [10]);

- Книга «Биоорганическая химия», Тюкавкина и др., 2004 год, с 16-17 (далее- [11]);

- Книга «Хроматография в медицине и биологии», Буланова А.В., Полякова Ю.Л., Издательство «Самарский университет», 2006 год, страница 30 (далее- [12]);

- Carroll SSI, Olsen DB. «Nucleoside analog inhibitors of hepatitis C virus replication», *Infect Disord Drug Targets*. 2006 Mar;6(1): 17-29 (далее- [13]);
- статья Zemlicka, J., 1997. Antiviral nucleoside analogues with axial chirality. *Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids*, 16(7-9), 1003-1012 (далее- [14]);
- статья Vince, R., & Brownell, J. (1990). Resolution of racemic carbovir and selective inhibition of human immunodeficiency virus by the (-) enantiomer. *Biochemical and biophysical research communications*, 168(3), 912-916 (далее- [15]);
- статья Bisacchi, G. S., Braitman, A., Cianci, C. W., Clark, J. M., Field, A. K., Hagen, M. E., ... & Mitt, T. (1991). Synthesis and antiviral activity of enantiomeric forms of cyclobutyl nucleoside analogs. *Journal of medicinal chemistry*, 34(4), 1415-1421 (далее- [16]);
- статья Herdewijn, P., Balzarini, J., De Clercq, E., & Vanderhaeghe, H. (1985). Resolution of aristeromycin enantiomers. *Journal of medicinal chemistry*, 28(10), 1385-1386 (далее- [17]);
- Запрос европейской экспертизы от 05.11.2013 (далее- [18]);
- Замечания 3-го лица от 11.12.2013 (далее- [19]);
- Klumpp и др., *J. Biol. Chem.*, 2006, 281, 7, 3793-3733 (далее- [20]);
- решение Европейского патентного ведомства по эквивалентной европейской заявке (далее- [21]);
- Приоритетная заявка US 60/909,315 (далее- [22]);
- Автореферат диссертации «Изучение ДНК-полимераз с использованием модифицированных нуклеотидных и олигонуклеотидных субстратов», 1995 (далее- [23]);
- статья Lieven J. Stuyver, 2004 «Inhibition of the Subgenomic Hepatitis C Virus Replicon in Huh-7 Cells by 2'-Deoxy-2'-Fluorocytidine», PMID: PMC321524 - на 4-х л (далее- [24]);
- статья Nguyen LA, He H, Pham-Huy C. Chiral drugs: an overview. *International journal of biomedical science*. 2006 Jun;2(2):85-100 (далее- [25]);

- статья Ruffolo RR, Spradlin TA, Pollock GD, Waddell JE, Murphy PJ. Alpha and beta adrenergic effects of the stereoisomers of dobutamine. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1981 Nov 1;219(2):447-52 (далее- [26]);

- статья Lipworth BJ, Clark DJ, Koch P, Arbeeny C Pharmacokinetics and extrapulmonary beta 2 adrenoceptor activity of nebulised racemic salbutamol and its R and S isomers in healthy volunteers. Thorax. 1997 Oct;52(10):849 (далее- [27]);

- статья Handley DA, Senanayake CH, Dutczak W, Benovic JL, Walle T, Perm RB, Wilkinson HS, Tanoury GJ, Andersson RG, Johansson F, Morley J. Biological actions of formoterol isomers. Pulmonary pharmacology & therapeutics. 2002 May 1;15(2):135-45 (далее- [28]);

- статья Characterization of the Metabolic Activation of Hepatitis C Virus Nucleoside Inhibitor /3'-d-2'-Deoxy-2'-fluoro-2'-C-methylcytidine (PSI-6130) and Identification of a Novel Active 5'-Triphosphate Species. Han Ma, J.biol.chem. 282, 2007, pages 29812-29820 (далее- [29]);

- постер, представленный на 14-ом международном симпозиуме по Вирусу Гепатита С и сопутствующим вирусам, Глазго, Шотландия, Великобритания, 9-13 сентября, 2007 г. (далее- [30]);

- Заключение специалиста (далее- [31]).

Суть содержащихся в возражении доводов сводится к следующему.

Рацемат, указанный в пункте 1 формулы изобретения оспариваемого патента, не раскрыт в приоритетной заявке США № 60/909,315 и, таким образом, указанная заявка США № 60/909,315 не может служить основанием для установления приоритета от 30.03.2007 года. В таком случае, по мнению лица, подавшего возражение, приоритет для независимых пунктов 1-7 может быть установлен только по дате подачи заявки US 60/982,309, а именно по дате 24.10.2007.

