

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, поступившее 14.05.2015 от компании Санкт-Петербургский Благотворительный Общественный Фонд Медико-Социальных Программ «ГУМАНИТАРНОЕ ДЕЙСТВИЕ» (далее – лицо, подавшее возражение) против выдачи патента Российской Федерации на изобретение № 2478104, при этом установлено следующее.

Патент изобретений Российской Федерации № 2478104 на группу «НУКЛЕОЗИДФОСФОРАМИДАТЫ В КАЧЕСТВЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ АГЕНТОВ» выдан по заявке 2009139968/04 с приоритетом от 30.03.2007, 24.10.2007 и 21.03.2008, совокупность признаков которых изложена в формуле, содержащей четырнадцать независимых пунктов, и представленной заявителем в корреспонденции, поступившей 14.05.2015. При этом указанный патент действует со следующей формулой:

1. Изопропиловый эфир (S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-илметокси]-феноксифосфиламино}-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.

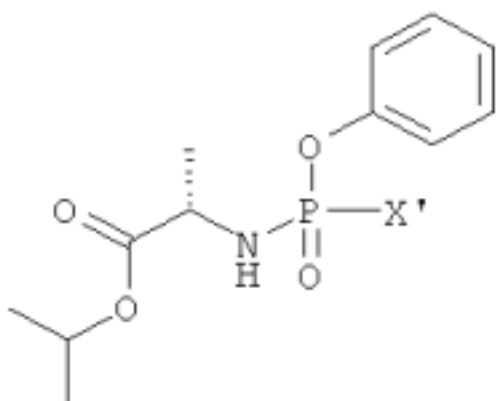
4. Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1, причем вирус выбран из вируса гепатита С, вируса лихорадки Западного Нила, вируса желтой

лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита.

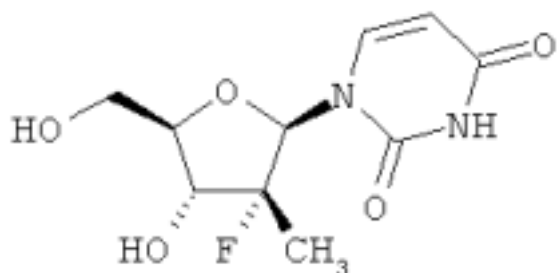
5. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения или его стереоизомера по п.1.

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

4''



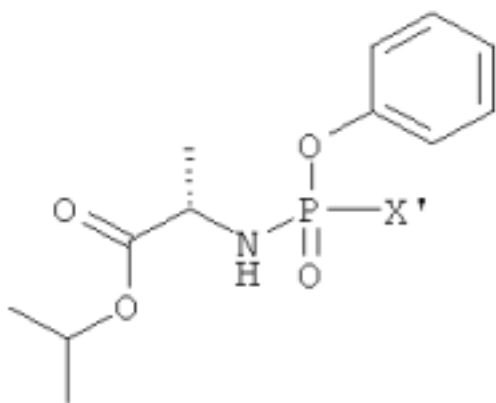
5'



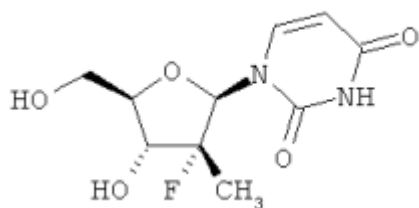
где X' представляет собой уходящую группу.

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

4''



5'



где X' представляет собой уходящую группу.

8. (S)-Изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-ил)метокси)(фенокси)фосфорил)амино)пропаноат.

9. Антивирусная композиция, содержащая соединение по п.8 и фармацевтически приемлемую среду.

10. Композиция для лечения вируса гепатита С, содержащая эффективное количество соединения по п.8 и фармацевтически приемлемую среду.

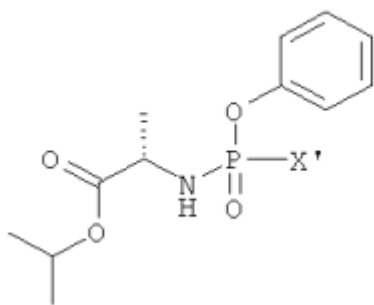
11. Способ лечения субъекта, инфицированного вирусом, включающий введение субъекту эффективного количества соединения по п.8, причем вирус выбран из вируса гепатита С, вируса лихорадки Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита.

12. Способ лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С, у субъекта, нуждающегося в таком лечении, включающий: введение указанному субъекту эффективного количества соединения по п.8.

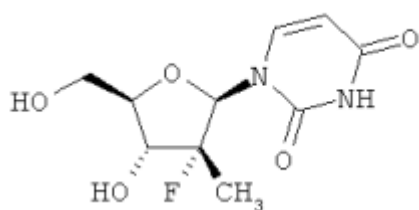
13. Способ получения соединения по п.8, включающий:

взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'

4''



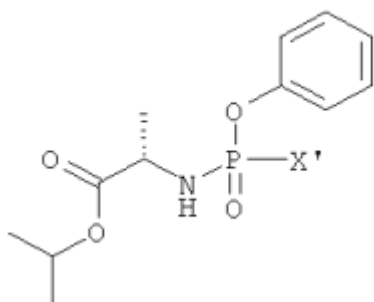
5'



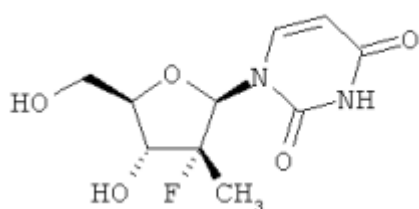
где X' представляет собой уходящую группу.

14. Продукт, содержащий соединение по п.8, полученное способом, включающим:
взаимодействие соединения 4'' с нуклеозидным аналогом 5'

4''



5'



где X' представляет собой уходящую группу.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 Кодекса
в палату по патентным спорам поступило возражение, мотивированное

несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условиям патентоспособности «промышленная применимость» (по п.п.4,5,11 и 12), «новизна» (по п.п.1,7,8 и 14) и «изобретательский уровень» (по п.п.1-3, 6-10, 13 и 14).

К возражению приложены следующие материалы (копии):

- WO 02/08241 A2 (GILEAD SCIENCES, INC.), 31.01.2002 (далее [1]);
- JIRI ZEMLIČKA: “Lipophilic phosphoramidates as antiviral pronucleotides”, BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA, 2002, 1587: 276-286 (далее [2]);
- DOMINIQUE CAHARD et al.: “Aryloxy phosphoramidate triesters as pro-tides”, 2004, v.4, p.371-381 (далее [3]);
- ЛЕБЕДЕВ А.А.: “Как создаются и действуют лекарства”, СОРОВСКИЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ЖУРНАЛ, БИОЛОГИЯ, 1997, №10, стр.91-97 (далее [4]);
- JEREMY L.CLARK et al.: “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, vol.48, p.5504-5508 (далее [5]);
- АЛЬБЕРТ А. ИЗБИРАТЕЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ, ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ТЕРАПИИ, МОСКВА «МЕДИЦИНА», 1989, т.1, стр. 13,15,25,27 (далее [6]);
- WO 2005/012327 A2 (UNIVERSITY COLLEGE CARDIFF CONSULTANTS LIMITED), 21.07.2003 (далее [7]);
- БОЧКОВ А.Ф. и др., УГЛЕВОДЫ, МОСКВА, ИЗД-ВО «НАУКА», 1980, стр.12-17 (далее [8]);
- WO 2005/003147 A2 (PHARMASSET, LTD), 13.01.2005 (далее [9]);
- WO 2004/002999 A2 (IDENIX (CAYMAN) LIMITED), 08.01.2004 (далее [10]);
- KLAUS KLUMPP et al.: “Enzyme catalysis and regulation: The novel nucleoside analog R1479 (4'-azidocytidine) is a potent inhibitor of NS5B-dependent RNA synthesis and hepatitis C Virus replication in cell culture”, J.BIOL.CHEM., 2006, 281:3793-3799 (далее [11]);
- ROBERT J.JONES et al.: “Minireview: nucleotide prodrugs”, ANTIVIRAL RESEARCH., 1995, vol.27, p.1-17 (далее [12]);
- WO 2006/012078 A2 (MERCK & CO., LTD), 02.02.2006 (далее [13]);
- WO 2006/121820 A1 (VALEANT RESEARCH & DEVELOPMENT), 16.11.2006 (далее [14]);
- US 2005/0009775 A1 (HOWES et al.), 13.01.2005 (далее [15]);

