

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 3 статьи 1248 части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации, введенной в действие с 1 января 2008 г. Федеральным законом от 18 декабря 2006 г. № 231-ФЗ, в редакции действующей на дату подачи возражения и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020 г. № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020 № 59454, с изменениями, внесенными приказом Минобрнауки России и Минэкономразвития России от 23.11.2022 № 1140/646 (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение ОБЩЕСТВА С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "ПАТЕНТУС", РФ (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 25.07.2023, против выдачи патента Российской Федерации на группу изобретений № 2686840, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2686840 на группу изобретений «Твёрдые лекарственные формы палбоциклиба» выдан по заявке № 2017140998 на имя ПФАЙЗЕР ИНК. (US) (далее – патентообладатель).

По заявке № 2017140998 установлены конвенционные приоритеты от 04.06.2015 согласно заявке US 62/171,177 и от 06.05.2016 согласно заявке US 62/332,973.

Дата подачи заявки № 2017140998 установлена по дате подачи международной заявки PCT/IB 2016/053040 от 24.05.2016.

Патент действует со следующей формулой:

1. Твердая лекарственная форма палбоциклиба в форме таблетки, содержащая от 10 до 35 мас.% палбоциклиба, от 5 до 25 мас.% водорастворимой кислоты, выбранной из группы, состоящей из янтарной кислоты, яблочной кислоты и винной кислоты, и фармацевтически приемлемый носитель.

2. Таблетка по п. 1, где водорастворимая кислота представляет собой янтарную кислоту.

3. Таблетка по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере один разбавитель и где разбавитель составляет от 50 до 75 мас.% твердой лекарственной формы.

4. Таблетка по п. 3, где разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, маннита, сорбита, ксилита, карбоната магния, двухосновного фосфата кальция и трехосновного фосфата кальция.

5. Таблетка по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере один смазывающий агент и где смазывающий агент составляет от 0,5 до 10 мас.% твердой лекарственной формы.

6. Таблетка по п. 5, где смазывающий агент выбран из группы, состоящей из стеарата магния, стеарата кальция, стеарата цинка и стеарилфумарата натрия.

7. Таблетка по п. 1, где фармацевтически приемлемый носитель содержит по меньшей мере один разрыхлитель и где разрыхлитель составляет от 5 до 10 мас.% твердой лекарственной формы.

8. Таблетка по п. 7, где разрыхлитель выбран из группы, состоящей из кросповидона, кроскармеллозы натрия и крахмалгликолята натрия.

9. Таблетка по любому из пп. 1-8, где таблетка имеет пленочную оболочку.

10. Таблетка по любому из пп. 1-8, где таблетка представляет собой двухслойную таблетку.

11. Таблетка по любому из пп. 1-8, где количество палбоциклиба в таблетке составляет 25 мг, 75 мг, 100 мг или 125 мг.

12. Таблетка по п. 11, где количество палбоциклиба в таблетке составляет 125 мг.

13. Твердая лекарственная форма палбоциклиба в форме таблетки, содержащая 20 мас.% палбоциклиба, 10 мас.% янтарной кислоты, от 50 до 63 мас.% микрокристаллической целлюлозы, от 5 до 10 мас.% кросповидона и от 0,5 до 6 мас.% стеарата магния.

14. Таблетка по п. 13, дополнительно содержащая 1 мас.% диоксида кремния.

Против выдачи данного патента в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 указанного выше Кодекса поступило возражение, мотивированное несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для ее осуществления специалистом в данной области техники, а также несоответствием группы изобретений по оспариваемому патенту условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению приложены копии следующих материалов:

- публикация в сети Интернет о запланированном клиническом исследовании NCT02311946 с переводом релевантных частей на русский язык (AM1) (далее – [1]);

- инструкция по медицинскому применению препарата «Ибранса» от февраля 2015 с переводом релевантных частей на русский язык, https://web.archive.org/web/20150301133542/https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/207103s000lbl.pdf впервые выложена в Интернет не позднее 1 марта 2015 (AM2) (далее – [2]);

- патентный документ EA007395, дата публикации 27.10.2006 (AM3) (далее – [3]);

- патентный документ RU 2442574 C2, дата публикации 20.02.2012 (AM4) (далее – [4]);

