

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**  
**коллегии**  
**по результатам рассмотрения  возражения  заявления**

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции 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» и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 30 апреля 2020 г. № 644/261, зарегистрированным в Минюсте России 25 августа 2020 г. № 59454 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение АО «Химико-фармацевтический комбинат «АКРИХИН» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 03.11.2022, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2503668, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2503668 на группу изобретений «Фармацевтические комбинации антагониста рецептора ангиотензина и ингибитора NER», исключительное право на которую принадлежит компании НОВАРТИС АГ, Швейцария (далее – патентообладатель), выдан по заявке № 2012107219 с приоритетами от 09.11.2005, 10.11.2005, 04.04.2006 и 11.08.2006 со следующей формулой:

«1. Соединение двойного действия, характеризующееся суммарной формулой  $(((S)-N\text{-валерил-N-}\{2'-(1H\text{-тетразол-5-ил})\text{бифенил-4-ил}\}\text{метил})\text{валин})\text{этиловый эфир (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилвалериановой кислоты}]Na_{1-3} \cdot xH_2O$ , в твердой форме, где  $x$  равен от 0

до 3, не являющееся полупентагидратом тринатриевой соли [3-((1S,3R)-1-бифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил {2''-(тетразол-5-илат)бифенил-4'-илметил} амино)масляной кислоты].

2. Соединение по п.1 в кристаллической форме.

3. Соединение по п.1 в форме гидрата.

4. Соединение по любому из пп.1-3, характеризующееся суммарной формулой  $[\text{((S)-N-валерил-N-}\{2'-(1\text{H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил}\text{метил}\}\text{валин)этиловый эфир (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилвалериановой кислоты}]Na_3 \cdot xH_2O$ , где x равен от 0 до 3.

5. Соединение по п.4, в котором x равен 0, 1, 2 или 3.

6. Соединение двойного действия по любому из пп.1-5, получаемое путем:

(1) растворения (S)-N-валерил-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}валина и этилового эфира (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксыпропиониламино)-2-метилвалериановой кислоты в подходящем растворителе;

(2) растворения натриевого основания в пригодном растворителе;

(3) объединения растворов, полученных на стадиях (1) и (2);

(4) осаждения твердого вещества и его высушивания с получением соединения двойного действия; или альтернативно получение соединения двойного действия путем замены растворителя (растворителей), использованных на стадиях (1) и (2), посредством

(4а) упаривания полученного раствора досуха;

(5а) повторного растворения твердого вещества в подходящем растворителе;

(6а) осаждения твердого вещества и его высушивания с получением соединения двойного действия.

7. Соединение по п.6, где подходящим растворителем на стадиях (1) и/или (5a) является ацетон.

8. Соединение по п.6, где натриевым основанием является NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOMe, NaOAc или NaOCHO.

9. Соединение по п.6 в кристаллической форме.

10. Соединение по любому из пп.6-9 в форме гидрата.

11. Фармацевтическая композиция для лечения гипертензии или сердечной недостаточности, включающая (a) соединение по любому из пп.1-10 и (b) по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку.

12. Фармацевтическая композиция по п.11, где фармацевтически приемлемая добавка выбрана из группы, включающей разбавители или наполнители, дезинтегрирующие агенты, глиданты, смазывающие агенты, связующие, красители и их комбинации.

13. Способ получения соединения двойного действия по любому из пп.1-10, который включает стадии:

(1) растворения (S)-N-валерил-N-{[2'-(1H-тетразол-5-ил)бифенил-4-ил]метил}валина и этилового эфира (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбокситропиониламино)-2-метилвалериановой кислоты в подходящем растворителе;

(2) растворения натриевого основания в подходящем растворителе;

(3) объединения растворов, полученных на стадиях (1) и (2);

(4) осаждения твердого вещества и его высушивания с получением соединения двойного действия; или альтернативно получение соединения двойного действия путем замены растворителя (растворителей), использованных на стадиях (1) и (2), посредством

(4a) упаривания полученного раствора досуха;

(5a) повторного растворения твердого вещества в подходящем растворителе;

(ба) осаждения твердого вещества и его высушивания с получением соединения двойного действия.

14. Способ по п.13, где подходящим растворителем на стадиях (1) и/или (5а) является ацетон.

15. Способ по п.13 или 14, где натриевым основанием является NaOH, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, NaOMe, NaOAc или NaOCHO.

16. Применение соединения по любому из пп.1-10 для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения или профилактики состояния или заболевания, выбранного из группы, включающей гипертензию и сердечную недостаточность (острую и хроническую).

