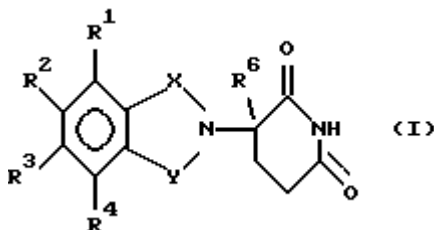


ЗАКЛЮЧЕНИЕ
коллегии по результатам рассмотрения
возражения

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 Гражданского кодекса Российской Федерации, с изменениями и дополнениями, внесенными федеральным законом №35-ФЗ от 12 марта 2014 г. (далее – Кодекс) и Правилами подачи возражений и заявлений и их рассмотрения в Палате по патентным спорам, утвержденными приказом Роспатента от 22.04.2003 № 56, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 08.05.2003 № 4520 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение ООО «Генфа», Россия (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 13.04.2016, против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2177944, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2177944 на группу изобретений «Замещенные 2,6-диоксопиперидины, фармацевтическая композиция на их основе и способы снижения уровней TNF- α » выдан по заявке № 99103124/04 с установленным приоритетом 24.07.1996, на имя компании «Селджин Корпорейшн», США (далее – патентообладатель), со следующей формулой изобретения[^]

« 1. Замещенные 2,6-диоксопиперидины формулы



в которой один из X и Y представляет собой C=O, а другой из X и Y представляет собой C=O или CH₂

один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой -NHR⁵, а оставшиеся из R¹,

R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород

R^5 представляет собой водород или алкил из 1-8 атомов углерода

R^6 представляет собой водород или алкил из 1-8 атомов углерода; при условии, что R^6 другой, чем водород, если X и Y представляют собой C=O, и один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой аминогруппу

2. Соединение по п. 1, в котором R^6 представляет собой метил, этил или пропил.

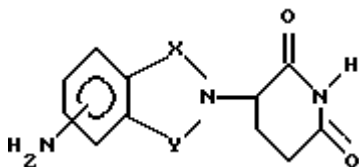
3. Соединение по п. 1, в котором один из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляет собой $-NH_2$, а оставшиеся из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 представляют собой водород и R^6 представляет собой метил, этил или пропил.

4. Соединение по п. 1, которое представляет собой 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-аминоизоиндолин, 3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-метилпиперидин-2,6-дион, 3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-этилпиперидин-2,6-дион, 3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-пропилпиперидин-2,6-дион или 3-(3-аминофталимида)-3-метилпиперидин-2,6-дион.

5. Способ снижения нежелательных уровней $TNF-\alpha$ у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют соединение по п. 1.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибировать $TNF-\alpha$, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит соединение по п. 1 в эффективном количестве при однократном или многократном дозировании.

7. Способ снижения нежелательных уровней $\text{TNF-}\alpha$ у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют соединение формулы



в котором один из X и Y представляет собой C=O, а другой из X и Y представляет собой C=O или CH_2 .

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-аминоизоиндолин, 1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-аминоизоиндолин, 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин или 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин».

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса было подано возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений, охарактеризованных в независимых пунктах 1, 5, 6 и 7 формулы по оспариваемому патенту условиям патентоспособности «промышленная применимость» и «изобретательский уровень».

Для подтверждения доводов, указанных в возражении, представлены сведения из следующих источников информации:

- журнал «Химическая медицина», 1996, т.39, № 17. Статья Джордж В. Мюллер «Структурные модификации талидомида приводят к получению аналогов с повышенной ингибирующей активностью в отношении фактора некроза опухоли», стр. 3238-3240 на английском языке с переводом на русский

язык релевантных частей(далее – [1]);

- материалы объединенной исследовательской конференции по болезни Хансена (лепра) (Piper, L.M., et ai. «Anti-inflammatory immunosuppressive analogs. Screening»; Agrawal, K.C., et al. «Structure activity relationship studies of thalidomide analogs as anti-inflammatory and immunosuppressive agents») Национальный институт здравоохранения. Бетесда, Мэриленд, США, 13-14 июля 1981г., с. 511-512 на английском языке, с переводом на русский язык релевантных частей (далее – [2]);

- публикация заявки № WO 92/14455 (далее – [3]).