Изобретение по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость» в части признака «стереоизомер», поскольку не выполнены требования пунктов 19.5.1 (2), 19.5.1 (3) и 3.2.4.5 (2) Правил ИЗ (см. правовую базу ниже).

На дату подачи заявки, по которой был выдан оспариваемый патент, а также в описании к оспариваемому патенту отсутствуют сведения о средствах и методах, которые позволяют получить стереоизомеры соединения по пункту 1 вышеприведенной формулы изобретения, в то время как для соединения изопропиловый эфир (S)-2-{{[(2K,3K,4K,5K)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор -3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионовой кислоты по пункту 1 вышеприведенной формулы приведены все необходимые данные, предусмотренные пунктами 19.5.1.(2),19.5.1.(3) и 3.2.4.5.(2) Правил (см. правовая база ниже).

Так, по мнению лица, подавшего возражение, в описании оспариваемого патента не представлено примеров получения ни одного из стереоизомеров соединения по пункту 1 приведенной выше формулы, а именно: их структура не была подтверждена известными методами, ни один из стереоизомеров соединения изопропиловый эфир (S)-2-{{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионовой кислоты не был охарактеризован физико-химическими константами; отсутствуют сведения о количественной характеристике активности какого-либо конкретного стереоизомера, заявленного в пункте 1 приведенной выше формулы.

В возражении отмечено, что согласно сведениям из источников [8]-[10], для структуры соединения изопропиловый эфир (S)-2-{{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4^НОКСО-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-

метил-тетрагидрофуран-2илметокси]-фенокси-фосфориламино}пропионовой кислоты, по пункту 1 формулы оспариваемого патента возможно 64 стереоизомера. Однако ни один из них не был получен и охарактеризован физико-химическими данными, в том числе соединение с МНН Софосбувир, которое было исключено из «родительского» патента RU 2478104 ввиду его несоответствия условию патентоспособности «промышленная применимость». При этом, в единственном примере №81, относящимся к разделению диастереомеров при хиральном атоме фосфора (стр. 652 (строки 2-3 оспариваемого патента) указано, что «абсолютная стереохимия R-хирального центра диастереомеров не была определена», что говорит о невозможности получения стереоизомеров для соединения изопропиловый эфир (8)-2- {[(2К,3К,4К,5Щ-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-илметокси!-фенокси фосфориламино} -пропионовой кислоты по пункту 1 формулы оспариваемого патента, с определенной конфигурацией атома фосфора, в частности, его S или R-стереоизомер, не проведя для этого дополнительных исследований и анализов.

На дату приоритета изобретения по оспариваемому патенту отсутствовали какие-либо сведения, указывающие на возможность разделения вещества по п 1 формулы изобретения на какие-либо стереоизомеры по какому-либо из атомов фосфора.

По мнению лица, подавшего возражение, данные о биологической активности стереоизомеров, приведенные в Примере 81 оспариваемого патента не могут быть экстраполированы на стереоизомеры соединения по пункту 1 формулы оспариваемого патента, поскольку в источнике [27] указано: «Исследования перорального и внутривенного тербуталина с участием человека продемонстрировали, что клиренс S-изомера является более высоким, чем клиренс R-изомера, что свидетельствует об отсутствии

возможности экстраполирования результатов, полученных для сальбутамола, на другие β_2 -агонисты».

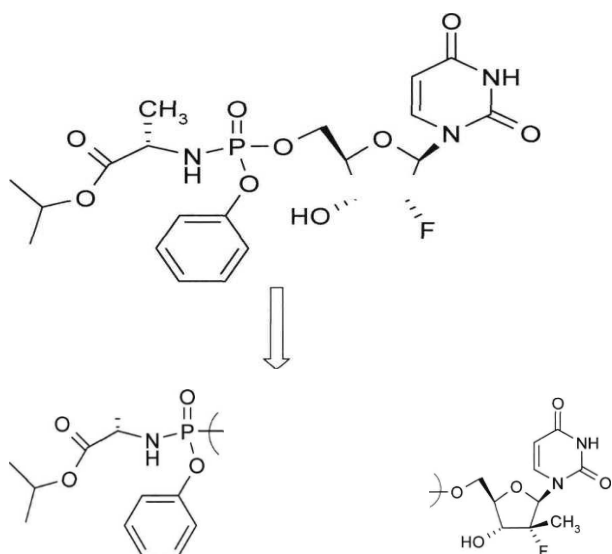
Таким образом, лицо, подавшее возражение делает вывод о том, что альтернативный вариант изобретения по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента в части признака «стереоизомер» не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку в описании оспариваемого патента отсутствуют сведения о раскрытии средств и методов получения запатентованных соединений в части стереоизомеров (ни один стереоизомер соединения по пункту 1 не был получен в оспариваемом патенте), о подтверждении структур запатентованных соединений известными методами, а также о характеристике физико-химическими константами запатентованных соединений и указания на количественные характеристики их биологической активности, в то время как источники информации [14]- [17], [23], [25], [26], [28] свидетельствуют не только о различной активности, но и о полной отсутствии таковой у стереоизомеров в рацемической смеси.