17. Фармацевтическая композиция для лечения гипертензии и сердечной недостаточности, включающая:

(а) соединение по любому из пп.1-10 или полупентагидраттринатриевой соли [3-((1S,3R)-1-бифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил{2''-(тетразол-5-илат)бифенил-4'-илметил}амино)масляной кислоты] в твердой форме;

(b) терапевтический агент, выбранный из антидиабетического агента, гиполипидемического агента, агента против ожирения и антигипертензивного агента; и

(с) по меньшей мере одну фармацевтически приемлемую добавку.

18. Фармацевтическая композиция по п.17, где терапевтический агент представляет собой безилат амлодипина.

19. Фармацевтическая композиция по п.17, где терапевтический агент представляет собой гидрохлортиазид».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 упомянутого выше Гражданского Кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость».

С возражением представлены копии следующих материалов:

- статья L. Feng et al., «LCZ696: a dual-acting sodium supramolecular complex», Tetrahedron Letters, Vol. 53, Issue 3, 2012, pp. 275-276 (далее - [1]);

- В.Г. Беликов, «Фармацевтическая химия», часть 1, Издание второе, переработанное и дополненное, М., Высшая школа, 1993 г., с. 3, 42-47, 430-432 (далее – [2]);

- М.Д. Машковский, «Лекарственные средства. Пособие для врачей», том 1, 14-е издание, переработанное, исправленное и дополненное, М., ООО «Новая волна», 2002 г., с. 11, 521-539 (далее - [3]).

В возражении выражено мнение о том, что поскольку датой поступления материалов заявки № 2012107219, по которой был выдан оспариваемый патент, в Федеральную службу по интеллектуальной собственности (далее – Роспатент) является дата 28.02.2012, то правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту должна быть установлена на основании нормативных документов, действующих на указанную дату.

В отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» в возражении указано, что в независимом пункте 1 формулы изобретения, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, соединение охарактеризовано двумя диапазонами числовых значений: количеством атомов Na от 1 до 3 и количеством молекул  $H_2O$  от 0 до 3. В то же время в описании изобретения приведены примеры 1-3, в которых показано получение и характеристика соединения с тремя атомами Na и  $2,5H_2O$ , т.е. данные примеры относятся к соединению полупентагидрата тринатриевой соли [3-((1S,3R)-1-бифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил) пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил{2''-(тетразол-5-илат)бифенил-4'-илметил}амино)масляной кислоты], которое не входит в объем правовой охраны независимого пункта 1 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту. Вследствие этого изобретение по независимому пункту 1 упомянутой формулы не подтверждено в описании ни одним примером получения.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, поскольку примеры 1-3 не относятся к группе изобретений по оспариваемому патенту, они не могут рассматриваться каким-либо образом для подтверждения возможности осуществления группы изобретений по оспариваемому патенту.

Также в возражении отмечено, что в описании группы изобретений оспариваемого патента раскрыт способ получения форм соединения, отличных от полупентагидрата, следующим образом: «...при нагревании гидратная вода удаляется в два этапа, первый этап отмечается при температуре менее 100°C, а второй этап выше 120°C».

В то же время лицо, подавшее возражение, отмечает, что в источнике информации [1] указано, что у аналогичного соединения (т.е. полупентагидрата) при нагревании уходят содержащиеся в нем молекулы воды, при этом указано, что кристаллическая структура вещества сохраняется вплоть до температуры плавления, несмотря на потерю примерно 80% содержащейся воды на первом этапе дегидратации. Последнее, по мнению лица, подавшего возражение, означает, что на первом этапе получают комплекс, который содержит 0,5 H<sub>2</sub>O, при этом данный полугидрат не высвобождает оставшуюся воду на втором этапе без расплавления, т.е. нагревание полупентагидрата может привести к получению только лишь полугидрата, но никаких других форм.

Таким образом, с учетом сведений, раскрытых в оспариваемом патенте и в источнике информации [1], продемонстрировано получение лишь полупентагидрата (который не является изобретением по независимому пункту 1 формулы), тогда как получение безводной формы и гидратных форм, отличных от полупентагидрата, не показано ни в оспариваемом патенте, ни в уровне техники.

Кроме того, в возражении отмечено, что в оспариваемом патенте отсутствуют примеры, подтверждающие биологическую активность и возможность реализации назначения для соединений по изобретению, отличных от полупентагидрата данного соединения.

Также в возражении обращено внимание на то, что в оспариваемом патенте указано, что соединение по независимому пункту 1 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, являясь комплексом валсартана и сакубитрила, имеет свойства, отличающиеся от простой смеси двух указанных веществ, что делает невозможным экстраполировать активности валсартана и сакубитрила на оспариваемое соединение. При этом со ссылкой на документ [2] отмечено, что свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением и введение различных функциональных групп в молекулу вещества, а также изменение самой структуры вещества, может изменять его фармакологическую активность.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что конкретные данные по биологической активности именно для соединений по изобретению должны быть представлены в оспариваемом патенте для подтверждения возможности реализации назначения изобретения при его осуществлении. Экстраполяция данных, полученных для полупентагидрата, на соединения по изобретению, по мнению лица, подавшего возражение, не представляется возможной.