- патентный документ EA 201491007 A1, дата публикации 29.08.2014 (AM5) (далее – [5]);

- статья Taniguchi, C. et al. «Novel formulations of dipyridamole with microenvironmental pH-modifiers for improved dissolution and bioavailability under hypochlorhydria». International Journal of Pharmaceutics, 2012, 434(1-2), 148–154, doi:10.1016/j.ijpharm.2012.05.040, с переводом релевантных частей на русский язык (AM6) (далее – [6]);

- стендовый доклад Sun W. et al. «Impact of acid-reducing agents (ARAS) on the pharmacokinetics of palbociclib, a weak base with pH-dependent solubility, under differing food intake conditions», European Journal of Cancer, 2015, Т. 3, № 51, С. S59-S60 с переводом релевантных частей на русский язык (AM7) (далее – [7]);

- аннотация Ruiz-Garcia A. et al. «Effect of food on the bioavailability of palbociclib 125 mg capsules in healthy volunteers», Annals of Oncology, 2014, Т. 25, С. iv154, загружено с <http://annonc.oxfordjournals.org/> в Библиотеке университета Лавалья 26.11.2014, с переводом релевантных частей на русский язык (AM8) (далее – [8]);

- статья С. Kim, «Release kinetics of coated, donut-shaped tablets for water soluble drugs», European Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 7(3), 237–242. doi:10.1016/s0928-0987(98)00029-3 с переводом релевантных частей на русский язык (AM9) (далее – [9]);

- Remington: Essentials of Pharmaceutics. Pharmaceutical Press, 2013, Almoazen H. Felton, p.66-72 с переводом релевантных частей (AM10) (далее – [10]);

- патентный документ WO 2014/128588, дата публикации 28.08.2014 с переводом релевантных частей (AM11) (далее – [11]);

- патентный документ CN 104042588 А, дата публикации 17.09.2014 (AM12) (далее – [12]).

Суть доводов возражения в отношении несоответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 1 и 13 с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом в данной области техники, сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, технический результат как таковой в описании к оспариваемому патенту не указан, однако проанализировав описание в целом, с учетом решаемой задачи и сведений, раскрытых в реферате, а также с учетом имеющихся примеров можно предположить, что техническим результатом может быть одно из следующих явлений/свойств:

- 1) стабильность при хранении (результат T1),
- 2) лучший профиль растворения (результат T2),
- 3) изменение фармакокинетики при приеме пищи по сравнению с композицией без водорастворимой кислоты (результат T3),
- 4) улучшение биодоступности при совместном приеме со средствами, понижающими кислотность (результат T4).

По мнению лица, подавшего возражение, к достижению результата T1 относится, в частности, исследования по примерам 9, 14, 15.

При этом отмечено, что в примере 9 не указана массовая доля палбоциклиба и водорастворимой кислоты в испытываемых композициях.

Лицо, подавшее возражение, также обращает внимание на то, что исследование по примеру 9 не является сравнительным, т. к. в нем не определяли стабильность композиции, не содержащей водорастворимой кислоты.

В отношении результатов исследований по примерам 14 и 15 в возражении отмечено, что из имеющихся примеров следует, что на стабильность влияют и другие факторы, также не нашедшие отражения в формуле изобретения, в частности, в пункте 1.

По мнению лица, подавшего возражение, к результату T2 имеют отношение исследования по примерам 8 и 10 описания.

При этом отмечено, что в примере 8 не указано количественное содержание водорастворимой кислоты, поэтому нельзя утверждать, что композиция по примеру 8 вообще имеет какое-либо отношение к техническому решению по независимому пункту 1 формулы.

В отношении сведений, раскрытых в примере 10 отмечено, что на фигуре 3, видно, что все кривые растворения композиций, содержащих янтарную кислоту, лежат выше кривой растворения капсул без водорастворимой кислоты. Это, по мнению лица, подавшего возражение, может свидетельствовать о том, что в условиях нейтрального рН добавление кислоты позволяет увеличить скорость растворения и растворимость палбоциклиба.

Вместе с тем, по мнению лица, подавшего возражение, из фигуры 3 следует, что на кривые растворения влияет и технология изготовления таблеток.