Лицо подавшее возражение, со ссылкой на источники [9], [11], [18], [19] обращает внимание на то, что в результате экспертизы по существу европейской заявки EP 08732818.3, послужившей основанием для выдачи патента EP2203462 и являющейся национальной фазой международной заявки PCT/US2008/058183 (в Российской Федерации национальной таковой является заявка , на основании которой выдан оспариваемый патент) в ЕПВ, альтернативный признак «стереоизомер» был исключен из объема правовой охраны эквивалентного европейского патента EP2203462.

В отношении несоответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» в возражении приводятся, в частности, следующие доводы.

Химическое соединение по пункту 1 формулы изобретения оспариваемого патента образовано из нуклеозидного фрагмента (2'-дезоксид-

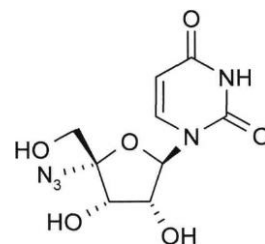
2'-фтор-2'-метилуридина) и пролекарственного феноксифосфорамидатного фрагмента (содержит изопропиловый эфир L-аланина и фенокси группу, присоединенные к атому фосфора). Ретросинтетическая схема «разложения» соединения по пункту 1 формулы изобретения оспариваемого патента на нуклеозидный (нижний правый фрагмент на схеме) и феноксифосфорамидатный (нижний левый фрагмент на схеме) фрагменты представлена ниже:



С учетом ближайшего аналога (3-О-2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридин (RO2433), а также его трифосфатной формы (RO2433-TP), раскрытого в [5] или [29], представленные в источниках информации [5], [6], [24], [29], [30] сведения, свидетельствуют об очевидности для квалифицированного специалиста того, что взяв 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридин (средство, известное из [29] или [30]) и дополнив его феноксифосфорамидатом (часть, известная из [6]) посредством присоединения к остатку рибозы (аналогично тому, как это показано в [6]) с целью преодоления первой стадии фосфорилирования (что известно из [29] и [24]) можно получить новое соединение, являющееся ингибитором полимеразы вируса гепатита С (ВГС) (результат, аналогичный раскрытому в [6]), то есть получить тот технический результат, который заявлен в оспариваемом патенте - создание новых

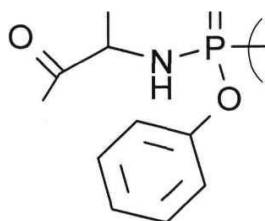
противовирусных соединений на основе феноксифосфорамидатного фрагмента.

При этом соединение 1 формулы оспариваемого патента отличается от соединения 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридина, известного из [29], [30] и [5] наличием феноксифосфорамидатного фрагмента. Указанный отличительный признак, по мнению лица, подавшего возражение, известен из [6], где раскрывается повышение антивирусной активности против гепатита С для малоактивных нуклеозидов, в частности, активность 4'-



азидоуридина, со следующей химической формулой:

При этом повышение активности происходит за счет присоединения к нуклеозидам феноксифосфорамидатного фрагмента формулы, о чем указано



на стр.1841 [6], структурная формула 2.

По мнению лица, подавшего возражение, источник [6] (раздел «закключение») раскрывает использование феноксифосфорамидатного фрагмента по оспариваемому патенту для повышения антивирусной активности у нуклеозидов против гепатита С в более чем в 450 раз, что свидетельствует о предпочтительном выборе фосфорамидатного остатка соединения 15, известного из источника [6], для увеличения активности нуклеозидов.

В возражении отмечено также об очевидности для специалистов присоединения арилоксифосфорамидатного фрагмента к нуклеозидам для

повышения их антивирусной активности, исходя из сведений, известных из источников [2]-[4].