В отношении независимых пунктов 11, 13, 16 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, в возражении указано, что изложенные выше доводы справедливы также и в отношении указанных пунктов формулы.

Что касается независимого пункта 17 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, то в возражении со ссылкой на источник информации [3] отмечено, что описанная в нем композиция предназначена для лечения гипертензии и сердечной недостаточности. Однако в оспариваемом патенте отсутствуют какие-либо примеры получения данной композиции из соединения по изобретению и второго терапевтического агента, не говоря уже о примерах, подтверждающих возможность реализации назначения такой композиции. В свете этого возможность реализации назначения не является очевидной и она должна быть подтверждена путем представления конкретных

примеров. При этом подобные примеры в оспариваемом патенте отсутствуют, что свидетельствует о несоответствии изобретения по данному независимому пункту формулы условию патентоспособности «промышленная применимость».

В отношении зависимых пунктов 2-10, 12, 14, 15, 18, 19 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, в возражении указано, что изложенные выше доводы справедливы также и в отношении указанных пунктов формулы.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что группа изобретений по оспариваемому патенту не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».

Патентообладатель в установленном порядке был ознакомлен с материалами возражения и в корреспонденциях от 10.02.2023, а также на заседании коллегии, состоявшемся 14.02.2023, представил отзыв, в котором выразил несогласие с доводами лица, подавшего возражение.

С отзывом представлены следующие материалы (копии):

- патентный документ CN 106905253 А, дата публикации 30.06.2017 (далее – [4]);
- патентный документ CN 109912525 А, дата публикации 21.06.2019 (далее – [5]);
- патентный документ WO 2016125123 А1, дата публикации 11.08.2016 (далее – [6]);
- патентный документ IN 201641010897 А, дата публикации 22.04.2017 (далее – [7]);
- патентный документ IN 201811000274 А, дата публикации 03.01.2018 (далее – [8]);
- патентный документ IN 201621044625 А, дата публикации 21.12.2017 (далее – [9]);
- патентный документ CN 107674038 А, дата публикации 09.02.2018 (далее – [10]);



- запрос экспертизы по существу от 22.04.2013 по заявке № 2012107219 (далее – [11]);

- инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Юпериио» от 22.01.2019 (далее – [12]);

- информация о результатах устного разбирательства по возражениям против выдачи европейского патента № 2340828 по заявке 10176094.0 (далее – [13]);

- патентный документ EP 2340828 B1, дата публикации 15.07.2020 (далее – [14]).

В отзыве патентообладатель выражает несогласие с тем, что правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту должна быть установлена на дату от 28.02.2012 поступления материалов заявки № 2012107219, по которой был выдан оспариваемый патент, в Роспатент. По мнению патентообладателя правовая база должна быть установлена на основании нормативных документов, действовавших дату подачи заявки от 08.11.2006.

В отношении несоответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» в отзыве указано, что для удовлетворения данному условию патентоспособности в описании изобретения должна быть показана лишь принципиальная возможность использования изобретения в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении или в других отраслях деятельности, при этом для соответствия изобретения промышленной применимости необходимо соблюдение следующих требований:

(1) в материалах заявки должно быть указано назначение изобретения;

(2) в материалах заявки, содержащихся на дату подачи, или в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения, должны быть раскрыты средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте формулы;

(3) в материалах заявки должна быть показана возможность реализации назначения изобретения в случае его осуществления.

По мнению патентообладателя, описание оспариваемого патента содержит сведения, подтверждающие, что изобретение может быть использовано в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, в частности, гипертензии или сердечной недостаточности. Поэтому не вызывает сомнений тот факт, что изобретение может быть использовано в здравоохранении.

Также в отзыве указано следующее:

- в описании оспариваемого патента содержится указание на назначение изобретения, заключающееся в том, что запатентованное соединение двойного действия демонстрирует свойства блокаторов рецептора ангиотензина и ингибиторов нейтральной эндопептидазы (NEPi) и является подходящим для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек. Таким образом, в описании оспариваемого патента указано назначение изобретения;

- в описании оспариваемого патента приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в формуле изобретения. В описании патента указано, что средствами, с помощью которых возможно осуществление запатентованного соединения двойного действия, являются: (a) антагонист рецептора ангиотензина; (b) ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi); и (c) фармацевтически приемлемый катион, который предпочтительно выбран из группы, включающей Na, K и NH<sub>4</sub>. При этом указанные компоненты (a)-(c) также раскрыты;