- PLINIO PERRONE: "Design, synthesis and biological evaluation of novel nucleotide prodrugs as potential antihepatitis C virus agents", THE WELSH SCHOOL OF PHARMACY CARDIFF UNIVERSITY, 2007, p.39, 86 (далее [16]);

- WO 2007/020193 A2 (F.HOFFMANN-LA ROCHE AG), 22.02.2007 (далее [17]);

- PLINIO PERRONE et al.: "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, v.50, p.1840-1849 (далее [18]);

- WILLIAM A.LEE et al.: "Selective intracellular activation of a novel prodrug of the human immunodeficiency Virus reverse transcriptase inhibitor Tenofovir leads to preferential distribution and accumulation in lymphatic tissue", ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2005, vol.49, no.5, p.1989-1906 (далее [19]);

- DANIELLE M.LEHSTEN et al.: "An improved procedure for the synthesis of nucleoside phosphoramidates", ORGANIC PROCESS RESEARCH & DEVELOPMENT, 2002, v.6, p.819-822 (далее [20]);

- CHRISTOPHER McGUIGAN et al.: "Application of phosphoramidate pronucleotide technology to Abacavir leads to a significant enhancement of antiviral potency", J.MED.CHEM., 2005, vol.48, p.3504-3515 (далее [21]);

- FELICE DAVERO: "Design, synthesis and biological evaluation of some novel phosphoramidate prodrugs", THE WELSH SCHOOL OF PHARMACY CARDIFF UNIVERSITY, 2005, p.23, 88 (далее [22]);

- CARLO BALLATORE et al.: "Synthesis and evaluation of novel amidate prodrugs of PMEA and PNPA", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, 2001, vol.11, p.1053-1056 (далее [23]);

- CHRISTOPHER McGUIGAN et al.: "Application of phosphoramidate ProTide technology significantly improves antiviral potency carbocyclic adenosine derivatives", J.MED.CHEM., 2006, vol.49, p.7215-7226 (далее [24]).

Согласно возражению независимые пункты формулы изобретения оспариваемого патента можно разделить на две группы, а именно, группу, включающую независимые пункты 1-7 и группу, включающую пункты 8-14 формулы. Независимые пункты 1-7 формулы оспариваемого патента относятся к соединению, представляющему собой изопропиловый эфир (S)-2-{[(2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидро-2Н-пиримидин-1-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метил-тетрагидрофуран-2-

илметокси]-фенокси-фосфориламино}-пропионовой кислоты или его стереоизомер, а также к применению указанного соединения. Независимые пп.8-14 формулы относятся к соединению, представляющему собой (S)-изопропил-2-(((S)-(((2R,3R,4R,5R)-5-(2,4-диоксо-3,4-дигидропиримидин-1(2H)-ил)-4-фтор-3-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-2-илметокси)-(фенокси)фосфорил)амино)-пропаноат и его применению. Причем пункты 1-7 и пункты 8-14 формулы изобретения очень близки. Они отличаются только тем, что в пунктах 1-7 говорится о рацемате соединения и его стереоизомерах без указания конкретной конфигурации асимметрического атома фосфора, а в пунктах 8-14 — только об определенном диастереомере этого соединения, у которого атом фосфора имеет S-конфигурацию.

Для удобства анализа приведенной структуры соединения по оспариваемому патенту лицо, подавшее возражение, выделяет следующие части:

- нуклеозидная часть, состоящая из модифицированного остатка сахара (далее - «остаток сахара»), во 2-ом, 3-ем, 4-ом и 5-ом положениях которого выше плоскости фуранозного кольца находятся Н, Н, СН₃ и урацил (далее - «азотистое основание»), соответственно, а ниже плоскости, в положениях 3, 4 и 5 — ОН, F и Н, соответственно;
- пролекарственная часть, представляющая собой фенил-(изопропокси-L-аланинил)-фосфорную группу (далее - «пролекарственная часть»), находящаяся в первом положении остатка сахара ниже плоскости фуранозного кольца и состоящая из фосфорной группы, с фенильным заместителем, в которой атом фосфора образует амидную связь с атомом азота аланина, при этом карбокси-группа аланина этерифицирована изопропокси- группой (далее - «эфирная группа»).

Способы по пунктам 4, 5, 11 и 12 формулы изобретения оспариваемого патента согласно доводам, приведенным в возражении, не соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость».

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что соединение по п.1 формулы оспариваемого патента представляет собой 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. При этом неясна конфигурация хирального атома фосфора оспариваемого соединения. В возражении приведено предположение о возможном существовании множества

различных соединений, в частности, стереоизомера с ненатуральным D-остатком аланина, а также стереоизомеров, в которых хиральный атом фосфора имеет R- или S-конфигурацию, которые не были исследованы на возможность лечения с их помощью каких-либо заболеваний и даже не были упомянуты в описании оспариваемого патента на изобретение.

Согласно возражению, из документов [1] и [2] известно, что конфигурация атома фосфора сильно влияет на противовирусную активность фосфорамидатных аналогов нуклеозидов. Причем из [2] также известно, что соединения, активные в отношении одного типа вирусов могут быть неактивны в отношении вирусов другого типа. Из документа [3] известно, что фосфорамидаты с D-аланином могут обладать в 20 раз меньшей противовирусной активностью, по сравнению с L-аланином. Кроме того, отмечено, что также важны показатели токсичности при выборе лекарства для лечения любого заболевания на основании информации, приведенной в [4]. Документ [5] раскрывает соединения, обозначенные как 1 и 9, которые отличаются от соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента только отсутствием пролекарственной группы, которые не обладали активностью в отношении вируса диареи крупного рогатого скота. С учетом процитированного уровня техники, лицом, подавшим возражение, был сделан вывод о влиянии конфигурации стереоцентров в фосфорамидатных аналогах нуклеозидов на их биологическую активность, в том числе, вывод о возможном отсутствии активности в отношении инфекции, вызываемой вирусом гепатит С, у всех соединений по п.1 формулы оспариваемого патента, имеющих R- и S-конфигурацию хирального атома фосфора и/или L- и D-конфигурацию хирального атома углерода аланина. Также в возражении отмечено отсутствие таких данных как показатели токсичности (а именно, отсутствие токсичности), данных по активности для соединений по п.п.1 и 8, с учетом всех возможных стереоизомеров в отношении представителей вирусов семейства *Flaviviride*: лихорадка Западного Нила, вируса желтой лихорадки, вируса денге, риновируса, полиовируса, вируса гепатита А, вируса диареи крупного рогатого скота и вируса Японского энцефалита. Отмечено, что в примере 82 описания оспариваемого патента, приведены показатели активности для рацемата, но соответствующие данные для стереоизомеров отсутствуют. Что касается показателей токсичности, то вывод о токсичности в отношении оспариваемого соединения был сделан исходя из косвенных данных испытаний веществ на клетках печени. Однако

данные полученные на клетках не могут свидетельствовать об отсутствии токсичности соединений при введении в целый организм. Согласно документу [6] известно, что вещество, совсем не действующее на клетки одного типа может губительно действовать на клетки другого типа и организм в целом.