В поддержку данного мнения лицо, подавшее возражение, ссылается на сведения, раскрытые в источнике информации [10] (АМ10), из которого, в частности, известно, что на растворение влияет множество факторов, включая размер частиц активного и некоторых вспомогательных ингредиентов, вид и количественное содержание вспомогательных ингредиентов, которые не упоминаются в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента.

Также данные примера 10, по мнению лица, подавшего возражение, не подтверждают, что на улучшение растворения влияет выбор конкретного содержания водорастворимой кислоты из диапазона от 5 до 25 мас. %.

По мнению лица, подавшего возражение, к результату Т3 имеет отношение исследование по примеру 11 описания.

При этом отмечено, что пример 11 относится к ранее известной композиции без водорастворимой кислоты (см. источник информации [2] (АМ2)) и не имеет отношения к композиции по независимому пункту 1 формулы, которая содержит не менее 5 % водорастворимой кислоты.

По мнению лица, подавшего возражение, к результату Т4 имеют отношение исследования по примерам 12 и 13 описания.

При этом отмечено, что в примере 12 установлено, что антацид рабепразол отрицательно влияет на главные фармакокинетические параметры известной композиции палбоциклиба (не содержащей

водорастворимой кислоты). Однако согласно примеру 13, с привлечением сведений из таблицы 14, рабепразол, по мнению лица, подавшего возражение, как минимум, не сильно ухудшал главные фармакокинетические параметры композиций, содержащих водорастворимую кислоту по примерам 1, 4 и 7.

Вместе с тем, в возражении отмечено, что данные примера 13 не позволяют судить о том, как именно в количественном отношении содержание водорастворимой кислоты влияет на ее способность нивелировать эффект рабепразола и улучшать биодоступность.

В отношении изобретения по независимому пункту 13, в возражении отмечено, что хотя он составлен по форме как независимый, на самом деле с равным успехом может рассматриваться и в качестве зависимого, т. к. его признаки соотносятся с признаками, охарактеризованными в независимом пункте 1 формулы, как частное и общее.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что сведения, имеющиеся в описании к оспариваемому патенту, не подтверждают влияние определенного количественного содержания водорастворимой кислоты на достижение технических результатов, в частности результата Т2.

Суть доводов возражения в отношении несоответствия изобретений по независимым пунктам 1 и 13 формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень», сводится к следующему.

По мнению лица, подавшего возражение, в качестве наиболее близкого аналога может быть выбрана публикация в сети Интернет о запланированном клиническом исследовании NCT02311946 [1] (AM1).

Лицо, подавшее возражение, отмечает, что публикация [1] (AM1), раскрывает введение пациентам таблетки, содержащей палбоциклиб и янтарную или винную кислоту, которые, как известно специалистам, являются водорастворимыми.

При этом в возражении указано, что отличие композиции по оспариваемому патенту от известной из публикации [1] (AM1), состоит только в том, что для известной композиции не указана массовая доля

палбоциклиба (хотя и указана его доза) и водорастворимой кислоты в таблетке.

Кроме того, в возражении отмечено, что из водорастворимых кислот в публикации [1] (АМ1) раскрыты янтарная кислота и комбинация янтарной и винной кислоты.

Между тем в возражении отмечено, что поскольку технические результаты (выявленные лицом, подавшим возражение) композицией по оспариваемому патенту за счет отличительных признаков не достигаются (см. выше доводы возражения), то в отношении отличительных признаков, характеризующих количественное содержание палбоциклиба и водорастворимой кислоты достаточно привести источник, из которого эти признаки известны сами по себе, вне связи с каким-либо техническим результатом.

При этом в возражении раскрывается, что из инструкции [2] (АМ2), известно содержание палбоциклиба в таблетке, которое попадает в диапазон, раскрытый в независимом пункте 1 формулы оспариваемого патента.

Количественное содержание палбоциклиба также известно из патентного документа [3] (АМ3) (с. 21) и из патентного документа [11] (АМ11) (с. 26, строка 5; см. патент-аналог RU2619944 – не приложен к материалам возражения).

Отличительный признак, характеризующий количественное содержание водорастворимой кислоты известен из патентного документа [4] (АМ4) (с.7 описания, строки 12-27; см. также US2009214645A1 – не приложен к материалам возражения), а также из патентного документа [5] (АМ5) (с. 5-6, с. 8, пример 1).