Материалы возражения в установленном порядке были направлены в адрес патентообладателя, который представил 27.02.2020 отзыв по мотивам возражения.

В отзыве обращается внимание на то, что технический результат обеспечивается препаратом Софосбувир, защищенным патентом. Номер и дата регистрации первого разрешения на применение в РФ: ЛП-003527 от 25.03.2016 г. На основании Решения СИП от 28 ноября 2019 г. по делу СИП-740/2018с учетом Определения СИП от 17 декабря 2019 г. об исправлении опечаток, Роспатентом выдан дополнительный патент со следующей формулой изобретения: «1. S-стереоизомер по атому фосфора изопропилового эфира (S)-2-[[[(2R, 3R, 4R, 5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2H-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионовой кислоты. 2. Антивирусная композиция, содержащая соединение по п.1 и фармацевтически приемлемую среду. 3. Композиция для лечения вируса гепатита С, содержащая эффективное количество соединения по п. 1и фармацевтически приемлемую среду».

По мнению патентообладателя лицо, подавшее возражение голословно утверждает об отсутствии средств и методов, не приводя анализа описания, уровня техники и дополнительных примеров, без учета следующих обстоятельств: проведена экспертиза по существу, по результатам которой выдан патент, и специалистом подтверждена достаточность сведений для возможности осуществления изобретения и реализации назначения; на стадии экспертизы по существу заявителем были представлены дополнительные материалы, примеры и экспериментальные данные, приобщенные к документам заявки, и с которыми может ознакомиться любой желающий; в возражении отсутствуют доказательства,

опровергающие возможность осуществления изобретения специалистом по п. 1 формулы в части стереоизомеров.

При этом необходимые и достаточные средства и методы раскрыты в описании оспариваемого патента, на стр. 629 - 640, и дополнительных материалах, представленных заявителем в ответ на запрос экспертизы. Так, способ получения стереоизомеров посредством разделения их смеси с помощью жидкостной хроматографии подробно рассмотрен в Примере 81. Конкретный метод жидкостной хроматографии SFC (superclitical fluid chromatography, хроматография со сверхкритической подвижной фазой), использованный в Примере 81 для разделения смеси диастереомеров, был хорошо известен из уровня техники и, более того, предлагался в качестве рутинного способа хроматографии для соединений с хиральными атомами при разработке лекарственных препаратов, согласно статье [23].

Патентообладатель ссылается на таблицу источника [24], в которой суммированы данные, подтверждающие, что в описании и в источниках, ставших общедоступным до даты приоритета изобретения, раскрыты все необходимые средства и методы, позволяющие осуществить изобретение в том виде, в котором оно охарактеризовано в пункте 1 в части стереоизомеров.

Патентообладатель отмечает, что абсолютная стереохимия атома фосфора более быстрых и более медленных стереоизомеров, получаемых в ходе разделения их смесей методом хроматографии, действительно не была определена, однако специалисту в данной области техники известны методы определения абсолютной стереохимии соединений, например, рентгеноструктурный анализ, с помощью которого в ходе рутинных экспериментов можно определить абсолютную стереохимию атома фосфора стереоизомеров соединения по п. 1 формулы изобретения оспариваемого патента.

В отзыве обращается внимание на то, что химическая формула соединения по пункту 1 формулы оспариваемого патента, содержит только один атом с неопределённой стерической конфигурацией, а именно атом фосфора. Следовательно, специалисту понятно, что в пункте 1 формулы оспариваемого патента заявлены S-стереоизомер и R-стереоизомер указанного соединения в отношении атома фосфора и рацемат.

Патентообладатель обращает внимание на то, что формула изобретения российской заявки № 2009139968, на основании которой был выдан оспариваемый патент, изначально содержала пункт 1 формулы изобретения, в котором в виде формулы Маркуша (общая структурная формула I) в общем виде были охарактеризованы варианты соединений, пригодных для лечения вируса гепатита С. В оспариваемом патенте приведены экспериментальные данные по биологической активности, по меньшей мере, 15 соединений, подпадающих под пункт 1 формулы изобретения оспариваемого патента, а также экспериментальные данные по биологической активности 6 чистых стереоизомеров трёх соединений, подпадающих под пункт 1 формулы оспариваемого патента, и показано, что все они обладали активностью по подавлению репликации вируса гепатита С в микромолекулярных концентрациях.