В возражении отмечено, что группа изобретений, охарактеризованных в формуле по оспариваемому патенту не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку в описании к оспариваемому патенту не показана возможность осуществления изобретения с реализацией указанного назначения «получение новых соединений формулы (I), обладающих свойством ингибировать TNF- α и пригодных для использования в фармацевтической композиции в качестве активного ингредиента и в способе снижения нежелательных уровней TNF- α (фактора некроза опухолей альфа) у млекопитающих, включая человека».

В возражении отмечено, что под обобщенную химическую формулу (I) по оспариваемому патенту подпадает множество новых химических соединений, которые являются биологически активными. При этом, согласно предъявляемым к изобретению требованиям действующими нормативными документами, для соответствия указанных в формуле изобретения по оспариваемому патенту новых химических соединений условию патентоспособности «промышленная применимость» в описании к оспариваемому патенту (до даты приоритета) должны быть приведены как примеры получения конкретных соединений группы (ряда) соединений, так и показатели активности и токсичности для этих соединений. В случае если группа (ряд) соединений включает

соединения с разными по химической природе радикалами – примеров, достаточных для подтверждения возможности получения соединений с этими разными радикалами и доказательства возможности реализации указанного назначения с приведением необходимых данных по показателям их активности, токсичности.

В возражении отмечено, что ингибиторную активность в отношении TNF- α соединений по оспариваемому патенту измеряли в стимулированных липополисахаридами (LPS) человеческих моноклеарных клетках периферической крови (ЗВМС), как описано в источнике [1], а экспериментальные данные относительно ингибирования TNF- α в стимулированных липополисахаридами человеческих моноклеарных клетках периферической крови представлены в таблице 1 к оспариваемому патенту.

При этом ни в описании к оспариваемому патенту, ни в таблице 1 не определены показатели ингибирующей активности, в частности, для соединений, в которых R⁵ представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода и соединений, где R⁶ представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода, кроме метила. Кроме того, показатели ИК50 приведены только для шести соединений, что не может служить подтверждением наличия указанной активности у всех соединений общей формулы (I).

По мнению лица, подавшего возражение, упомянутое выше нормативное требование не выполнено, поскольку в описании к оспариваемому патенту отсутствуют необходимые показатели, позволяющие применить соединения формулы (I) в области фармакологии во всех случаях, на которые распространяется объем правовой охраны по оспариваемому патенту.

В возражении также отмечено, что группа изобретений, охарактеризованных в формуле по оспариваемому патенту, не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», в свете известности представленных в источниках информации [2], [3] сведений.

Так, по мнению лица, подавшего возражение, группа изобретений по оспариваемому патенту, направлена на создание аминокзамещенных аналогов талидомида [2-(2,6-диоксо-3-пиперидил)изоиндолин-1,3-диона] и способа снижения уровня TNF- α у млекопитающих путем введения в эффективном количестве данных аналогов.

Технический результат от использования соединений по оспариваемому патенту выражается в том, что «ингибиторная активность TNF- α в отношении заявленных соединений во много раз выше, чем активность структурного аналога заявленных соединений – талидомида». То есть формула изобретения по оспариваемому патенту связана с новыми соединениями, имеющими более высокую активность ингибирования TNF- α .

При этом из источника информации [2] (Piper, 1981) известны диоксо аминокзамещенные аналоги талидомида «АН 13» [1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин] и «АН 14» [1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин], которые подпадают под общую структурную формулу (I) по оспариваемому патенту и структура которых отличается от талидомида только присутствием метилена вместо карбонила во фталамидном кольце (структура известного «АН 12» отличается от талидомида присутствием метилена вместо карбонила во фталамидном кольце).

Из данного источника [2] также известно, что упомянутые соединения проявляют противовоспалительную и иммуносупрессорную активности у млекопитающих и что эти активности являются клиническими эффективными свойствами талидомида и также, как талидомид ингибируют продукцию TNF- α .

Из публикации заявки [3] известно, что талидомид и его аналоги, среди которых предпочтительным является «ЕМ 12», подавляют продукцию TNF- α у человека.