- в описании оспариваемого патента приведена методика, по которой получают запатентованное соединение двойного действия, а также в описании оспариваемого патента содержится подробное раскрытие способа получения запатентованного соединения двойного действия с описанием режимов и условий для его осуществления. Таким образом, в описании оспариваемого патента приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление соединения двойного действия в том виде, как оно охарактеризовано в формуле

изобретения;

- в описании патента показана реализация назначения изобретения при его осуществлении, а именно, в описании оспариваемого патента приведены примеры 1-3, иллюстрирующие соединение двойного действия, содержащее антагонист рецептора ангиотензина валсартан и ингибитор нейтральной эндопептидазы сакубитрил, и альтернативные способы его получения. На основании примеров, раскрывающих приготовление соединения, включающего валсартан и сакубитрил в соотношении 1:1, специалисту в данной области техники должно быть хорошо известно из общих знаний, что соединение обычно может быть получено в различных формах. Специалист в данной области смог бы получить другие формы приведенного в качестве примера соединения, попадающие под объем притязаний формулы оспариваемого патента, используя стандартные методы получения новых твердофазных форм известных соединений, которые являются обычными в фармацевтической промышленности, включая соединения с числом атомов натрия от 1 до 3 и числом молекул воды от 0 до 3, как того требует независимый пункт 1 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, помимо проиллюстрированного тринатрия [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрата;

- в описании оспариваемого патента также ясно указано, что валсартан является известным антагонистом рецептора ангиотензина, т.е. препятствует взаимодействию ангиотензина II с его рецепторами, расположенными на поверхности кровеносных сосудов, и тем самым способствует снижению кровяного давления. В отношении сакубитрила в описании оспариваемого патента говорится, что данный агент является ингибитором NEP и должен повышать уровень ANP (предсердный натрийуретический пептид) в плазме крови, следовательно, проявляет натрийуретическое и диуретическое действие;

- в описании оспариваемого патента приведены результаты исследований *in vivo* в отношении антигипертензивного эффекта с использованием двух животных моделей. Результаты, полученные на двух животных моделях, свидетельствуют о

том, что соединение валсартана и сакубитрила в соотношении 1:1, содержащее 3 катиона натрия и 2,5 молекулы воды, демонстрирует дозозависимое, пролонгированное антигипертензивное действие на модельных крыс dTGR, страдающих скоротечной формой гипертензии, и быстро и дозозависимо ингибирует NEP, и характеризуется пролонгированным действием у крыс Sprague-Dawley, которым вводили экзогенный ANP, благодаря чему достигается дозозависимый, пролонгированный антигипертензивный эффект запатентованного соединения;

- таким образом, специалист в данной области техники, основываясь на раскрытии изобретения в описании патента, не будет сомневаться в том, что в случае осуществления изобретения действительно возможна реализация назначения запатентованного соединения.

На основании изложенного в отзыве сделан вывод о том, что описание оспариваемого патента содержит исчерпывающие сведения, подтверждающие соответствие группы изобретений условию патентоспособности «промышленная применимость», а именно, указано назначение группы изобретений, приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретений, а также показана возможность реализации назначения изобретений в случае их осуществления.

Также, по мнению патентообладателя, для подтверждения соответствия условию патентоспособности «промышленная применимость» является достаточным приведение примера получения и исследования на биологическую активность самого соединения или, альтернативно, одного из производных (например, фармацевтически приемлемой соли или гидрата) для возможности получения правовой охраны на само соединение, а также на его производные, такие как фармацевтически приемлемые соли, сольваты и гидраты. Специалист, основываясь на общих знаниях, может при наличии полученного тринатрия [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрата, проиллюстрированного в примерах 1-3, применить стандартные техники к этому соединению для получения

дополнительных форм, таких как дополнительные гидраты. При этом специалисту в данной области также должно быть понятно, что запатентованные соединения будут обладать такой же биологической активностью, как и соединение, раскрытое в примерах 1-3, независимо от количества атомов натрия и молекул воды, поскольку каждое из этих соединений включает валсартан и сакубитрил, обеспечивающие биологическую активность, в соотношении 1:1.

В связи с этим в отзыве отмечено, что доводы лица, подавшего возражение, о том, что для подтверждения промышленной применимости изобретения по оспариваемому патенту должны быть представлены дополнительные примеры на гидраты запатентованного соединения, отличные от тринатрия [(валсартан) (сакубитрил)] полупентагидрата, не являются обоснованными.

Также патентообладатель обращает внимание на то, что в более поздних публикациях [4]-[10], [12] приведены сведения о получении и использовании соединений, охарактеризованных в независимом пункте 1 формулы изобретения, что дополнительно опровергает доводы возражения об отсутствии промышленной применимости изобретения по оспариваемому патенту.