В отзыве подчеркнуто, что в формуле оспариваемого патента указано лишь одно соединение, обладающее наилучшими характеристиками в отношении биологической активности и что это является лишь выбором одного конкретного варианта из формулы Маркуша.

В отзыве отмечено, что включение источников [29] и [30] в уровень техники является неправомерным, поскольку все признаки, включенные в формулу заявленного изобретения, раскрыты на стр. 195 приоритетной заявки США US 60/909,315.

По мнению патентообладателя, упомянутые источники [29] и [30] не являются релевантными, поскольку согласно табл. 1 источника [29] наиболее

активным и перспективным следует считать 2'-дезоксигуанозин-2'-фтор-2'-метилцитидин, а не 2'-дезоксигуанозин-2'-фтор-2'-метилуридин. Патентообладатель обращает внимание на то, что документ [29] был опубликован 12.10.2007, а заявка US 60/982,309 была подана 24.10.2007. Разница между датами составляет только 12 календарных дней, из которых 4 дня – выходные. При этом специалистам в данной области техники не только не было ясно какое из соединений следует выбрать в качестве прототипа, но даже не было ясно соединение какого класса следует выбрать в качестве него.

В отношении условия патентоспособности «изобретательский уровень» в отзыве отмечено, в частности, следующее.

Основным техническим результатом оспариваемого патента является предоставление нового фосфорамидатного пролекарства на базе производного нуклеозида, подходящего, т.е. пригодного, для лечения вирусных инфекций, особенно HCV, у млекопитающих.

В отзыве обращается внимание на трудность получения соединения, которое работает в клинических условиях и на то, что после получения патентообладателем разрешения на применение софосбувира, ни одна другая фармацевтическая компания не получила такого разрешения на применение для какого-либо другого нуклеозида - ингибитора РНК-полимеразы NS5B. Патентообладатель отмечает, что, по сути, речь идет об открытии нового эффективного соединения, что свидетельствует о неочевидности изобретения по оспариваемому патенту. При этом после опубликования изобретения по оспариваемому патенту, многие из препаратов, которые прошли через строгий отбор и находятся на стадии клинических испытаний, не являются фосфорамидатами, а те, которые являются фосфорамидатами, такие как GS6620 и ALS-2158, не прошли испытаний из-за недостаточной активности.

В отзыве обращается внимание на важность терапии на основе софосбувира, включающей короткие и простые процедуры и позволяющей

устранить или значительно уменьшить негативные побочные эффекты у пациентов, поскольку изобретение по оспариваемому патенту представляет собой соединение, являющееся аналогом нуклеозида, которое имеет комбинацию структурных элементов и, в результате этого, сочетание таких свойств, что, в отличие от любого ранее известного соединения и в отличие от любого соединения, идентифицированного впоследствии, является успешным *in vivo* при лечении HCV посредством ингибирования РНК-полимеразы NS5В вируса.

По мнению патентообладателя, ни один из приведенных в возражении источников [1]-[6], [20], [21], [29], [24], не мотивировал специалиста в данной области техники к использованию аналога уридина или 2'-а-фтор-нуклеозидов в качестве исходных соединений для получения и исследования пролекарств с улучшенной эффективностью в качестве противовирусного средства, в частности, в качестве агента против вируса гепатита С.

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

С учетом даты подачи заявки (26.03.2008) правовая база для оценки патентоспособности предложенного изобретения включает упомянутый ранее Кодекс, а также Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента от 06.06.2003 №82, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 30.06.2003 № 4852, с изменениями от 11.12.2003 (далее – Правила ИЗ).

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

Согласно пункту 2 статьи 1350 Кодекса, изобретение имеет изобретательский уровень, если для специалиста оно явным образом не

следует из уровня техники. Уровень техники включает любые сведения, ставшие общедоступными в мире до даты приоритета изобретения.

Согласно пункту 3 статьи 1350 Кодекса раскрытие информации, относящейся к изобретению, автором изобретения, заявителем либо любым получившим от них прямо или косвенно эту информацию лицом (в том числе в результате экспонирования изобретения на выставке), вследствие чего сведения о сущности изобретения стали общедоступными, не является обстоятельством, препятствующим признанию патентоспособности изобретения, при условии, что заявка на выдачу патента на изобретение подана в федеральный орган исполнительной власти по интеллектуальной собственности в течение шести месяцев со дня раскрытия информации. Бремя доказывания того, что обстоятельства, в силу которых раскрытие информации не препятствует признанию патентоспособности изобретения, имели место, лежит на заявителе.