По мнению лица, подавшего возражение, используя известные из ис-

точников информации [1]-[3] сведения, для специалистов в данной области техники является очевидным получение соединений, подпадающих под общую структурную формулу (I) по оспариваемому патенту (например, ЕМ 12 с аминозамещенным бензо кольцом) с последующим их введением млекопитающим, с достижением того же технического результата, который указан в описании к оспариваемому патенту (для снижения уровней TNF- α).

Кроме того, как отмечено в возражении, из публикации Agrawal [2] следует, что аналоги талидомида, замещенные донорными группами (а именно, амино и гидроксильными), обладают противовоспалительной активностью талидомида, в то время как аналоги, замещенные акцепторными группами, не обладают этой активностью.

То есть, по мнению лица, подавшего возражение, идентификация аминозамещенных соединений с желаемой активностью путем простой модификации - добавлением аминогрупп к одному из открытых положений в бензольном кольце с последующим снижением уровней TNF- α при их введении в организм, является очевидной для специалистов.

При этом в описании к оспариваемому патенту отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что при использовании замещенных 2,6-диоксопиперединов (амнозамещенных аналогов талидомида) будет обеспечена большая степень влияния на снижение TNF- α , чем это следует из источников информации [1]-[3], а представленные в таблице 1 к оспариваемому патенту данные не свидетельствуют о более высокой ингибирующей активности в отношении TNF- α соединений по оспариваемому патенту по сравнению с талидомидом.

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

Патентообладателем были представлены материалы (отзыв от

28.06.2016 и дополнения от 15.07.2016), содержащие доводы по мотивам возражения.

Патентообладатель отмечает, что ряд соединений по оспариваемому патенту обладает существенно более высоким уровнем ингибирующей TNF- α активности по отношению к ближайшему структурному аналогу данных соединений – талидомиду.

В отзыве отмечено, что в описании к оспариваемому патенту раскрыта общая схема получения группы соединений общей формулы (I), представлена информация о промежуточных соединениях и дано подробное описание получения кислотно-аддитивных соединений группы по оспариваемому патенту. Для всех полученных соединений приведены их химические наименования, что является эквивалентом их структурной формулы, подтвержденные методами ЯМР-спектроскопии и элементного анализа, даны температуры плавления.

В отзыве отмечено, что в описании и таблице 1 к оспариваемому патенту приведены доказательства возможности реализации назначения для некоторых соединений с разными по химической природе радикалами. Так, в таблице 1 к оспариваемому патенту представлены результаты теста соединений, полученных в примерах 1, 14-17, а также трех дополнительных соединений на их способность ингибировать продукцию TNF- α .

По мнению патентообладателя им выполнены все требования, предъявляемые действующими нормативными документами для соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость».

Патентообладатель обращает внимание на то, что включение им общего признака C_1-C_8 алкил для заместителя R^6 на основании данных, полученных для соединения, содержащего в качестве заместителя метил, правомерно, поскольку указанное общее понятие относится к ряду одинаковых по химиче-

ской природе радикалов.

По мнению патентообладателя, в описании к оспариваемому патенту представлены данные для всех протестированных соединений по % ингибирования TNF- α , а из таблицы 1 следует, что все протестированные соединения проявляют такую активность.

В отзыве отмечено, что неожиданным и неочевидным для специалистов в данной области было получение соединений, не только обладающих ингибирующей активностью TNF- α , а соединений, обладающих существенно более высоким уровнем данной активности по отношению к ближайшему структурному аналогу данных соединений – талидомиду.

Патентообладатель считает, что источники [1] и [2] не могут быть включены в уровень техники, поскольку в них не указана дата издания и/или выпуска.

При этом в документе [3] показана и подтверждена ингибирующая активность TNF- α только для талидомида – 3 фталимидо-2,6-диоксопиперидина. В данном документе нет сведений о том, что соединение Н (-3-фталимидино-2,6-диоксопиперидин) или какой-либо другой аналог талидомида ингибирует продуцирование TNF- α . В документе [3] также не содержится информации о влиянии замещения в изоиндолинильном кольце на ингибирующую активность соединения. В данном документе [3] не предполагается модификация оксо- или диоксо-изоиндолинильной части соединения введением в нее каких-либо заместителей.