Таким образом, лицо подавшее возражение, делает вывод о несоответствии объектов по п.п.4, 5, 11 и 12 условию патентоспособности «промышленная применимость» на основании недостаточности имеющихся данных.

Согласно представленному возражению, объекты по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента не соответствуют условию патентоспособности «новизна» по отношению к документу [7], раскрывающему соединение (I) общая формула, которого включает в себя и соединения по оспариваемому патенту с учетом, приведенных значений радикалов. Что касается конфигурации стереоцентров фуранозного кольца, то она совпадает с таковой у соединений по п.п.1 и 8 согласно документу [8]. Соответственно, поскольку все признаки известны, то объекты по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента не могут быть признаны новыми.

В возражении приведены доводы, касающиеся несоответствия объектов по пп.1, 2, 3, 8, 9 и 10 условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку соединения по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента являются очевидной комбинацией подходов к созданию аналогов нуклеозидов, ранее применявшихся для лечения вирусных заболеваний. Лицо, подавшее возражение, сообщает о возможности доказательства несоответствия оспариваемых соединений по п.п.1 и 8 условию патентоспособности «изобретательский уровень» за 7 шагов.

В качестве наиболее близкого аналога был выбран документ [5], раскрывающий соединение, обозначенное как 9, которое обладает низкой цитотоксичностью и полностью совпадает с нуклеозидной частью соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента. При этом соединение 9 отличается отсутствием пролекарственной группы и данных, подтверждающих наличие активности в отношении вируса гепатита С. Однако лицо, подавшее возражение предполагает, что специалист все-таки может сделать вывод о наличии противовирусной активности для соединения 9, поскольку в [5] также раскрыто соединение 1, которое является сильным ингибитором

репликации вируса гепатита С. При сравнении структур соединений 9 и 1, можно увидеть, что отличие состоит только в азотистом основании. Соединение 9 представляет собой урацил, а соединение 1 представляет собой цитидин. Согласно [5] фермент цитидин деаминаза (CDA) и деокси-цитидин монофосфат деаминаза (dCMP-DA) ответственны за *in vivo* метаболическое преобразование цитидина или цитидин монофосфата в соответствующее уридиновое нуклеозидное производное.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, из [5] средний специалист должен сделать вывод о том, что, на уровне клетки соединения 1 и 9 являются эквивалентами.

Лицо, подавшее возражение отмечает, что из документов [9] и [10], раскрывающих широкий класс нуклеозидных соединений с различными азотистыми основаниями, в том числе, урацилом (его енольной формой [9]) и цитидином, известно, что между уридиновыми и цитидиновыми аналогами нет никакой разницы в плане активности против вируса гепатита С и вирусами семейства *Flaviviride*.

Также отмечено, что из документа [11] известны соединения, обозначенные как А, В, С и D, обладающие активностью против вируса гепатита С, которые помимо отсутствия пролекарственной группы отличаются от соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента только азотистым основанием и заместителями во 2-ом и 4-ом положениях фуранозного кольца остатка сахара.

Таким образом, лицо, подавшее возражение, отмечает, что в [5], [9] и [11] раскрыты цитидиновые и уридиновые нуклеозидные аналоги, как с полностью, так и частично совпадающим остатком сахара, причем из этих источников следует, что:

- с точки зрения влияния на активность против вируса гепатита С цитидиновые и уридиновые нуклеозидные аналоги на клеточном уровне эквивалентны в силу того, что первые преобразуются клеточными ферментами во вторые (см. [5]);

- заместители при 2-ом и 4-ом атомах углерода фуранозного кольца остатка сахара не влияют на активность нуклеозидных аналогов в отношении вируса гепатита С (согласно [11] в положении 2 фуранозного кольца может быть Н или N₃, а в положении 4 - метил, Н, F и ОН). При этом, документы [9] и [10] содержат ссылку на [12], который указывает на возможность введения нуклеозида виде пролекарства, т.е. в виде нуклеотидного пролекарства.

Причем в [12] раскрыто соединение 13, которое имеет пролекарственную группу схожую с такой у соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента, но отличающуюся тем, что вместо изопропильной группы в эфирной части, содержится метильная группа.

Для того, чтобы доказать, что замена одного алкильного заместителя другим заместителем того же химического класса в эфирной части пролекарственных форм нуклеозидных аналогов никак не влияет на их биологическую активность лицо, подавшее возражение, представило документы [13]-[18]. Также отмечено, что все пролекарственные формы нуклеозидных аналогов из вышеупомянутых источников (кроме [13]), также как и соединения 1 и 8 оспариваемого патента, содержат урацил в качестве азотистого основания и обладают активностью против вируса гепатита С. По мнению лица, подавшего возражение, данный факт еще сильнее подтверждает высказанный выше тезис о том, что с точки зрения активности против вируса гепатита С уридиновые и цитидиновые нуклеозидные аналоги являются эквивалентными.

Отсутствие влияния эфирной группы на активность нуклеозидных аналогов объясняется их метаболизмом внутри клетки. В частности, из источников [3], [19], [20], [12], [2], [21], [22], [23] известно, что любые эфирные группы, — будь то изопропильная группа, или ее близкий гомолог, метильная группа, — после попадания внутрь клетки, отщепляются посредством эстераз (после чего фосфорамидатная часть подвергается дальнейшему расщеплению до образования свободного нуклеозида) и не оказывают никакого влияния на биологическую активность нуклеозидных аналогов.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что до даты приоритета оспариваемых изобретений было известно, что замена одной эфирной группы (в частности, метильной), на ее гомолог (в частности, на изопропильную группы) в пролекарственной группе никак не влияет на биологическую активность нуклеозидного аналога, независимо от его природы.

Следовательно, изобретения по пунктам 1 и 8 оспариваемого патента, представляют собой либо (1) результат замены метильной группы в пролекарствах, известных из [9] и [10] (при их рассмотрении совместно с содержащейся в них ссылкой на [12]) на гомологичную изопропильную группу с получением результата, который обусловлен такой заменой, а именно - активностью пролекарства в отношении вируса гепатита С

сохранилась или усилилась, либо (2) результат дополнения нуклеозидных аналогов, известных из [9] и [10] известной из [13]-[18] пролекарственной группой. Причём из механизма внутриклеточного преобразования этой и подобных групп, следовало, что ни такая замена, ни такое дополнение не ухудшит, а может и улучшить изначально присущую противовирусную активность.

Также, применительно к анализу изобретательского уровня, лицо, подавшее возражение, делает другой вывод:

Во-первых, из документов [13]-[18], известны нуклеозидные пролекарства, обладающие активностью в отношении вируса гепатита С, которые отличаются от соединений по пунктам 1 и 8 формулы изобретения оспариваемого патента только тем, что у них в четвертом положении фуранозного кольца вместо метильной группы и фтора присутствует Н и ОН, соответственно, а вместо Н во втором положении присутствует группа N_3 .