Из статьи [6] (АМ6) известно о применении кислот (включая янтарную кислоту) для улучшения скорости растворения и биодоступности активных ингредиентов, причем в одном из описанных вариантов, содержание янтарной кислоты в исследованной таблетке составляло от 15 до 60 масс.%.

Кроме того, из стендового доклада [7] (АМ7) было известно о зависимости растворимости палбоциклиба от рН. Аналогичные сведения о

влиянии рН на фармакокинетику палбоциклиба раскрыты в инструкции [2] (АМ2).

Из инструкции [2] (АМ2) и аннотации [8] (АМ8) известно и о влиянии приема пищи на растворимость палбоциклиба.

При этом в возражении отмечено, что если допустить, что результат Т2 достигается, а количество кислоты и/или палбоциклиба имеет значение для его достижения, и в этом случае техническое решение по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента не соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень», поскольку является рутинным подбором оптимальных или рабочих значений содержания кислоты при известном положительном влиянии кислоты на растворимость палбоциклиба.

В возражении указано, что аналогичный вывод можно сделать и в отношении изобретения по независимому пункту 13 формулы оспариваемого патента.

При этом содержание палбоциклиба по пункту 13 формулы попадает в диапазон от 5 до 70 % , известный из патентного документа [3] (АМ3), и в диапазон от 10 до 35 % из патентного документа [11] (АМ11).

Содержание янтарной кислоты 10 % входит в диапазон от 15 до 60 %, раскрытый в техническом решении, известном из патентного документа [4] (АМ4).

Содержание кросповидона от 5 до 10 мас.%, стеарата магния от 0,5 до 6 мас. %, содержание микрокристаллической целлюлозы от 50 до 63 мас.% входят в соответствующие диапазоны, раскрытые в техническом решении, известном из патентного документа [11] (АМ11).

Патентный документ [12] (АМ12) представлен в возражении в отношении известности признака, охарактеризованного в зависимом пункте 10 формулы оспариваемого патента.

Патентообладатель, уведомленный в установленном порядке о поступлении и содержании возражения, отзыв на указанное возражение не представлял и участия в рассмотрении спора не принимал.

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

С учетом даты подачи международной заявки (24.05.2016), правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту включает Гражданский Кодекс Российской Федерации в редакции, действовавшей на дату подачи заявки, по которой выдан оспариваемый патент (далее – Кодекс), Административный регламент исполнения Федеральной службой по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам государственной функции по организации приема заявок на изобретение и их рассмотрения, экспертизы и выдачи в установленном порядке патентов Российской Федерации на изобретение, утвержденный приказом Министерства образования и науки Российской Федерации от 29.10.2008 №327, зарегистрированный в Министерстве юстиции Российской Федерации 20.02.2009 №13413 (далее – Регламент ИЗ), в части не противоречащей упомянутому Кодексу.

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

Согласно пункту 2 статьи 1354 Кодекса охрана интеллектуальных прав на изобретение или полезную модель предоставляется на основании патента в объеме, определяемом содержащейся в патенте формулой изобретения или соответственно полезной модели. Для толкования формулы изобретения и формулы полезной модели могут использоваться описание и чертежи.

Согласно подпункту 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса (пункт 10.2. Регламента ИЗ) заявка на выдачу патента на изобретение должна содержать, в частности:

- описание изобретения, раскрывающее его сущность с полнотой, достаточной для осуществления изобретения специалистом в данной области техники;
- формулу изобретения, ясно выражающую его сущность и полностью основанную на его описании;

- чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения.

Согласно пункту 10.2. Регламента ИЗ, заявка должна содержать:

заявление о выдаче патента на изобретение с указанием автора изобретения и лица, на имя которого испрашивается патент (заявителя), а также их места жительства или места нахождения;

описание изобретения, раскрывающее его с полнотой, достаточной для осуществления;

формулу изобретения, выражающую его сущность и полностью основанную на его описании;

чертежи и иные материалы, если они необходимы для понимания сущности изобретения;

реферат.