По мнению патентообладателя, даже если рассматривать источники информации [1], [2] в качестве уровня техники, то ни один из них, равно как и источник [3] не содержит сведений о том, что введение amino заместителя в 6-членное кольцо изоиндолинильной части диоксоизоиндолинил-2,6-диоксопиперидина или оксоизоиндолинил-2,6-диоксопиперидина может привести к получению соединений, существенно превосходящих по уровню ак-

тивности талидомида.

При этом указание в источнике [2] на 4-аминоталидомид – соединение АН 13 и 3-аминоталидомид – соединение АН 14, позволяет говорить о том, что они отличаются от талидомида наличием amino заместителя в структуре фталимидной части, а не метилена вместо карбонила.

По мнению патентообладателя, сведения, содержащиеся в источнике [2] показывают, что структурная модификация соединений может привести к потере какой-либо активности, присущей исходному соединению, а именно – талидомиду. В документе [3] отсутствует информация о предпочтительности какого-либо аналога талидомида с точки зрения улучшения ингибирующих TNF- α свойств.

При этом в источниках информации [1]-[3] не содержится сведений о том, что любые соединения, проявляющие противовоспалительную и иммуносупрессорную активности, обязательно ингибируют TNF- α .

Патентообладатель подчеркивает, что согласно представленным в описании к оспариваемому патенту данным (например, табл. 1), самое высокое значение ИК50 для соединений по оспариваемому патенту в два раза ниже, чем для талидомида. Все остальные значения ниже, чем в 1000 раз. Это свидетельствует о существенно более высокой активности соединений по оспариваемому патенту, по сравнению с талидомидом в отношении ингибирования TNF- α .

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

С учетом даты подачи заявки (24.07.1997), по которой был выдан оспариваемый патент, правовая база для оценки патентоспособности изобретения по указанному патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23.09.1992 №3517-1 (далее – Закон), Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, зарегистрированные в

Минюсте РФ 21 января 1993 года, рег. № 121, утвержденные Роспатентом 20 сентября 1993 года (далее Правила ИЗ).

В соответствии с пунктом 1 статьи 4 Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и промышленно применимо.

Согласно пункту 3.2.4.5 Правил ИЗ показывается возможность осуществления изобретения с реализацией указанного назначения.

Согласно подпункту 3 пункта 3.2.4.5 Правил ИЗ для изобретения, относящегося к новому индивидуальному химическому соединению с установленной структурой, приводится структурная формула, доказанная известными методами, подтверждается возможность использования этого соединения по определенному назначению, а для биологически активного соединения приводятся показатели количественных характеристик активности и токсичности.

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

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

Если новые соединения являются биологически активными, приводятся показатели активности и токсичности для этих соединений.

Согласно подпункту 1 пункта 19.5.1 Правил ИЗ изобретение является

промышленно применимым, если оно может быть использовано в промышленности, сельском хозяйстве, здравоохранении и других отраслях деятельности.

В соответствии с подпунктом 2 пункта 19.5.1 Правил ИЗ при установлении возможности использования изобретения проверяется, содержат ли материалы заявки указание назначения заявленного объекта изобретения. Проверяется также, описаны ли в первичных материалах заявки средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде, как оно охарактеризовано в независимом пункте формулы изобретения. При отсутствии таких сведений в материалах заявки допустимо, чтобы указанные средства и методы были описаны в источнике, ставшем общедоступным до даты приоритета изобретения.

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления изобретения действительно возможна реализация указанного заявителем назначения.

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

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

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

В соответствии с подпунктом 4 пункта 19.5. 1 Правил ИЗ в отношении изобретения, для которого установлено несоответствие условию промышленной применимости, проверка новизны и изобретательского уровня не проводится.

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

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

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

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

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

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

На заседании коллегии (15.07.2016) от лица, подавшего возражение, были представлены дополнения к возражению, а также копии источников [1], [2] с указанием выходных данных, подтверждающих общедоступность этих материалов до даты приоритета изобретения по оспариваемому патенту. До-

вод патентообладателя о невозможности включения упомянутых источников информации [1], [2] в уровень техники был им снят.