Во-вторых, известно, что действующим началом является не молекула пролекарства в целом, а только его нуклеозидная часть, так как согласно источникам [3], [19], [20], [12], [2], [21], [22], [23], пролекарственная группа при попадании в клетку распадается.

В-третьих, из сопоставления нуклеозидных частей пролекарств из документов [13]-[18] с нуклеозидными аналогами из [5], [9] и [10] следует, что замена метильной группы и фтора в четвертом положении фуранозного кольца на Н и ОН, и замена Н во втором положении на N_3 не влияет на активность аналогов нуклеозидов против вируса гепатита С.

На основании приведенных доводов, лицо, подавшее возражение, делает вывод о несоответствии объектов по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень».

Вывод о несоответствии условию патентоспособности «изобретательский уровень» также сделан в отношении объектов по п.п.2, 3, 9 и 10 формулы оспариваемого патента, поскольку признаки, относящиеся к наличию фармацевтической среды сами по себе известны из [9] и [10], а сведения об их влиянии на технический результат (наличие противовирусной активности и возможности лечения гепатита С) в описании оспариваемого патента отсутствуют.

Объекты по п.п.6 и 13 формулы оспариваемого патента также рассмотрены в возражении как несоответствующие условию патентоспособности «изобретательский уровень» по отношению к документу [7], раскрывающему соединение и способ его получения, заключающийся в химической реакции взаимодействия пролекарственной группы и нуклеозидной группы. В возражении сделана отсылка на пример получения похожего соединения (согласно стр.25). Лицо, подавшее возражение, отмечает известность аналогичных химических реакций взаимодействия нуклеозидной части и пролекарственной части ссылаясь на источники [13], [14], [15], [16], [17], [22], [20] и [24]. Таким образом, способы по п.п.6 и 13 формулы оспариваемого патента, согласно мнению лица, подавшего возражение, представляют собой способы получения известного соединения по известной химической реакции, что не позволяет признать их соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В возражении оспаривается патентоспособность объектов по п.п.7 и 14 формулы оспариваемого патента в части условия «изобретательский уровень». Объекты по п.п.7 и 14 относятся к продуктам, полученным способами по п.п.6 и 13 формулы оспариваемого патента, которые в свою очередь относятся к получению соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента. Несоответствие условию «изобретательский уровень» соединений по п.п.1 и 8 было показано в возражении выше. Таким образом, продукты по п.п.7 и 14 формулы оспариваемого патента также не соответствуют условию «изобретательский уровень».

Один экземпляр возражения в установленном порядке был направлен в адрес патентообладателя, от которого 26.01.2016 поступил отзыв на указанное возражение.

Отзыв содержит следующие материалы (копии):

- Электронная переписка относительно публикации документа [16] (далее [25]);
- Декларация Д-ра Адриана Рэя (далее [26]);
- Постер, представленный на 59-й ежегодной конференции Американской ассоциации по изучению болезней печени, с 31 октября по 4 ноября 2008, Furman et al. (далее [27]);
- Пресс-релиз компании Pharmasset, 31 июля 2009 (далее [28]);

- Листовка для потребителей, опубликованная Администрацией по контролю за продуктами питания и лекарствами США, «Более быстрое и простое лечение Гепатита С», июль 2014 (далее [29]);

- Пресс-релиз Европейского агентства по лекарственным средствам (ЕМА), «Европейское агентство по лекарственным средствам рекомендует одобрить использование софосбувира для лечения хронического гепатита С», 22 ноября 2013 г., (далее [30]);

- Sovaldi®, «Краткое изложение характеристик продукта». Приложение I. ЕМА (далее [31]);

-Denning et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(13), p.1201-1208 (далее [32]);

- Lawitz et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2013, 57(13), p.1209-1217 (далее [33]);

- Jacobson et al., *N Engl.J.Med.*, 2013, 368, 1867-1877 (далее [34]);

- Lawitz et al., *N Engl.J.Med.*, 2013, 368, 1878-1887 (далее [35]);

- Talal et al., *Aliment Pharmacol.Ther.*, 2013, 37(4), 473-481(далее [36]);

- Klebl et al., *Antiviral Chemistry and Chemotherapy*, 2005, 16, 69-90 далее [37]);

- Kaplan, *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*, 2006, 3(4), 471-477 далее [38]);

- De Francesco et al., *Nature*, 2005, 436, 953-960 далее [39]);

- Furman et al., *Discovery and Development of PSI-6130/RG/7128, Antiviral Drugs: From Basic Discovery Through Clinical Trials*, First Ed, 2011, pages 305-315 далее [40]);

- Sofia et al., *J.Med.Chem.*, 2010 Oct.14, 53(19): 7202-7218 далее [41]).

В отзыве указано, что патентообладатель по оспариваемому патенту ставит под сомнение общедоступность документа [16] до даты приоритета настоящего патента. Документ [16] является кандидатской диссертацией г-на Плинио Перрони под названием «Разработка, синтез и биологическая оценка новых нуклеотидный пролекарств и потенциальных противовирусных агентов против вируса гепатита С». Патентообладатель привел документ [25], подтверждающий, что у документа [16] был запрет на доступ к нему с 27 марта 2007, и запрет на доступ к данной диссертации

длился два года и истек в марте 2009. Соответственно, документ [16] не может рассматриваться в качестве источника из предшествующего уровня техники.

Далее, в части возражения, касающегося несоответствия заявленных объектов в п.п.4-5 и 11-12 условию «промышленная применимость», патентообладатель отмечает следующее. Соединение по п.1 содержит только один атом с неопределенной стерической конфигурацией, а именно, атом фосфора. Соответственно, заявлены S-стереоизомер, R-стереоизомер указанного соединения в отношении атома фосфора, и рацемат, что подтверждено описанием патента (стр.102 строка 46-стр.103 строка 2, пример 81, стр.651, строки 45-46). Патентообладатель не согласен с утверждением, что п.1 включает «любые индивидуальные стереоизомеры», поскольку стереохимия остатка аланина совершенно четко определена в пункте формулы, а именно, «S-2-{..амино}-пропионова кислота, что означает L-аланин. Стереохимия остальных хиральных атомов соединения также четко определена. Также патентообладатель отмечает, что нуклеозиды - это гликозиламины, содержащие азотистое основание, связанное с сахаром (рибозой или дезоксирибозой). Аналоги, описанные в документах [1] и [2], не содержат кольцо сахара и, соответственно, не являются нуклеозидами. Кроме того, данные по активности для известного из [1] соединения приведены против вируса ВИЧ1, а не вируса гепатита С (HCV) и других вирусов, указанных в п.п.4 и 11 настоящего патента, которые, как известно, относятся к различным семействам: вирус ВИЧ относится к семейству ретровирусов, а вирус гепатита С – к семейству *Flaviviridae*.

В дополнение, патентообладатель представил экспериментальные данные, в соответствии с Декларацией Доктора Адриана Рэя, поданной в ответ на возражение против выдачи Европейского патента EP-B-2203462 на аналогичное изобретение, подтверждающие, что оба изомера заявленного соединения демонстрируют исключительно хорошие фармакокинетические свойства вне зависимости от конфигурации атома фосфора ([26]). Документ [27], представленный патентообладателем, подтверждает отсутствие какой-либо цитотоксичности или митохондриальной токсичности. Патентообладатель приводит документы [28]-[31] и [32-35, 41], подтверждающие эффективность применения соединения по п.п.1 и 8, в том числе в виде разрешенного в Европе и США продукта под названием Софосбувир, который имеется в продаже, для лечения заболеваний печени, вызванных HCV.