В отношении источника информации [2], приведенного в возражении, в отзыве отмечено, что согласно данному источнику информации свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением и введение различных функциональных групп в молекулу вещества, а также изменение самой структуры вещества, может изменять его фармакологическую активность. При этом во всех вариантах осуществления изобретения, т.е. в соединении по независимому пункту 1 формулы изобретения оспариваемого патента, действующими веществами являются сакубитрил и валсартан, химическая структура которых неизменна и которые не связаны между собой ковалентными связями в соединении по независимому пункту 1 формулы и не теряют своей соответствующей идентичности.

Дополнительно патентообладатель обращает внимание на материалы [13], [14], согласно которым Европейским патентным ведомством было отказано в

удовлетворении возражений против выдачи европейского патента № 2340828, который является эквивалентом оспариваемого патента.

От лица, подавшего возражение, в корреспонденции от 14.03.2023 поступили дополнительные материалы, содержащие доводы о несогласии с доводами патентообладателя, по существу повторяющие доводы возражения.

Вместе с дополнительными материалами представлены копии следующих документов:

- извещение к патенту на изобретение RU 2459809 C2, дата публикации 20.11.2016 (далее – [15]);

- формула изобретения к дополнительному патенту RU 2493844 C3, дата публикации 05.07.2017 (далее – [16]);

- статья Stephen Byrn и др., «Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations», Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 7, 1995, pp. 945-953 (далее – [17]).

От патентообладателя в корреспонденциях от 07.04.2023 и 10.04.2023 поступили дополнительные материалы, содержащие доводы о несогласии с доводами лица, подавшего возражение, по существу повторяющие доводы отзыва.

Вместе с дополнительными материалами представлена копия патентного документа IN 414518, дата публикации 14.12.2022 (далее – [18]).

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

С учетом даты подачи (08.11.2006) международной заявки № 2007123671, из которой была выделена заявка, по которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности оспариваемой группы изобретений по оспариваемому патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23.09.1992 № 3517-1 в редакции, действовавшей на дату подачи заявки, (далее – Патентный закон), Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента № 82 от 06 июня 2003 года, зарегистрированные в Минюсте РФ 30 июня 2003 г., рег. № 4852 (далее

– Правила).

В соответствии с пунктом 1 статьи 4 Патентного закона изобретению представляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо. Изобретение является промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

В соответствии с подпунктом 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. 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.

В соответствии с подпунктом 3 пункта 19.5.1 Правил, если установлено, что соблюдены все указанные требования, изобретение признается соответствующим

условию промышленной применимости.

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

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

Анализ доводов, изложенных в возражении, а также доводов, изложенных в отзыве патентообладателя и дополнительных материалах, касающихся оценки соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость», показал следующее.

Как справедливо указывает патентообладатель, в описании оспариваемого патента содержатся сведения о назначении группы изобретений. Так, на с. 3 (стр. 4-14) описания указано, что изобретение относится к соединениям двойного действия и комбинациям блокаторов рецептора ангиотензина и ингибиторов нейтральной эндопептидазы, прежде всего к молекулам двойного действия, в которых блокатор рецептора ангиотензина и ингибитор нейтральной эндопептидазы связаны нековалентной связью, или к супрамолекулярным комплексам блокаторов рецептора ангиотензина и ингибиторов нейтральной эндопептидазы, изобретение также относится к сшитым пролекарствам, таким как смешанные соли или совместные кристаллы, а также к фармацевтическим комбинациям, содержащим указанное соединение двойного действия или комбинацию, изобретение относится к способам получения указанных соединений двойного действия и способам лечения субъекта, с использованием указанного соединения двойного действия или комбинации. На с. 7 (стр. 1-20) указано, что запатентованное соединение двойного действия является подходящим для лечения сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек.

Кроме того, в описании изобретения к оспариваемому патенту приведены



средства и методы, с помощью которых возможно осуществление группы изобретений в том виде, как они охарактеризованы в формуле изобретения.

Так, в описании оспариваемого патента (с. 8, стр. 1-6) указано, что средствами, с помощью которых возможно осуществление запатентованного соединения двойного действия, являются: (а) антагонист рецептора ангиотензина; (b) ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi); и (с) фармацевтически приемлемый катион, который предпочтительно выбран из группы, включающей Na, K и NH<sub>4</sub>.

При этом антагонист рецептора ангиотензина выбран из группы агентов, указанных на с. 5 (стр. 10-12) и с. 10 (стр. 13) - с. 11 (стр. 15) описания оспариваемого патента. Предпочтительно в качестве антагониста рецептора ангиотензина используют валсартан, являющийся известным коммерческим препаратом (с. 12 (стр. 4) - с. 13 (стр. 41)).