Согласно пункту 10.7.4.3.(1.1) Регламента ИЗ, сущность изобретения как технического решения выражается в совокупности существенных признаков, достаточной для достижения обеспечиваемого изобретением технического результата. Признаки относятся к существенным, если они влияют на возможность получения технического результата, т.е. находятся в причинно-следственной связи с указанным результатом.

Технический результат представляет собой характеристику технического эффекта, явления, свойства и т.п., объективно проявляющихся при осуществлении способа или при изготовлении либо использовании продукта, в том числе при использовании продукта, полученного непосредственно способом, воплощающим изобретение.

Согласно пункту 10.7.4.3.(4) Регламента ИЗ для характеристики композиций используются, в частности, следующие признаки:

- качественный состав (ингредиенты);
- количественный состав (содержание ингредиентов);
- структура композиции;
- структура ингредиентов.

Согласно пункту 10.7.4.5 Регламента ИЗ в описании показывается, как может быть осуществлено изобретение с реализацией указанного заявителем назначения, предпочтительно, путем приведения примеров, и со ссылками на чертежи или иные графические материалы, если они имеются.

Для изобретения, характеризующегося использованием неизвестного из уровня техники средства (устройства, вещества, штамма микроорганизма и т.д.), приводятся сведения, достаточные для получения этого средства.

Также в описании приводятся сведения, подтверждающие возможность получения при осуществлении изобретения того технического результата, который указан в разделе описания "Раскрытие изобретения". В качестве таких сведений приводятся объективные данные, например, полученные в результате проведения эксперимента, испытаний или оценок, принятых в той области техники, к которой относится заявленное изобретение или теоретические обоснования, основанные на научных знаниях.

Если несколько признаков изобретения выражены в виде альтернативы, показывается возможность получения технического результата при различных сочетаниях характеристик таких признаков.

Согласно пункту 10.7.4.5.(2) Регламента ИЗ если изобретение относится к композиции (смеси, раствору, сплаву, стеклу и т.п.), приводятся примеры, в которых указываются ингредиенты, входящие в состав композиции, их характеристика и количественное содержание. Описывается способ получения композиции, а если она содержит в качестве ингредиента новое вещество, описывается способ его получения.

Согласно пункту 10.8.(2) Регламента ИЗ формула изобретения должна быть полностью основана на описании, т.е. характеризуемое ею изобретение должно быть раскрыто в описании, а определяемый формулой изобретения объем правовой охраны должен быть подтвержден описанием.

Согласно пункту 10.8.(3) Регламента ИЗ формула изобретения должна выражать сущность изобретения, т.е. содержать совокупность его существенных признаков, достаточную для достижения указанного заявителем технического результата.

Согласно пункту 24.5.3.(1) Регламента ИЗ в соответствии с пунктом 2 статьи 1350 Кодекса изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

Изобретение явным образом следует из уровня техники, если оно может быть признано созданным путем объединения, изменения или совместного использования сведений, содержащихся в уровне техники, и/или общих знаний специалиста.

Согласно пункту 24.5.3.(2) Регламента ИЗ проверка изобретательского уровня может быть выполнена по следующей схеме:

определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 10.7.4.2 настоящего Регламента;

выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков); при наличии признаков, характеризующих иное решение, не считающееся изобретением, эти признаки не принимаются во внимание как не относящиеся к заявленному изобретению;

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

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

Изобретение признается не следующим для специалиста явным образом из уровня техники, если в ходе указанной выше проверки 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.

Согласно пункту 24.5.3.(3) Регламента ИЗ не признаются соответствующими условию изобретательского уровня изобретения, основанные, в частности, на выборе оптимальных или рабочих значений

параметров, если подтверждена известность влияния этих параметров на технический результат, а выбор может быть осуществлен обычным методом проб и ошибок или применением обычных технологических методов или методов конструирования.

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

Независимые пункты 1 и 13 формулы оспариваемого патента раскрывают твердую лекарственную форму палбоциклиба в форме таблетки, характеризующейся наличием водорастворимой кислоты, выбранной из группы, состоящей из янтарной кислоты, яблочной кислоты и винной кислоты (независимый пункт 1), в частности, янтарной кислоты (независимый пункт 13).

В отношении соответствия описания к оспариваемому патенту требованию раскрытия сущности изобретений по независимым пунктам 1 и 13 с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом, необходимо отметить следующее.