В своем отзыве патентообладатель отмечает, что настоящее изобретение 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 значении HCV посредством ингибирования РНК-полимеразы NS5B вируса. Заявленное соединение включает: основание – урацил; и модифицированное дезоксирибозное кольцо, в котором позиция 2' содержит две модификации 2'-метил в положении «вверх» и 2'-фтор в положении «вниз» и остаток пролекарства, который присоединен к позиции 5' аналога нуклеозида и является фосфорамидатом (остатком фенилфосфораланином). После перорального введения соединение успешно доставляется к цели (клеткам печени), где оно метаболизируется в соответствующий монофосфат, а затем в ди- и трифосфат, которые затем успешно конкурируют в сайте связывания нуклеотидов РНК-полимеразы вируса и предотвращают репликацию вируса. Соединение согласно настоящему изобретению, таким образом, представляет собой комбинацию конкретного основания, конкретного модифицированного дезоксирибозного кольца и конкретного остатка пролекарства. Именно эта комбинация обеспечивает получение соединения, имеющего баланс ключевых факторов, которые необходимы для успешного препарата: хорошая активность, низкая токсичность и хорошие фармакокинетические свойства, в частности, фармакокинетический профиль, позволяющий пероральное введение. Патентообладатель отмечает, что заявленное соединение полностью соответствует таким требованиям как (1) растворение при пероральном введении, (2) всасывание из желудочно-кишечного тракта и попадание в системную циркуляцию, (3) наличие достаточной стабильности в биологических жидкостях и (4) попадание в достаточном количестве в клетки-мишени, чтобы вызвать терапевтический эффект без приемлемой токсичности. Соответственно, клинический эффект соединения по изобретению очевиден.

Патентообладатель также возражает против доводов, касающихся несоответствия заявленных объектов по п.п.1 и 8 условию патентоспособности «новизна». Патентообладатель отмечает, что документ [7] раскрывает, в объеме приведенной формулы I, неограниченное число возможных вариантов соединений.

При этом ни конкретные соединения по п.п.1 и 8 настоящего Патента, ни свойства или характеристики этих соединений нигде не раскрыты в документе [7]. Приведенные стр.25-26 из документа [7] раскрывают синтез получения соединения иной структуры. Соответственно, доводы о несоответствии объектов по п.п.1 и 8 условию «новизна» являются беспочвенными.

В отношении доводов, касающихся несоответствия объектов по п.п.1, 2, 3, 8, 9 и 10 условию «изобретательский уровень» патентообладатель приводит следующую аргументацию. В описании оспариваемого патента на стр.10 отмечено, что предложены новые фосфорамидатные пролекарства на основе нуклеозидов, подходящие для лечения вирусных инфекций у млекопитающих. Фраза «новое эффективное средство для лечения болезни» понимается специалистом в данной области таким образом, что это средство обладает высокой активностью, низкой токсичностью, хорошим фармакокинетическим профилем и т.д. В отличие от ближайших известных соединений, соединение согласно оспариваемому изобретению имеет баланс свойств, необходимых для того, чтобы быть подходящим для лечения HCV: высокой активностью против вируса гепатита С, низкой токсичностью, хорошим фармакокинетическим профилем. В патенте приводятся доказательства достижения указанного результата (см.пример 82, стр.652-656). Патентообладатель приводит доказательства, подтверждающие достижение указанного результата, в виде документа [41]. Также патентообладатель выражает несогласие с доводами лица, подавшего возражение относительно «сочетания» известных частей, а именно, молекулы нуклеозида и различных известных радикалов. Документ [5] описывает соединение, которое является нуклеозидным аналогом уридина и отличается пролекарственной частью. При этом указанное соединение неэффективно против HCV. Соответственно, данное известное соединение не может быть выбрано в качестве базового соединения для дальнейших разработки и экспериментов. Что касается соединений, раскрытых в документе [9] и обладающих активностью против вируса гепатита С и вирусов семейства *Flaviviridae*, то патентообладатель отмечает, что все данные против гепатита С приведены только для (2`R)-2`-дезоксидеокси-2`-фтор-2`-С-метилцитидина, 2`-метилцитидина и С-метиладенозина. И заявление об активности против широкого круга инфекции, вызываемых вирусами семейства *Flaviviridae* сделано только для (2`R)-2`-дезоксидеокси-2`-фтор-2`-С-метилцитидина, но данные в

отношении активности против HCV отсутствуют. Соответственно, утверждение, что между уридиновым и цитидиновым аналогами нет никакой разницы не подтверждено. Также, в [9] нет упоминания о фосфоридах нуклеозидов и о возможном сочетании фосфорида группы с нуклеозидом.

Документы [10], [11] и [12] также не содержат сведений об активности против HCV. Документ [10] раскрывает соединения общей формулы (IX), однако противовирусная активность, протестированная только *in vitro* для соединения F в примере 26, не содержит сведений, касающихся HCV. Кроме того, соединение по примеру 26 не является уридиновым или цитидиновым аналогом. В документе [11] представлены соединения, отличающиеся отсутствием пролекарственной части и азотистым основанием (цитозин и аденин вместо урацила), а также заместителями на фуранозном кольце. В [11] нигде не раскрывается уридин, фосфорида группа, и фтор во 2'-положении сахара. Также в [11] нигде не раскрывается комбинация фосфорида группы и нуклеозида, включая комбинацию фтора и метила в 2'-положении сахара. Соответственно, утверждение об эквивалентности цитидиновых и уридиновых аналогов нуклеозидов, раскрытых в [5], [9] и [11], приведенное в возражении, необоснованно. На дату подачи также не было оснований для выбора фосфорида группы в качестве пролекарственной части. Из документа [12] известно соединение 13, указанное в качестве примера пролекарства. Однако вместо изопропильной группы в эфирной части пролекарства присутствует ее гомолог - метил. Соответственно, патентообладатель выражает несогласие с тем, что можно комбинировать документы [5], [9], [10] и [12], поскольку в [5] раскрывает неактивное в отношении HCV соединение, а в [9] и [10] в сочетании с [12] не предлагается комбинация конкретной фосфорида группы и конкретного нуклеозида.

Что касается доводов возражения, приведенных в части документов [13]-[18], раскрывающих возможную замену одной алкильной группы на другую без влияния на изменение биологической активности, то патентообладатель снова несогласен, поскольку выбранный в качестве ближайшего аналога документ [5] раскрывает соединение неактивное в отношении HCV. При этом документ [16] не являлся общедоступным на дату подачи патента. Документ [13] раскрывает адениновые аналоги и их активность против HCV. Документ [14] раскрывает пуриновые и цитидиновые аналоги и их активность против HVC. Документ [15] раскрывает аналоги

нуклеозидов со всеми типами азотистых оснований, но данные по активности против HCV приведены только для цитидиновых аналогов. Документ [17] раскрывает 4'-азидные цитидиновые и уридиновые аналоги, однако активность известных соединений существенно варьируется и активность уридинового аналога в 2-2,5 раза ниже, чем активность аналога цитидина. Документ [18] также раскрывает только 4'-азидоуридиновые аналоги с очень широким диапазоном активности- активность отличается в 9 раз. Кроме того, все известные аналоги 4'-азидоуридина, введенные в клинические испытания, были отвергнуты из-за высокой гепатотоксичности. Соответственно, патентообладатель считает, что приведенные доводы опровергают довод лица, подавшего возражение, что замена одного алкильного заместителя (а именно, метильной группы) его гомологом (а именно изопропильной группой) не оказывает никакого воздействия на биологическую активность указанных соединений.