Ингибитор нейтральной эндопептидазы (NEPi) выбран из группы агентов, указанных на с. 5 (стр. 14) - с. 6 (стр. 4), с. 14 (стр. 14) - с. 15 (стр. 31) описания оспариваемого патента. Предпочтительным ингибитором нейтральной эндопептидазы является этиловый эфир (2R,4S)-5-бифенил-4-ил-4-(3-карбоксихипропиониламино)-2-метилвалериановой кислоты (МНН - сакубитрил), который можно использовать в виде коммерческого препарата или препарата, полученного по известным методикам (с. 16 (стр. 16-36)).

Фармацевтически приемлемый катион, наиболее предпочтительно, представляет собой Na, K или NH<sub>4</sub>, например Na (с. 17 (стр. 32) описания оспариваемого патента).

Что касается методов, с помощью которых возможно осуществление изобретений, то на с. 8 (стр. 7-25) описания оспариваемого патента приведена методика, по которой получают запатентованное соединение двойного действия:

(1) растворение антагониста рецептора ангиотензина и ингибитора нейтральной эндопептидазы (NEPi) в пригодном растворителе;

(2) растворение основания Cat, такого как (Cat)OH, (Cat)<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, (Cat)HCO<sub>3</sub> в

пригодном растворителе, где Cat означает катион, который предпочтительно выбирают из группы, включающей Na, K и NH<sub>4</sub>;

(3) объединение растворов, полученных на стадии (1) и (2);

(4) осаждение и высушивание твердого вещества с получением соединения двойного действия,

или альтернативно соединение двойного действия получают при замене растворителя (растворителей), использованных на стадиях (1) и (2), по методике, включающей:

(4a) упаривание полученного раствора досуха;

(5a) повторное растворение твердого вещества в пригодном растворителе;

(6a) осаждение и высушивание твердого вещества с получением соединения двойного действия.

На с. 30 (стр. 43) - с. 33 (стр. 16) описания оспариваемого патента содержится подробное раскрытие способа получения запатентованного соединения двойного действия с описанием режимов и условий для вышеуказанных стадий.

При этом раскрыты подходящие для использования в способе основания, а именно, на стр. 31 (стр. 26-42) указано, что на стадии (2) предпочтительно используют основание Cat, способное образовывать соль при взаимодействии с кислотными группами, входящими в состав ARB и NEPi. Также приведены конкретные примеры указанных соединений и отмечено, что наиболее предпочтительным основанием является NaOH.

На с. 31 (стр. 15-26, 46-51) описания оспариваемого патента раскрыты конкретные примеры пригодных для использования растворителей.

На с. 25 (стр. 36) – с. 26 (стр. 7) описания оспариваемого патента раскрыты конкретные примеры пригодных для использования фармацевтически приемлемых добавок.

На с. 26 (стр. 41) – с. 27 (стр. 49) описания оспариваемого патента раскрыты конкретные примеры пригодных для использования дополнительных

терапевтических агентов.

Приведенные в описании к оспариваемому патенту сведения ясно дают понять специалисту, какие вещества, операции и действия осуществляют при получении запатентованного соединения и композиций. При этом следует отметить, что все используемые вещества и технологические операции для получения запатентованного соединения и композиций являются широко известными и описаны в источниках информации, ставших общедоступными до даты приоритета изобретения (см., например, раздел «Уровень техники» в описании оспариваемого патента, а также источники информации, ссылки на которые приведены в указанном описании).

Кроме того, в описании оспариваемого патента показана реализация назначения изобретения по независимому пункту 1 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, при его осуществлении, а именно, в описании оспариваемого патента приведены примеры 1-3, иллюстрирующие соединение двойного действия, содержащее антагонист рецептора ангиотензина - валсартан и ингибитор нейтральной эндопептидазы - сакубитрил, представляющее собой полупентагидрат тринатриевой соли [3-((1S,3R)-1-бифенил-4-илметил-3-этоксикарбонил-1-бутилкарбамоил)пропионат-(S)-3'-метил-2'-(пентаноил{2''-(тетразол-5-илат)бифенил-4'-илметил}амино)масляной кислоты] (далее – тринатрия [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрат)), и альтернативные способы его получения. Также на с. 37 (стр. 23-25) описания оспариваемого патента имеется указание на то, что при нагревании осуществляют удаление гидратной воды, что служит подтверждением возможности варьирования количества гидратной воды в получаемом соединении и получения безводной формы данного соединения.

При этом можно согласиться с мнением патентообладателя в том, что на основании данных примеров, раскрывающих приготовление соединения, включающего валсартан и сакубитрил в соотношении 1:1, при использовании избытка NaOH, специалисту в данной области техники является очевидным, что

данное соединение может быть получено в других формах при использовании стандартных методов получения таких форм (например, путем варьирования мольного соотношения гидроксида натрия и/или нагревания), которые являются обычными в фармацевтической промышленности, включая соединения с числом атомов натрия от 1 до 3 и числом молекул воды от 0 до 3, как того требует независимый пункт 1 формулы изобретения оспариваемого патента, помимо проиллюстрированного тринатрия [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрата.