Доводы лица, подавшего возражение, основаны на том, что в описании к оспариваемому патенту отсутствуют достаточные сведения, свидетельствующие о достижении технических результатов.

Однако прежде чем перейти к определению технического результата, который, как таковой, в описании не указан, на достижение которого направлена группа изобретений по оспариваемому патенту, целесообразно отметить следующее.

Как раскрыто в описании к оспариваемому патенту (с.3), лекарственное средство в форме капсульной лекарственной формы с немедленным высвобождением, содержащее палбоциклиб в форме свободного основания, для перорального введения допущено к продаже под торговым названием IBRANCE® (см. также источник [2]).

Растворимость свободного основания палбоциклиба зависит от pH (с.1 описания). При низком pH (2,1-4,5) палбоциклиб растворим в воде, в то

время, как при росте рН выше 4,5, растворимость значительно снижается. При рН 7,9 палбоциклиб малорастворим в воде (9 мкг/мл). Одновременный прием агентов, повышающих рН в желудке, может снижать растворимость и всасывание композиций палбоциклиба в форме свободного основания.

Таким образом, очевидна задача, на решение которой направлена предложенная группа изобретений. Вместе с тем необходимо отметить, что согласно описанию к оспариваемому патенту, изобретения не направлены на улучшение каких-либо показателей таблетки, содержащей палбоциклиб, а направлены на получение улучшенных лекарственных форм с надлежащими профилями растворимости и фармакокинетики, демонстрирующих при этом хорошую стабильность при хранении.

Как отмечено в описании к оспариваемому патенту (с.4) авторы изобретений неожиданно обнаружили, что полученные твердые лекарственные формы демонстрируют отличную стабильность при хранении и обеспечивают доставку палбоциклиба, почти независимую от рН, без существенного влияния приема пищи или нежелательных взаимодействий с ингибиторами протонного насоса (ИПП).

Таким образом, техническими результатами, на достижение которых направлены изобретения по оспариваемому патенту, являются надлежащий профиль растворения и обусловленная данным фактором надлежащая фармакокинетика, с сохранением стабильности при хранении.

Пример 8 в описании к оспариваемому патенту, раскрывает исследования растворения при рН 5,5. Исследованные таблетки содержат палбоциклиб в форме свободного основания, водорастворимую кислоту и фармацевтически приемлемые носители.

С применением метода сухого гранулирования (СГ), описанного в примере 1, были изготовлены таблетки со следующими кислотами: яблочная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, винная кислота, *n*-толуолсульфоновая кислота, бензойная кислота и бензолсульфоновая кислота.

Прямым прессованием (ПП) (без сухого гранулирования) были изготовлены тестовые таблетки с яблочной кислотой и лимонной кислотой.

Результаты теста растворения для таблеток, содержащих янтарную кислоту, малеиновую кислоту, яблочную кислоту, фумаровую кислоту и винную кислоту, показаны на фиг. 1.

Таблетки, содержащие янтарную кислоту, яблочную кислоту и винную кислоту, продемонстрировали лучшее растворение, при этом за 30 минут происходило растворение более 50% лекарственного средства, как показано на фиг. 2.

Образцом сравнения послужила таблетка, не содержащая водорастворимой кислоты.

При этом все полученные таблетки, вне зависимости от метода их изготовления, показали лучшее растворение в указанных условиях рН, чем образец сравнения.

Необходимо отметить, что описание и, в частности, примеры и чертежи, приводятся для трактования формулы изобретения, следовательно, довод возражения о том, охватывает ли пример 8 изобретение по независимому пункту 1 формулы некорректен (см. пункт 2 статьи 1354 Кодекса).

Примеры не входящие в объём изобретения раскрывают исследование образцов палбоциклиба, имеющегося в продаже, что четко указано в описании к оспариваемому патенту.

В примере 10, который также упоминается в возражении, раскрыто исследование растворения с приближением раствора к состоянию насыщения.

А именно, указано что получали данные о растворении таблеток, изготовленных в примере 1 (свободное основание (FB) + янтарная, таблетка), примере 2 (FB + янтарная, двухслойная таблетка), примере 4 (FB + янтарная, FBG-таблетка), примере 6 (SDD, таблетка) и примере 7 (SDD + янтарная, таблетка).