Формула изобретения по оспариваемому патенту содержит четыре (1, 5, 6, 7) независимых пункта формулы изобретения.

Изобретение по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту относится к группе химических соединений, описанных общей структурной формулой (I).

Изобретение по независимому пункту 5 формулы по оспариваемому патенту относится к способу снижения нежелательных уровней TNF- α у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы.

Изобретение по независимому пункту 6 формулы по оспариваемому патенту относится к фармацевтической композиции, обладающей свойством ингибировать TNF- α , включающей активный ингредиент, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы.

Изобретение по независимому пункту 7 формулы по оспариваемому патенту относится к способу снижения нежелательных уровней TNF- α у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы, в котором один из X и Y представляет собой C=O, а другой из X и Y представляет собой C=O или CH₂.

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте 1 формулы изобретения по оспариваемому патенту, указаны замещенные 2,6-диоксопиперидины общей формулы (I) (см. выше).

При этом в описании к оспариваемому патенту сказано, что данные соединения «снижают уровни TNF- α ».

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте 5 формулы изобретения по оспариваемому патенту указано на

снижение нежелательных уровней TNF- α у млекопитающего путем введения ему эффективного количества активного ингредиента, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы.

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте 6 формулы изобретения по оспариваемому патенту указана фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибировать TNF- α , включающая активный ингредиент, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы по оспариваемому патенту.

В качестве родового понятия, отражающего назначение в независимом пункте 7 формулы изобретения по оспариваемому патенту указано снижение нежелательных уровней TNF- α у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, в качестве которого используют соединение по пункту 1 формулы, в котором один из X и Y представляет собой C=O, а другой из X и Y представляет собой C=O или CH₂.

В отношении возможности соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «промышленная применимость» (подпункт 2 пункта 19.5.1 Правил ИЗ) проверяется, содержат ли материалы заявки (описание к оспариваемому патенту) указание назначения заявленного объекта изобретения (в том числе по каждой группе).

Кроме того, следует убедиться в том, что в случае осуществления изобретения действительно возможна реализация указанного заявителем (в данном случае патентообладателем) назначения.

В описании к оспариваемому патенту содержатся следующие сведения: «изобретение основано на открытии того, что определенные классы соединений неполипептидной природы, описанные здесь более полно, снижают уровни TNF- α » (стр. 5, левый столбец, строки 45-50).

В описании и формуле изобретения к оспариваемому патенту содержится указание на назначение группы изобретений по указанному патенту –

возможность снижения уровней TNF- α с помощью запатентованных соединений.

В независимом пункте 1 формулы по оспариваемому патенту приведен ряд новых индивидуальных химических соединений путем приведения установленной структурой, описываемых общей структурной формулой I. В описании к оспариваемому патенту подтверждена возможность получения соединений группы (ряда) путем приведения общей схемы способа получения (стр. 6, 7 описания).

Поскольку ряд включает соединения с разными по химической природе радикалами, в описании к оспариваемому патенту приведены примеры, достаточные для подтверждения возможности получения соединений с этими разными радикалами (примеры 1-37).

Соединения по оспариваемому патенту являются биологически активными, в связи с чем, необходимо отразить показатели их активности (подпункт 3, пункта 3.2.4.5 Правил ИЗ).

В приведенной в описании к оспариваемому патенту таблице 1 представлены показатели активности соединений общей формулы I. Однако в данной таблице 1 показатели активности приведены не для всех соединений группы, обладающих разными по химической природе радикалами. В частности, отсутствует такая информация о радикале, который выражен в виде признака «R⁵ представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода».

Согласно описанию к оспариваемому патенту биологическую активность химических соединений измеряли посредством трех показателей анализов. Так, в описании к оспариваемому патенту указано на то, что «ингибиторную активность в отношении TNF- α соединений измеряли в стимулированных липополисахаридами (LPS) человеческих мононуклеарных клетках периферической крови (PBMC), как описано в статье [1]. «Анализ на ингибирование TNF- α цельной крови человека проводили аналогичным образом, за

исключением того, что гепаризированную свежую цельную кровь человека вносили непосредственно в микротитрационные планшеты. Анализ затем продолжали так же, как анализ РВМС».