При этом специалист, основываясь на общих знаниях и сведениях из уровня техники, может при наличии полученного тринатрия [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрата, проиллюстрированного в примерах 1-3 оспариваемого патента, применить стандартные технологии к этому соединению и к способам его получения для изготовления его дополнительных форм или производных.

В отношении источника информации [1] следует отметить, что он содержит лишь сведения о том, что при нагревании тринатрий [(валсартан)(сакубитрил)] полупентагидрата содержащиеся в нем молекулы воды уходят в два этапа, при этом второй этап совпадает с началом плавления, а на первом этапе уходит примерно 80% содержащейся воды, что не исключает удаление оставшейся воды на втором этапе дегидратации и более того подтверждает возможность получения других гидратированных форм данного соединения, отличных от полупентагидрата.

Что касается сведений, содержащихся в статье [17], то они не относятся к соединениям по оспариваемому патенту и способу их получения, а также не позволяют определить тип растворителя и условия, при которых происходит захват стехиометрического количества растворителя десольватированной формой.

Таким образом, приведенные лицом, подавшим возражения, источники информации [1] и [17] не опровергают возможность получения соединений по оспариваемому патенту с числом атомов натрия от 1 до 3 и числом молекул воды от 0 до 3.

Также в описании оспариваемого патента прямо указано, что валсартан

является известным антагонистом рецептора ангиотензина (с. 12 (стр. 4-20), с. 13 (стр. 35-39)), т.е. препятствует взаимодействию ангиотензина II с его рецепторами, расположенными на поверхности кровеносных сосудов, и тем самым способствует снижению кровяного давления (с. 3 (стр. 25-29)). В отношении сакубитрила в описании оспариваемого патента говорится, что данный агент является ингибитором NEP (с. 16 (стр. 16-35), который повышает уровень ANP (предсердный натрийуретический пептид) в плазме крови и, следовательно, проявляет натрийуретическое и диуретическое действие (с. 3 (стр. 49-51)).

Кроме того, в описании оспариваемого патента имеются сведения о том, что изобретение относится к соединению двойного действия или комбинации, прежде всего к супрамолекулярному комплексу или сшитому пролекарству, или прежде всего к супрамолекулярному комплексу двух активных агентов, характеризующихся различным механизмом действия, а именно, к комплексу антагониста рецептора ангиотензина и ингибитора нейтральной эндопептидазы, которые образуют молекулярный комплекс, пригодный для лечения пациентов, страдающих различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или заболеваниями почек (с. 7 (стр. 31-39)).

На с. 8 (стр. 44-49) описания оспариваемого патента указано, что термин «соединение двойного действия» означает, что два соединения в составе одного соединения характеризуются двумя различными механизмами действия, одно из которых блокирует рецептор ангиотензина (фрагмент молекулы ARB), а другое ингибирует нейтральную эндопептидазу (фрагмент молекулы NEP<sub>i</sub>).

На с. 17 (стр. 10-15) описания оспариваемого патента указано, что после введения сшитого пролекарства субъекту, нуждающемуся в таком лечении, сшитое лекарство в более кислой среде организма расщепляется на отдельные компоненты в процессе введения и всасывания и, следовательно, превращается в активные агенты, которые обеспечивают благоприятное биологическое действие при лечении соответствующих заболеваний.

Из указанных сведений для специалиста с очевидностью следует, что

фармакологическая активность соединения по оспариваемому патенту обусловлена лишь совместным присутствием в соединении двух активных агентов (валсартана и сакубитрила), которое независимо от формы, в которой оно находится, расщепляется в организме на отдельные активные компоненты, фармакологическая активность которых широко известна, которые и обеспечивают лечение соответствующих заболеваний.

Вместе с тем, в описании оспариваемого патента (с. 27 (стр. 52) - с. 29 (стр. 40)) приведены результаты исследований *in vivo* в отношении антигипертензивного эффекта с использованием двух животных моделей. В одной модели используют трансгенных крыс, экспрессирующих два белка (dTGR), то есть у которых наблюдается сверхэкспрессия ренина человека и его субстрата, ангиотензиногена человека. Следовательно, указанные животные страдают гипертонией, опосредованной ангиотензином II. В другой модели используют крыс Sprague-Dawley, которым вводили экзогенный ANP. Повышение уровня ANP в плазме крови используют в качестве показателя ингибирующей активности в отношении NEP *in vivo*. Результаты, полученные на двух животных моделях, свидетельствуют о том, что соединение валсартана и сакубитрила в соотношении 1:1, содержащее 3 катиона натрия и 2,5 молекулы воды, демонстрирует дозозависимое, пролонгированное антигипертензивное действие на модельных крыс dTGR, страдающих скоротечной формой гипертонии, и быстро и дозозависимо ингибирует NEP, и характеризуется пролонгированным действием у крыс Sprague-Dawley, которым вводили экзогенный ANP, благодаря чему достигается дозозависимый, пролонгированный антигипертензивный эффект запатентованного соединения.