Таким образом, патентообладатель утверждает, что документы [9] и [10] не содержат данных по активности против HCV для пролекарства, содержащего уридиновый фрагмент. Следовательно, замена метильной группы в пролекарствах на гомологичную изопропильную группу ничего не означает. Добавление любой пролекарственной группы к соединениям из [9] и [10] с установленной активностью не приведет к получению соединений по пп.1 или 8. Соответственно, техническое решение, охраняемое патентом, не является результатом замены или дополнения. Комбинация урацила, 2'-метила и 2'-F в фуранозном кольце, и конкретная фосфорамидатная группа привели к созданию соединения, которое имеет необходимый баланс свойств, чтобы быть эффективным против HCV. Соединение по настоящему изобретению совершенно неочевидно и, несомненно, соответствует критерию «изобретательский уровень».

Патентообладатель также считает, что изобретения по п.п.2,3,9 и 10 удовлетворяют условию «изобретательский уровень», поскольку соединения по п.п.1 и 8 соответствуют данному критерию.

Объекты по п.п.6 и 13 характеризуют способы получения соединений по пп.1 и 8 и, соответственно, относятся к получению новых соединений с установленной структурой. Объекты по п.п.6 и 13 должны быть признаны соответствующими

условию «изобретательский уровень», поскольку соединения по п.п.1 и 8 оспариваемого патента являются новыми.

Объекты по п.п.7 и 14 формулы оспариваемого патента патентообладатель также рассматривает патентоспособными, поскольку соединения по п.п.1 и 8 и способы их получения по п.п.6 и 13 удовлетворяют условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень».

В ответ на отзыв патентообладателя лицо, подавшее возражение представило дополнительные доводы. Отмечается несогласие с противопоставленными документами [25]-[36] и [40]-[41], поскольку они не были доступны до даты приоритета оспариваемого изобретения и, соответственно, не могут быть приняты в качестве источников, содержащих данные, подтверждающие реализацию изобретения. Также не могут быть приняты данные из приведенных источников и для подтверждения изобретательского уровня. Лицо, подавшее возражение, выражает несогласие с утверждением патентообладателя о том, что независимый пункт 1 оспариваемого патента охватывает только S- и R-стереоизомер по атому фосфора и не охватывает любые стереоизомеры, включая стереоизомеры с неприродной конфигурацией углерода в аланине, поскольку соединение в формуле изобретения содержит несколько хиральных центров, а конфигурация указана только для фуранозного кольца. В отношении документов [1] и [2] отмечается, что они были приведены для того, чтобы показать различие в показателях активности в зависимости от конфигурации атома фосфора. Лицо, подавшее возражение, отмечает, что документы [9] и [10] были приведены в целях подтвердить несоответствие изобретения условию патентоспособности «изобретательский уровень», а не для использования их патентообладателем в качестве подтверждения соответствия условию «промышленная применимость». Лицо, подавшее возражение, несогласно с предоставлением дополнительных данных на стадии рассмотрения изобретения в Палате по патентным спорам, поскольку российское законодательство не содержит соответствующих норм, допускающих подобное предоставление. Также лицо, подавшее возражение, считает неприемлемым принять многочисленные сведения об уровне техники и о большом количестве соединений, исследованных разными

учеными до даты приоритета, по причине отсутствия какого-либо влияния на соответствие заявленного объекта условию «изобретательский уровень».

В качестве доводов, подтверждающих несоответствие объектов по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента условию «новизна», лицо, подавшее возражение отмечает, что в соответствии с Правилами и методологией проверки новизны, не имеет никакого значения, упомянуто ли соединение отдельно или оно охарактеризовано в виде общей структурной формулы, наряду с тысячей других соединений. Следовательно, соединения по п.п.1 и 8 формулы не соответствуют условию «новизна», поскольку охватываются общей структурной формулой соединений, приведенной в [7].

В дополнительных доводах отмечается отсутствие технического результата, в той редакции, как он приводится в отзыве Патентообладателя и соответственно, отсутствие данных, подтверждающих его достижение.

Лицо, подавшее возражение, повторно приводит доводы, отрицающие соответствие объектов по п.п.1 и 8 условию «изобретательский уровень» на основании документов [10], [12], [13]-[18] в три шага.

В качестве технического результата рассматривается «противовирусная активность» соединений в целом. В качестве наиболее близкого документа выбран документ [10], раскрывающий соединение общей формулы (IX), один из вариантов которой совпадает с нуклеозидной частью соединений по п.п.1 и 8, обладающее противовирусной активностью, и используемое для лечения тех же заболеваний, что соединения по п.п.1 и 8 формулы в патенте. При этом в [10] отмечается, что соединение (т.е. нуклеозид) может быть введено с пролекарственной частью, с отсылкой на [12]. Также в [10] отмечен факт увеличения активности, биодоступности, стабильности в случае введения нуклеозида в виде пролекарства. В документе [12] раскрыто соединение, содержащее пролекарственную группу, которая отличается от пролекарственной группы соединения по п.п.1 или 8 тем, что содержит не изопропильную группу, а метильную группу. В документах [13]-[18] раскрыты различные алкильные заместители, а также возможные замены их друг другом без влияния на биологическую активность нуклеозида, что подтверждено источниками информации. Таким образом, исходя из документов [10] в совокупности с [12] будет очевидно, что замены не воспрепятствуют достижению такого результата как «лечение

вирусных инфекций», механизм действия пролекарств при этом также раскрыт в [19], [20], [3], [2], [21], [22], [23]. Следовательно, объекты по п.п.1 и 8 не соответствуют условию «изобретательский уровень» на основании документов [10], [12] и [13]-[18], кроме [16].

Патентообладатель представил дополнительный комментарий к отзыву на возражение в отношении независимых пунктов 4, 5, 11 и 12 формулы изобретения оспариваемого патента.

Согласно представленному комментарию в описании оспариваемого патента указано назначение изобретения, приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения и показана возможность реализации назначения при осуществлении изобретения по любому из пунктов формулы изобретения. А именно, в примере 82 в описании приведены экспериментальные данные по анализу влияния различных соединений, полученных и изученных авторами настоящего изобретения на уровень репликона HCV в клетках человека. Приведенные данные однозначно показывают, что заявленное соединение, являющееся ингибитором РНК-полимеразы вируса, обладает наилучшими среди протестированных соединений свойствами по снижению/редукции уровня репликона вируса в Huh7-клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека. То есть, настоящее соединение влияет на первое, основное и ключевое звено патологического процесса:

Патентообладатель отмечает, что в процессе экспертизы по существу им были представлены по запросу дополнительные данные, приведенные в документе [41], содержащие дополнительные эксперименты на животных, а также подтверждающие отсутствие токсичности. Был сделан вывод о том, что соединение по оспариваемому патенту оказывает сильное ингибирование репликации вируса, а цитотоксичность и митохондриальная токсичность при применении соединения не наблюдалась. Также, в описании приведены источники информации, раскрывающие, что названные в п.п.4 и 11 вирусы относятся к одному большому семейству вирусов, имеющих общие признаки и очень сходную генетическую организацию. Так, все перечисленные вирусы характеризуются тем, что их геном представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, то есть той же полярности, что и мРНК. Ключевым белком для репликации вирусов является РНК-полимераза. А ингибирование РНК-

полимеразы заявленным соединением несомненно приведет к снижению уровня репликона вирусов в клетке. В данном случае для специалиста очевидна адекватность модели по примеру 82 в отношении всех перечисленных вирусов, ввиду схожей генетической организации и схожего механизма действия заявленного соединения. Представленные данные, по мнению патентообладателя, являются достаточными для признания пунктов 4,5 и 11, 12 формулы оспариваемого патента соответствующими условию «промышленная применимость».