Результаты анализов соединений по оспариваемому патенту на их способность ингибировать продукцию TNF- α приведены в таблице 1 к оспариваемому патенту.

ИК 50 известного незамещенного структурного аналога соединений по оспариваемому патенту 2-(2,6-диоксо-3-пиперидин)изоиндолин-1,3-иона (талидомида) в анализе РВМС, стимулированных LPS, составляет около 200 мкм (около 200000 нм).

Из приведенных в таблице 1 к оспариваемому патенту данных следует, что ингибиторная в отношении TNF- α активность соединений по оспариваемому патенту во много раз выше, чем активность талидомида (стр. 19, строки 35-61, правый столбец).

При этом полученные данные в таблице 1 по оспариваемому патенту показали разброс значений в показателях ингибирующей активности, для соединения 1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин, различающиеся в 10000 раз по отношению к сходным структурным аналогам. В данном случае экстраполировать результаты на иные по химической природе радикалы, например, на «алкил из 1-8 атомов углерода», относящийся к R⁵, не представляется возможным.

В отношении довода патентообладателя о правомерности подтверждения реализации назначения в отношении лишь нескольких разных по природе химических радикалов необходимо отметить следующее.

Как отмечалось выше, материалы описания к оспариваемому патенту содержат информацию о синтезе соединений по оспариваемому патенту и их возможном биологическом действии. Однако сведения о биологической активности не являются достоверно подтверждающими вывод о возможности

экстраполяции их действия на все группы радикалов соединений по оспариваемому патенту.

Таким образом, в отношении альтернативы, связанной с признаком «R5 представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода», вывод о несоответствии условию патентоспособности «промышленная применимость» следует признать правомерным.

В отношении «Способа...», охарактеризованного в независимом пункте 5 формулы по оспариваемому патенту необходимо отметить следующее.

Охарактеризованное в независимом пункте 5 формулы изобретение включает в себя введение млекопитающему эффективного количества активного ингредиента, в качестве которого используются соединения общей формулы I по независимому пункту 1 формулы по оспариваемому патенту, которые выражены рядом альтернативных радикалов, в том числе и радикалом R5, представляющим собой алкил из 1-8 атомов углерода. При этом изобретение по независимому пункту 5 формулы по оспариваемому патенту, в части данного альтернативного радикала, также не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».

Поскольку фармацевтическая композиция, охарактеризованная в независимом пункте 6 формулы по оспариваемому патенту, включает в себя возможность использования в ней альтернативного соединения с радикалом R5, представляющим собой алкил из 1-8 атомов углерода, то данное изобретение (в отношении упомянутого альтернативного соединения с радикалом R5, представляющим собой алкил из 1-8 атомов углерода), также не соответствует условию патентоспособности «промышленная применимость».

Таким образом, можно констатировать, что в возражении приведены доводы, позволяющие признать группу изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6 формулы по оспариваемому патенту в отношении альтернативы, свя-

занной с признаком «R5 представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода», несоответствующей условию патентоспособности «промышленная применимость».

Что касается объекта изобретения, охарактеризованного в независимом пункте 7 формулы по оспариваемому патенту, то указанные в нем соединения не содержат альтернативного признака, касающегося «R5 представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода». При этом в возражении не приведены доводы, позволяющие признать данное изобретение несоответствующим условию патентоспособности «промышленная применимость».

При анализе аргументов лица, подавшего возражение, и доводов патентообладателя, касающихся оценки соответствия группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» установлено следующее.

Для оценки группы изобретения по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» в возражении приведены источники информации [2] и [3].

С учетом доводов лица, подавшего возражение, приведенном им на заседании коллегии 15.07.2016 об общедоступности источников информации [1], [2] коллегия провела оценку на соответствие группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень» с учетом представленных в возражении источников.

Как отмечалось ранее, согласно описанию к оспариваемому патенту (стр. 5, левый столбец, строки 45-50) технический результат от реализации новых химических соединений совпадает с назначением соединений общей формулы (I) и заключается в ингибировании TNF- α , то есть, в снижении нежелательных уровней TNF- α при использовании в качестве альтернативных

талидамиду средств. Данная задача решается путем получения производных оксо- и диоксо-изоиндолинил-2,6-диоксопиперидина, имеющих амино- заместитель в 6-членной части изоиндолинильного кольца.