При этом с учетом раскрытого в описании оспариваемого патента механизма действия запатентованного соединения для специалиста становится очевидным, что фармакологическая активность соединения двойного действия по оспариваемому патенту будет проявляться независимо от количества атомов натрия и молекул воды в молекуле соединения, поскольку любая из указанных

форм (как и полупентагидрат) содержит неизменное количество биологически активных агентов - валсартана и сакубитрила.

В отношении композиций по независимым пунктам 11 и 17 формулы, характеризующей группу изобретений по оспариваемому патенту, необходимо отметить, что использование фармацевтически приемлемых добавок и комбинирование в одном лекарственном средстве нескольких активных агентов является общеизвестным и широко используемым приемом в данной области (см., например, источник информации [3]). При этом специалист в данной области без труда сможет подобрать эффективную комбинацию таких агентов и добавок в зависимости от их известных химических и фармакологических характеристик, а также в зависимости от характера и специфики заболевания.

В отношении источника информации [3] также следует отметить, что приведенные в нем сведения не исключают, а лишь подтверждают, возможность использования различных сочетаний лекарственных средств с улучшением их свойств и не опровергают возможность совместного использования соединения двойного действия по оспариваемому патенту с терапевтическим агентом, выбранным из антидиабетического агента, гиполипидемического агента, агента против ожирения и антигипертензивного агента. Кроме того, в данном источнике информации идет речь о сочетании самостоятельных лекарственных средств, а не о сочетании активных агентов в одном лекарственном средстве.

Что касается источника информации [2], то можно согласиться с мнением патентообладателя в том, что в данном источнике информации указано, что свойства лекарственных средств в значительной степени обусловлены их химическим строением и введение различных функциональных групп в молекулу вещества, а также изменение самой структуры вещества, может изменять его фармакологическую активность. Вместе с тем в изобретениях по оспариваемому патенту действующими веществами, отвечающими за терапевтический эффект, являются сакубитрил и валсартан, которые согласно описанию оспариваемого патента не связаны между собой ковалентными связями и химическая структура

которых неизменна, как, соответственно, и их фармакологическая активность.

Таким образом, сведения из источников информации [2] и [3] не подтверждают доводы лица, подавшего возражение, о невозможности реализации назначения изобретений по оспариваемому патенту при осуществлении.

Исходя из изложенного, можно констатировать, что приведенные в описании оспариваемого патента примеры 1-3, сведения об исследовании биологической активности и сведения из уровня техники с учетом общих знаний специалиста являются достаточными для подтверждения возможности осуществления группы изобретений и реализации ими указанных назначений при использовании соединения валсартана и сакубитрила в соотношении 1:1 с числом атомов натрия от 1 до 3 и числом молекул воды от 0 до 3, а также при использовании их в сочетании с фармацевтически приемлемыми добавками и/или терапевтическими агентами.

При этом лицом, подавшим возражение, не приведены аргументы и сведения в обоснование принципиальной невозможности создания или использования группы изобретений в здравоохранении, а именно, приведенные лицом, подавшим возражение, источники информации не содержат каких-либо сведений, подтверждающих принципиальную невозможность получения соединения двойного действия по независимому пункту 1 формулы изобретения, композиций, содержащих его, и использования его для лечения указанных в формуле изобретения заболеваний.

Таким образом, в описании к оспариваемому патенту указаны назначения группы изобретений и раскрыты средства и методы для их осуществления с реализацией указанных назначений.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что возражение не содержит доводов, позволяющих признать группу изобретений по оспариваемому патенту несоответствующим условию патентоспособности «промышленная применимость» (см. пункту 1 статьи 4 Патентного закона, подпункты 2 и 3 пункта 19.5.1 Правил и подпункт 3 пункта 19.5.4 Правил).



В отношении документов [15] и [16], представленных лицом, подавшим возражение, следует отметить, что они были представлены для сведения, при этом содержащаяся в них информация не изменяет сделанного выше вывода.

Что касается источников информации [4]-[14], [18], то они также были приведены патентообладателем для сведения и учтены при формировании сделанных выше выводов.

На основании изложенного можно сделать вывод о том, что возражение не содержит доводов, на основании которых можно было бы признать оспариваемый патент недействительным (см. пункт 1 статьи 4 Патентного закона).

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

**отказать в удовлетворении возражения, поступившего 03.11.2023, патент Российской Федерации на изобретение № 2503668 оставить в силе.**