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

С учетом даты подачи заявки (26.03.2008) правовая база для оценки соответствия заявленного изобретения условиям патентоспособности включает Кодекс, Правила составления, подачи и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение (утверждены приказом Роспатента от 06.06.2003 г. №82, зарегистрированы в Минюсте РФ 30 июня 2003 г., рег.№4852, опубликованы в «Российской газете» от 08.10.2003 г. №202 (далее –Правила ИЗ).

В соответствии с пунктом 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 является новым, если оно не известно из уровня техники.

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

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.

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.

Согласно подпункту 4 пункта 3.2.4.5 Правил для изобретения, относящегося к способу лечения, диагностики, профилактики состояния или заболевания людей или животных, приводятся сведения о выявленных факторах, объясняющих влияние его использования на этиопатогенез заболевания, или другие достоверные данные, подтверждающие его пригодность для лечения, диагностики или профилактики указанного состояния или заболевания (полученные, в частности, в эксперименте на адекватных моделях или иным путем).

Согласно подпункту 1 пункта 19.5.2 Правил изобретение является новым, если оно не известно из уровня техники. Проверка новизны изобретения проводится в отношении всей совокупности признаков, содержащихся в независимом пункте формулы.

Согласно подпункту 4 пункта 19.5.2 Правил изобретение признается известным из уровня техники и не соответствующим условию новизны, если в уровне техники выявлено средство, которому присущи признаки, идентичные всем признакам, содержащимся в предложенной заявителем формуле изобретения, включая характеристику назначения.

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

Согласно подпункту 2 пункта 19.5.3 Правил изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, в частности, в том случае, когда не выявлены решения, имеющие признаки, совпадающие с его отличительными признаками, или такие решения выявлены, но не подтверждена

известность влияния этих отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий может включать: 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, и анализ уровня техники с целью установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 4 пункта 19.5.3 Правил условию изобретательского уровня соответствуют:

- способы получения новых химических соединений с установленной структурой
- химическое соединение, подпадающее под общую структурную формулу группы известных соединений, но не описанное как специально полученное и исследованное, и при этом проявляющее новые неизвестные для этой группы свойства в качественном или количественном отношении (селективное изобретение).

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

Документ [16] не был принят во внимание при рассмотрении возражения и доводов, поскольку стал общедоступным после даты испрашиваемого приоритета, что подтверждено документом [25], представляющим собой электронную переписку, подтверждающую недоступность на дату приоритета оспариваемого патента, источника [16].

Документ [26] представляет собой Декларацию Доктора Адриана Рэя, поданную в ответ на возражение против выдачи Европейского патента EP-B-2203462 на аналогичное изобретение. Документ [26] не был принят при рассмотрении доводов патентообладателя, поскольку стал общедоступным после даты приоритета оспариваемого патента. Документы [27]-[36], [40]-[41] также стали общедоступными после даты приоритета и в этой связи, не были приняты при рассмотрении доводов заявителя.

Нельзя согласиться с доводами, приведенными в возражении и его дополнении, что объекты по п.п.4, 5, 11 и 12 формулы изобретения, приведенные в формуле изобретения оспариваемого патента, не соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость».

В описании оспариваемого патента указано назначение изобретения, а именно, согласно стр.1 описания изобретение относится к нуклеозид фосфоридам и их использованию в качестве средств для лечения вирусных заболеваний. Соединения являются ингибиторами РНК-зависимой репликации вирусной РНК, а также они эффективны как ингибиторы HCV NS5B полимеразы, как ингибиторы репликации HCV и для лечения гепатита С. Кроме того, приведены средства и методы, с помощью которых возможно осуществление изобретения в том виде как оно охарактеризовано в каждом из пунктов формулы изобретения и показана возможность реализации назначения при осуществлении изобретения по любому из пунктов формулы изобретения. Так, в примере 82 в описании приведены экспериментальные данные по анализу для соединения по п. 1 оспариваемого патента (соединение 25) на уровень репликона HCV в клетках человека, рассматриваемые как *in vitro* модельная система для оценки эффективности соединений против HCV в условиях *in vivo*. Приведенные данные однозначно показывают, что заявленное соединение, является ингибитором РНК-полимеразы вируса и обладает наилучшими свойствами по снижению/редукции уровня репликона вируса в Huh7-клетках гепатоцеллюлярной карциномы человека по сравнению с другими протестированными соединениями. Причем, на стр.1 описания оспариваемого патента также отмечено, что инфекция, вызываемая вирусом гепатита С (HCV), является основной проблемой со здоровьем, ведущей к хроническим заболеваниям печени, таким как цирроз и гепатоцеллюлярная карцинома, у значительного числа инфицированных лиц. Также в описании приведены понятия определяемые «терапевтически эффективное количество» используемых соединений с конкретными числовыми показателями. Соответственно, данные примера 82, подтверждают возможность лечения инфекции, вызываемой вирусом гепатита С по п.п.5 и 12 формулы оспариваемого патента.

Кроме того, на стр.6-9 описании патента приведены источники информации, раскрывающие, что названные в п.п.4 и 11 вирусы относятся к одному большому семейству вирусов, имеющих общие признаки и очень сходную генетическую

организацию. Так, все перечисленные вирусы характеризуются тем, что их геном представлен одноцепочечной РНК. Ключевым белком для репликации вирусов является РНК-полимераза, а ингибирование РНК-полимеразы заявленным соединением несомненно приведет к снижению уровня репликона вирусов в клетке.

Таким образом, объекты по п.п.4, 5, 11 и 12 оспариваемого патента соответствуют условию патентоспособности «промышленная применимость», поскольку в описании патента имеются средства и методы, а также данные, подтверждающие реализацию указанного в формуле назначения.

Что касается доводов, относительно отсутствия в описании оспариваемого патента сведений о проверке возможности лечения указанных в п.п.4, 5, 11 и 12 заболеваний за счет различных стереоизомеров по п.1 или диастереомера по п.8 формулы, то необходимо отметить следующее.

Документы [1] и [2] действительно раскрывают влияние конфигурации атома фосфора на противовирусную активность у соединений, пролекарственная часть которых совпадает с таковой у соединений по п.п.1 и 8 оспариваемого патента. Однако исследование активности в зависимости от конфигурации атома фосфора было проведено в отношении вируса ВИЧ, а не в отношении вируса гепатита С. Причем вирус ВИЧ относится к семейству ретровирусов, т.е. вируса, поражающего клетки иммунной системы, а вирус гепатита С – к семейству Flaviviridae. Документ [3] содержит сведения об изменении показателей активности соединений, в зависимости от используемого изомера, без указания ее вида. Соответственно, ни один из документов [1]-[3] не содержит сведений ни о наличии противовирусной активности в отношении вируса гепатита С, ни о возможности изменения показателей данного вида активности у исследуемых соединений. Следовательно, на основании сведений, приведенных в документе [1]-[3], невозможно сделать вывод о реальном изменении или отсутствии показателей активности в отношении вируса гепатита С в зависимости от изменения конфигурации атома фосфора в пролекарственной части или атома углерода на аланине.

Документы [4] и [6] раскрывают сведения общего характера относительно токсичности используемых лекарств.