Можно согласиться с лицом, подавшим возражение в выборе ближайшего аналога соединений, раскрытых в источнике информации [2]. В данном источнике описаны диоксо амино-замещенные аналоги талидомида «АН 13» [1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин] и «АН 14» [1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин], которые подпадают под общую структурную формулу (I) по оспариваемому патенту. Кроме того, в данном источнике [2] содержатся сведения о соединении ЕМ 12, представляющего собой 1-оксо-аналог талидомида.

Описанные в источнике [2] соединения АН 13 и АН 14 отличаются от талидомида наличием аминозаместителя в структуре фталимидной части. При этом, в данном источнике [2] исследуется противовоспалительная и иммуносупрессорная активность в отношении хемотаксической активности нейтрофилов или синтеза антитела IgM.

Кроме того, согласно сведениям из источника [2], описанные в нем соединения АН 13 и ЕМ 12, сохраняют противовоспалительную активность, обусловленную ингибированием хемотаксической активности нейтрофилов, а для соединения АН 14 выявлено усиление иммунного ответа.

При этом в документе [2] не содержится информации об активности этих соединений по ингибированию TNF- α .

Отличие соединений по оспариваемому патенту от известных из источника [2] соединений является наличие аминозаместителя в структуре фталимидной части.

Можно согласиться с лицом, подавшим возражение в том, что в источнике [3] раскрыта группа соединений и продукты их гидролиза, из которых наиболее близкими структурными аналогами соединений по оспариваемому патенту является талидомид (стр.2, строка 10) и соединение Н -3-фталимидино-2,6-диоксопиперидин (стр. 9). В данном документе [3], действительно, задекларирована возможность лечения деструктивных эффектов токсических концентраций TNF- α (стр. 7, строки 1-7). Однако ингибирующая активность TNF- α показана и подтверждена только для талидомида – 3 фталимидо-2,6-диоксопиперидина (стр. 15-17 описания, фиг. 1).

Хотя в документе [3] представлены данные, показывающие, что талидомид ингибирует продуцирование TNF- α , однако в данном документе [3] отсутствуют сведения о том, что соединение Н или любой другой аналог талидомида ингибирует продуцирование TNF- α . Для таких аналогов талидомида в документе [3] показаны только результаты анализов по оценке ингибирования активности RT ВИЧ 1 в различных клеточных линиях при воздействии различных стимуляторов (стр. 11, строки 1-3, стр. 20, строки 20-3-, фиг. 5-7). При этом в документе [3] не содержится информации, позволяющей утверждать, что любая предполагаемая ингибирующая активность в отношении RT ВИЧ 1 для испытуемых соединений, включая соединение Н, была вызвана за счет ингибирования продуцирования TNF- α .

Информация, содержащаяся в документе [3], позволяет сделать вывод лишь о возможности увеличения эффективности соединений в отношении ингибирования активности RT ВИЧ 1 путем введения заместителя по атому азота диоксопиперидинового кольца. Какой-либо информации о влиянии замещения в изоиндолинильном кольце на ингибирующую активность TNF- α соединения в документе [3] не содержится.

В то же время в оспариваемом патенте в таблице 1 приведено, что ингибирующая активность TNF- α существенно возрастает при замене аминозаместителя, что и продемонстрировано экспериментально.

В связи с тем, что из источников [2] и [3] нельзя сделать экстраполирующий вывод о том, что введение аминозаместителя в фталимидную часть приведет к усилению желаемых свойств, в силу разброса показателей биологической активности, представленных в источнике [2] и [3] радикалов, нельзя признать очевидным возможность такой замены для специалиста данной области техники.

Кроме того, из источников информации [2],[3] не известно, что введение аминозаместителя в 6-членное кольцо изоиндолинильной части диоксоизоиндолинил-2,6-диоксопиперидин или оксоизоиндолинил-2,6-диоксопиперидина может привести к получению соединений, существенно превосходящих талидомид по уровню активности и не следует, что любые соединения, проявляющие противовоспалительную и иммуносупрессорную активность, обязательно ингибируют TNF- α .