Согласно подпункту 2 пункта 3.2.4.5 Правил для изобретения, относящегося к химическому соединению с установленной структурой, приводятся структурная формула, доказанная известными методами, физико-химические константы, описывается способ, которым соединение получено, и показывается возможность использования изобретения по указанному назначению.

Если химическое соединение получено с использованием штамма микроорганизма, линии клеток растений или животных, описывается способ его получения с участием этого штамма, линии, данные о них, а при необходимости сведения о депонировании.

Для биологически активного соединения приводятся количественная характеристика активности и сведения о токсичности, а в случае необходимости – об избирательности действия и другие показатели.

Если изобретение относится к средству для лечения, диагностики или профилактики определенного состояния или заболевания людей или

животных, приводятся достоверные данные, подтверждающие его пригодность для реализации назначения, в частности сведения о влиянии этого средства на определенные звенья физиологических или патологических процессов или 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 и токсичности для этих соединений, а в случае необходимости - избирательности действия и другие показатели.

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

Если изобретение относится к нуклеиновым кислотам или белкам, приводится указание номера последовательности в перечне последовательностей (нуклеотидов - в случае нуклеиновых кислот, аминокислот - в случае белков), а также физико-химические и иные характеристики, позволяющие отличить данный продукт от других.

Описывается способ, которым продукт получен, и показывается возможность использования этого продукта по определенному назначению.

Последовательность нуклеотидов или аминокислот представляется путем указания ее номера в перечне последовательностей в виде "SEQ ID NO ..." с приведением соответствующего свободного текста, если характеристика последовательности в перечне последовательностей дана с использованием такого текста.

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.

В приводимых примерах содержание каждого ингредиента указывается в таком единичном значении, которое находится в пределах указанного в формуле изобретения интервала значений (при выражении количественного содержания ингредиентов в формуле изобретения в процентах (по массе или по объему) суммарное содержание всех ингредиентов, указанных в примере, равняется 100%).

Согласно пункту 19.3.2 Правил проверяется соблюдение условия раскрытия заявленного изобретения в материалах, являющихся основанием для испрашивания приоритета.

Согласно пункту 19.3.3 Правил при проверке соблюдения условия, связанного с раскрытием заявленного изобретения в ранее поданных материалах, проводимой в случае, предусмотренном пунктом 19.3.2 настоящих Правил, устанавливается, приведены ли в материалах, послуживших основанием для испрашивания приоритета (в описании, формуле, содержащихся в ранее поданной заявке на дату ее подачи, в текстовой части дополнительных материалов в случае, предусмотренном

пунктом 19.3.2.2 настоящих Правил), все признаки, включенные в формулу заявленного изобретения.

Согласно пункту 19.3.4 Правил в том случае, когда после установления приоритета заявителем представлена измененная формула изобретения, проводится повторная проверка наличия оснований для установления испрашиваемого приоритета.

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

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.1 Правил 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), а в случае испрашивания приоритета, более раннего, чем дата подачи - также в документах, послуживших основанием для испрашивания такого приоритета.

Кроме того, проверяется, приведены ли в описании, содержащемся в заявке, и в указанных документах 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.

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления изобретения по любому из пунктов формулы действительно возможна реализация указанного заявителем назначения. 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, 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.

Согласно подпункту 3 пункта 19.5.1 Правил при несоблюдении хотя бы одного из указанных требований делается вывод о несоответствии изобретения условию промышленной применимости. В этом случае заявителю может быть направлен запрос с изложением соответствующих доводов и с предложением высказать свое мнение относительно этих доводов и скорректировать формулу изобретения (если, по мнению экспертизы, документы заявки допускают такую корректировку, в результате которой указанный вывод может быть изменен). При этом в запросе могут быть приведены конкретные рекомендации по корректировке формулы.

Согласно подпункту 1 пункта 19.5.3 Правил ИЗ изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

В соответствии с подпунктом 2 пункта 19.5.3 Правил ИЗ изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в том случае, когда 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.

При этом проверка соответствия изобретения условию патентоспособности изобретательский уровень включает:

- определение наиболее близкого аналога; выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом

пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);

- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения;

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

Согласно пункту 3.2.4.2. Правил, в качестве аналога изобретения указывается средство того же назначения, известное из сведений, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения.