Документ [5] раскрывает получение соединения (9), которое отличается от соединения в оспариваемом патенте отсутствием пролекарственной части. При этом

сведения в репликоновом исследовании HCV для данного соединения отсутствуют. Соответственно, является ли соединение (9) активным неизвестно.

Таким образом, документы [1]-[6] не содержат достоверных данных, подтверждающих, что реализация, указанного в описании оспариваемого патента, назначения за счет применения всех стереоизомерных форм соединения по пункту 1 или 8 невозможна.

В отношении доводов стороны подавшей возражение, касающихся несоответствия патента условию патентоспособности «новизна» по отношению к документу [7] следует отметить, что указанный источник раскрывает общую структуру соединения, но при этом не описывает конкретное соединение, указанное в оспариваемом патенте. В описании [7] наименование соединения, в том виде как оно приведено в пунктах 1 и 8 формулы оспариваемого патента, не приведено. Также в документе [7] отсутствуют какие-либо сведения, касающиеся способа получения, физико-химических констант или показателей по биологической активности для соединения, указанного в оспариваемом патенте, которые могли бы подтверждать его фактическое существование. Пример синтеза, приведенный на стр.25-26 описания [7], относится к получению соединения иной структуры. Следовательно, объекты по п.п.1 и 8 формулы соответствуют критерию патентоспособности «новизна», поскольку в документе [7] отсутствует такой признак как «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]-фетокси-фосфориламино}-пропионовой кислоты» и «(S)-изопропил-2-(((S)-(((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}-пропионат».

Доводы, касающиеся несоответствия объектов формулы по п.п.1,2,3,8,9 и 10 условию патентоспособности «изобретательский уровень» также необоснованны.

Документ [5], выбранный как наиболее близкий, раскрывает соединение 9, представляющее собой нуклеозидную часть, которая совпадает с таковой у соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента. Соединение 9 отличается от соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента за счет отсутствия пролекарственной части (стр.5506, второй абзац снизу в правой колонке на стр.5507). При этом исследование

соединения 9 в отношении противовирусной активности в отношении вируса гепатит С (HCV), показало отсутствие указанного вида активности и токсичности.

Документ [9] раскрывает общую структуру нуклеозида, который является активным противовирусным соединением и может быть использован для лечения тех же заболеваний, что и соединения по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента (как указано в п.п.4,5 и 11,12) (стр.57, 95-96). Однако в [9] приведены данные, подтверждающие наличие противовирусной активности в отношении гепатита С только для соединений, содержащих цитидиновый фрагмент. Данные, подтверждающие наличие противовирусной активности в отношении гепатита С, для производного уридинового нуклеотида отсутствуют (стр.90-92, табл.1-3, 5).

Документ [10] раскрывает нуклеозидные аналоги, представленные общей формулой (IX), обладающие противовирусным действием и также используемые для лечения тех же заболеваний, что и соединения по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента (п.п.9-10, 29,30 формулы на стр.192,194, стр.104, 108, 156). В [10] не приведены данные по биологической активности, подтверждающие наличие необходимых свойств соединений, нуклеозидные части которых совпадают.

Документ [11] раскрывает соединения, обладающие активностью против вируса гепатита С. Однако представленные соединения А, В, С или D не содержат ни нуклеозидной части, ни пролекарственной части совпадающих с таковыми у соединений по п.п.1 и 8 оспариваемого патента,. Нуклеозидная часть соединения А, В, С и D представляет собой цитозин или аденин вместо урацила. Кроме того, имеются существенные отличия на фуранозном кольце.

Документ [12] раскрывает преимущество введения в организм нуклеотидов в виде пролекарства, с целью повышения активности. Раскрыто также соединение 14 (фиг.6), содержащее пролекарственную группу-фосфорамидатную группу, которая отличается от пролекарственной группы соединений по п.п.1 или 8 формулы оспариваемого патента за счет присутствия метильной группы, вместо изопропильной в эфирной части.

Соответственно, невозможно комбинировать документы [5], [9], [10] и [12], поскольку в [5] раскрывает неактивное в отношении HCV соединение, а в [9] и [10] в сочетании с [12] не предлагается комбинация конкретной фосфорамидатной группы и конкретного нуклеозида.

Документы [13], [14], [15], [17], [18] раскрывают пролекарственные формы аналогов нуклеозидов, обладающие противовирусной активностью. Причем ни один из документов [13]-[15], [17]-[18] не раскрывает соединения, содержащие нуклеозидную часть идентичную таковой у соединений по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента. Что касается пролекарственной части, то она изложена в формуле изобретения в общем виде. В [18] имеется указание на преимущество изопропильной группы, однако исследуемое соединение 15, отличается в части нуклеозида.

Документы [19], [20], [22], [23] раскрывают сведения, касающиеся отсутствия влияния эфирной группы на активность нуклеозидных аналогов с учетом их метаболизма внутри клетки.

Таким образом, из уровня техники, представленного документами [5], [9], [10] или [11] 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 источниках [13], [14], [15], [17], [18], [19], [20], [22], [23] даже с учетом того факт, что пролекарственная группа при введении в организм отщепляется и остается только нуклеотид. Как было показано выше, известные соединения либо не подтверждены в отношении наличия противовирусной активности в отношении вируса гепатита С, либо обладают иной структурой. Соответственно, объекты по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента представляет собой комбинацию конкретного основания, конкретного модифицированного дезоксирибозного кольца и конкретного остатка пролекарства. Следовательно, указанные объекты соответствуют условию «изобретательский уровень», поскольку не представляют собой техническое решение, созданное путем объединения известных частей с достижением необходимого указанного технического результата, а именно получение соединения по п.п.1 или 8 предназначенного для лечения инфекции, вызванной вирусом гепатита С.

Объекты по п.п.2, 3, 9 и 10 формулы оспариваемого патента, характеризующие композицию, предназначенную для лечения заболеваний, вызываемых вирусом гепатита С, также соответствуют условию «изобретательского уровня», поскольку композиция, обладающая противовирусным действием, содержит в качестве активного ингредиента

соединение по п.п.1 или 8, которое было признано соответствующим условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень».

Объекты по п.п.6 и 13 формулы изобретения оспариваемого патента, признаются соответствующими условию патентоспособности «изобретательский уровень» поскольку характеризуют способ получения химического соединения, признанного патентоспособным. Соединения по п.п.1 и 8 формулы оспариваемого патента признаны соответствующими условиям патентоспособности «новизна» и «изобретательский уровень». Соответственно, документы [7], [13], [14], [15], [17], [24], [22], [20] не порочат патентоспособность способов, несмотря на тот факт, что раскрытые в уровне техники документы описывают аналогичные механизмы реакции взаимодействия пролекарственной группы и нуклеозидной группы.

Объекты по п.п.7 и 14 формулы оспариваемого патента признаются соответствующими условию «новизна» и «изобретательский уровень», поскольку соединение по п.п.1 или 8, отвечающее за назначение продукта, отвечает всем условиям патентоспособности.

Корреспонденция от 09.06.2016 содержит ряд доводов, повторяющих доводы, приведенные в возражении, и нарушения по процедуре. Относительно доводов технического характера следует отметить, что они уже проанализированы и отражены в настоящем возражении выше. В отношении процедуры следует отметить, что как таковых нарушений не было. Состав коллегии утвержден, а рассмотрение возражения проходило в строгом соответствии с требованиями, предъявляемыми действующими нормативно-правовыми актами к проведению заседания коллегии.

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

Отказать в удовлетворении возражения, поступившего 14.05.2015 и оставить патент Российской Федерации на изобретение № 2478104 в силе.