Вышесказанное имеет место при оценке изобретений, охарактеризованных в независимых пунктах 5, 6 и 7 формулы по оспариваемому патенту, в отношении их соответствия условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Таким образом, можно констатировать, что в возражении не содержится доводов, позволяющих признать группу изобретений по независимым пунктам 1, 5, 6, 7 формулы по оспариваемому патенту несоответствующей условию патентоспособности «изобретательский уровень».

На заседании коллегии 15.07.2016 патентообладатель обратился с ходатайством об уточнении формулы изобретения. Ходатайство было удовлетво-

рено.

В соответствии с пунктом 4.9 Правил ППС патентообладателю было предоставлено право откорректировать формулу изобретения.

Представленная патентообладателем формула изобретения уточнена путем исключения непатентоспособного альтернативного варианта, касающегося соединения, где «R5 представляет собой алкил из 1-8 атомов углерода» (см. приложение к протоколу заседания коллегии от 15.07.2016).

Указанная формула была принята коллегией к рассмотрению.

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

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

удовлетворить возражение, поступившее 13.04.2016, признать патент Российской Федерации на изобретение № 2177944 недействительным частично и выдать новый патент Российской Федерации на изобретение с формулой, уточненной патентообладателем и представленной на заседании коллегии 15.07.2016.

(21) 99103124/04

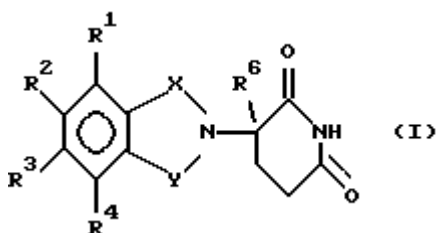
(51)МПК

С 07 D 401/04

А 61 К 31/455

(57)

« 1. Замещенные 2,6-диоксопиперидины формулы



в которой один из X и Y представляет собой C=O, а другой из X и Y представляет собой C=O или CH₂;

один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой -NHR⁵, а оставшиеся из R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой водород;

R⁵ представляет собой водород;

R⁶ представляет собой водород или алкил из 1-8 атомов углерода; при условии, что R⁶ другой, чем водород, если X и Y представляют собой C=O, и один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой аминогруппу.

2. Соединение по п. 1, в котором R⁶ представляет собой метил, этил или пропил.

3. Соединение по п. 1, в котором один из R¹, R², R³ и R⁴ представляет собой -NH₂, а оставшиеся из R¹, R², R³ и R⁴ представляют собой водород и R⁶ представляет собой метил, этил или пропил.

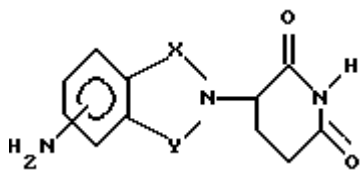
4. Соединение по п. 1, которое представляет собой
1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин,
1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин,
1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-аминоизоиндолин,

1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-аминоизоиндолин,
3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-метилпиперидин-2,6-дион,
3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-этилпиперидин-2,6-дион,
3-(1-оксо-4-аминоизоиндолин-1-ил)-3-пропилпиперидин-2,6-дион или 3-(3-аминофталимида)-3-метилпиперидин-2,6-дион.

5. Способ снижения нежелательных уровней $\text{TNF-}\alpha$ у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют соединение по п. 1.

6. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибировать $\text{TNF-}\alpha$, включающая активный ингредиент, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит соединение по п. 1 в эффективном количестве при однократном или многократном дозировании.

7. Способ снижения нежелательных уровней $\text{TNF-}\alpha$ у млекопитающего введением ему эффективного количества активного ингредиента, отличающийся тем, что в качестве активного ингредиента используют соединение формулы



в котором один из X и Y представляет собой C=O , а другой из X и Y представляет собой C=O или CH_2 .

8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что указанное соединение представляет собой

1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин,
1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин,

1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-6-аминоизоиндолин,
1-оксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-7-аминоизоиндолин,
1,3-диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-4-аминоизоиндолин или 1,3-
диоксо-2-(2,6-диоксопиперидин-3-ил)-5-аминоизоиндолин».