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

- на дополнении известного средства какой-либо известной частью, присоединяемой к нему по известным правилам, для достижения технического результата, в отношении которого установлено влияние именно таких дополнений;

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

- на исключении какой-либо части средства (элемента, действия) с одновременным исключением обусловленной ее наличием функции и достижением при этом обычного для такого исключения результата (упрощение конструкции, уменьшение массы, габаритов, материалоемкости, повышение надежности, сокращение продолжительности процесса и пр.);

- на увеличении количества однотипных элементов, действий для усиления технического результата, обусловленного наличием в средстве именно таких элементов, действий;

- на выполнении известного средства или его части из известного материала для достижения технического результата, обусловленного известными свойствами этого материала;

- на создании средства, состоящего из известных частей, выбор которых и связь между которыми осуществлены на основании известных правил, рекомендаций и достигаемый при этом технический результат обусловлен только известными свойствами частей этого средства и связей между ними;

- на применении известного продукта или способа по определенному назначению, если возможность реализации этого назначения обусловлена его известными свойствами, структурой, выполнением и известно, что именно такие свойства, структура, выполнение необходимы для реализации этого назначения.

Согласно подпункту 1 пункта 20 Правил ИЗ заявитель имеет право внести в документы заявки исправления и уточнения без изменения сущности заявленного изобретения.

Согласно подпункту 3 пункта 20 Правил ИЗ при поступлении дополнительных материалов проверяется, не изменяют ли они сущность заявленного изобретения. Дополнительные материалы признаются изменяющими сущность заявленного изобретения, если они содержат подлежащие включению в формулу признаки, не раскрытые на дату подачи заявки в описании, а также в формуле, если она содержалась в заявке на дату ее подачи.

Если на дату подачи заявки признак изобретения был выражен в документах заявки общим понятием без раскрытия частных форм его выполнения, то представление такой формы выполнения в дополнительных материалах с отнесением ее к признаку, подлежащему включению в формулу изобретения, является основанием для признания дополнительных материалов изменяющими сущность заявленного изобретения.

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

Анализ доводов лица, подавшего возражение, касающихся оценки соответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость», показал следующее.

Соединение изопропиловый эфир (8)-2- $\{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4\text{-диоксо-}3,4\text{-дигидро-}2H\text{-пиримидин-}1\text{-ил})-4\text{-фтор-}3\text{-гидрокси-}4\text{-метил-тетрагидрофуран-}2\text{-илметокси}]\text{-фенокси-фосфориламино}\}$ -пропионовой кислоты по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту раскрывается в описании к оспариваемому патенту в примере 25. Физико-химические данные (1H-ЯМР, MS) названного соединения представлены в таблице на странице 641 описания к оспариваемому патенту, а его количественное значение активности в виде значения эффективной концентрации, при которой подавляется 90% репликона гепатита С представлена в таблице на странице 654 описания к оспариваемому патенту.

В свете вышеизложенного, соединение изопропиловый эфир (S)-2- $\{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4\text{-диоксо-}3,4\text{-дигидро-}2H\text{-пиримидин-}1\text{-ил})-4\text{-фтор-}3\text{-гидрокси-}4\text{-метил-тетрагидрофуран-}2\text{-илметокси}]\text{-феноксифосфориламино}\}$ - пропионовой кислоты по пункту 1 соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».

В формуле изобретения по оспариваемому патенту альтернативный признак указан как «или его стереоизомер», то есть, в единственном числе.

При этом соединение находится в (S) –конфигурации, то есть, хиральность определена для атома углерода, о чем свидетельствует пример 25 к оспариваемому патенту.

Анализ доводов лица, подавшего возражение, касающихся оценки соответствия изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень», показал следующее.

Для анализа информации, содержащейся в приведенных в возражении источниках, необходимо установить возможность их включения в уровень техники до даты приоритета изобретения по оспариваемому патенту. В связи с этим следует дать оценку доводам возражения в отношении правомерности установленного приоритета.

Как уже было отмечено выше, по оспариваемому патенту испрашены следующие приоритеты: от 30.03.2007 по заявке США № 60/909,315; от 24.10.2007 по заявке US 60/982,309; от 21.03.2008 по заявке US 12/053,015.

В соответствие с действующей нормативно-правовой базой (см. выше) при экспертизе заявки по существу проводят установление приоритета изобретения. При этом проверяется соблюдение условия раскрытия заявленного изобретения в материалах, являющихся основанием для испрашивания приоритета (см. правовая база выше).

В независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента приведена характеристика соединения с указанием наличия у него стереоизомерии. Однако такая характеристика признака в том общем виде, как она изложена в формуле изобретения оспариваемого патента, была раскрыта в приоритетной заявке США № 60/909,315 (см. табл. IX-25, стр. 195).

По мнению лица, подавшего возражение, соединение софосбувир является классическим примером создания изобретения из двух известных частей (уридиновый нуклеозид и пролекарственный остаток) с общим назначением (использованием в лечении гепатита С) для достижения ожидаемого технического результата (более эффективного лечения гепатита С), поскольку при создании вещества софосбувира использовался известный из статьи [6] подход создания фосфорамидатных пролекарств для устранения известных недостатков уридинового нуклеозида, раскрытого в заявке [1] и статье [5].

Однако, документ [1] раскрывает структуру нуклеозида, который является активным противовирусным соединением и может быть

использован для лечения тех же заболеваний, что и соединения (рацемат по п.п.1 формулы оспариваемого патента) (см. пункты 1, 11-13, 15). При этом заявка [1] не раскрывает аналог уридина по оспариваемому патенту без пролекарственной части, как таковой.

Статья [5] раскрывает соединение «9», представляющее собой нуклеозидную часть, которая совпадает с таковой у соединений по оспариваемому патенту. Соединение «9» отличается от соединений по оспариваемому патенту отсутствием пролекарственной части (стр.5506, второй абзац снизу в правой колонке на стр.5507). При этом исследование известного из статьи [5] соединения «9» в отношении противовирусной активности в отношении вируса гепатита С (HCV), показало отсутствие указанного вида активности и токсичности.

Данные, подтверждающие наличие противовирусной активности в отношении гепатита С, для производного уридинового нуклеотида отсутствуют.

Источник информации [6] раскрывает нуклеозидный аналог, обладающий противовирусным действием. Приведенные данные по биологической активности подтверждают наличие необходимых свойств у соединения, нуклеозидная часть которого совпадает, а пролекарственная часть отличается.

Таким образом, известные соединения из источников [1], [5], [6] либо не подтверждены в отношении наличия противовирусной активности в отношении гепатита С, либо обладают иной структурой.

Материалы [2]-[4] раскрывают пролекарственные формы аналогов нуклеозидов. При этом ни один из документов [2]-[4] не раскрывает, что пролекарственная часть присоединена к нуклеозиду, раскрытому в изобретении по оспариваемому патенту.

Таким образом, из материалов [1], [5], [6] следует, что ни одно из раскрытых соединений не может быть выбрано в качестве наиболее близкого

аналога в отношении нуклеозидной части соединения, которая может быть объединена с пролекарственной группой, раскрытой в материалах [2], [3], [4].

Материалы [7]-[12] содержат общие сведения для понимания данной области техники. Как было показано выше, известные из источников [1]-[12] соединения либо не подтверждены в отношении наличия противовирусной активности в отношении вируса гепатита С, либо обладают иной структурой.

В документе [24] речь идёт о 2'-дезоксидезокси-2'-фторцитидине и 2'-дезоксидезокси-2'-фторуридине, а не о 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилцитидине и 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридине. Поэтому экстраполировать данные и выводы об отсутствии побочных эффектов у 2'-дезоксидезокси-2'-фторнуклеозидов на 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилнуклеозиды некорректно.

Документы [29], [30] также не раскрывают аналоги соединения по оспариваемому патенту с активностью 2'-дезоксидезокси-2'-фтор-2'-метилуридина в отношении вируса гепатита С.

В статье [20] приводятся сведения о сомнениях полезности 2'-а-фторнуклеозиды в качестве препаратов для лечения инфекции вируса гепатита С ввиду отсутствия селективности к полимеразе.

При этом, ни один из приведенных в возражении источников информации [1]-[30] не показал, что комбинация урацила, 2'-метила и 2'-F в фуранозном кольце, и конкретная фосфорамидатная группа, осуществлённая в изобретении по оспариваемому патенту, привела к созданию соединения, которое имеет необходимый баланс свойств, чтобы быть эффективным против HCV. Оно имеет очень хорошую активность, имеет низкие уровни токсичности и имеет фармакокинетические свойства, которые позволяют ему быть доставлен путем перорального введения.

Таким образом, в возражении не представлено доводов, позволяющих признать изобретение по оспариваемому патенту несоответствующим условию патентоспособности «изобретательский уровень».

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

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 17.09.2019, патент Российской Федерации на изобретение № 2651892 оставить в силе.