Профили растворения показаны на фиг. 3. Образцом сравнения послужила таблетка, не содержащая водорастворимой кислоты.

Как следует из фигуры 3, все полученные таблетки, вне зависимости от метода их изготовления, показали лучшее растворение к указанным условиям pH, чем образец сравнения.

Что касается достижения технического результата, заключающегося в получении таблетки, характеризующейся стабильностью, то необходимо отметить следующее.

Нельзя согласиться с доводом возражения о том, что в данном вопросе необходимо представление сравнительных данных по стабильности палбоциклиба в форме свободного основания и в композиции с водорастворимой кислотой, в отличие от тестов на исследование растворимости, которые проводились в специфических условиях, с учетом особенностей растворения палбоциклиба в разных условиях (см. выше).

Исследование стабильности и трактовка таких стандартных результатов понятны для специалиста в области фармацевтики. Вместе с тем стабильность палбоциклиба известна, в частности, для имеющегося в продаже препарата в виде лекарственного средства Ибранса (см. также источник [2]).

При этом, как отмечено и в возражении, согласно описанию к оспариваемому патенту (с.9) для предложенных твердых лекарственных форм ключевым продуктом деградации, мониторинг которого проводят для оценки стабильности при хранении, является кислый аддукт пиперазинильной группировки палбоциклиба и водорастворимой кислоты.

Химическую стабильность композиций палбоциклиба с водорастворимой кислотой исследовали в тестах по примеру 9 описания.

При этом выявлено, что таблетки, содержащие яблочную кислоту, янтарную кислоту, бензойную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, винную кислоту и бензолсульфоновую кислоту, имели приемлемое общее содержание примесей после хранения при 70°C / RH 75% в течение 8 дней, в отличие от fumarовой, лимонной и maleиновой кислот.

На основании лучших результатов в совокупности экспериментов растворения и стабильности для дальнейшей разработки были выбраны

композиции, содержащие янтарную кислоту, яблочную кислоту и винную кислоту.

Далее проводили тесты по исследованию фармакокинетики.

Что касается примера 14, на который ссылается лицо, подавшее возражение, то следует отметить, что данные исследования проводили в ускоренном тесте на стабильность, т.е. в стрессовых условиях, однако длительная стабильность не относится к техническому результату, на достижение которого направлены изобретения по оспариваемому патенту.

В примере 14 таблетки по примеру 1 (сухой гранулят + янтарная кислота) продемонстрировали отличную долгосрочную стабильность. При этом исследования таблеток по примеру 4 (гранулят, полученный в псевдооживленном слое + янтарная кислота) показали, что концентрация продукта деградации была неприемлемой для долгосрочной стабильности. Однако данные исследования в стрессовых условиях не стали препятствием для проведения исследований композиций с янтарной кислотой в виде готовой продукции

Что касается доводов о влиянии производственного процесса на стабильность композиций в виде твердых лекарственных форм по оспариваемому патенту необходимо отметить, что специалисту в данной области техники известно, что процесс может оказывать такое влияние (см., например, представленный с возражением справочник [10] (AM10), однако данное влияние варьируется в каждом конкретном случае.

В возражении не представлены источники информации предшествующего уровня техники, в которых раскрыто, как производственный подход будет влиять на стабильность композиций палбоциклиба, и просто нет оснований считать, что в данном случае производственный процесс ответственен за наблюдаемые различия в стабильности.

Кроме того, следует отметить, что в возражении критике подвергается технологический процесс, единственный, который отмечен в исследовании

[1] (AM1) (см. когорта 5) (данная ссылка будет проанализирована ниже), что делает противоречивыми доводы возражения.

Вместе с тем, как отмечено выше, результаты исследований, проведенные в примере 14 не препятствовали дальнейшим исследованиям на стабильность при длительном хранении таблеток, полученных в примерах 1 и 4 в виде готовых лекарственных форм, упакованных в термозапечатанный флакон с влагопоглотителем (композиция по примеру 1) и в термозапечатанный HDPE-флакон с влагопоглотителем (композиция по примеру 4) результаты которых, продемонстрировали приемлемые производственные характеристики для изготовления твердых лекарственных форм в коммерческих целях.

Фармакокинетика в условиях поставленной задачи подробно изучена в примерах 12 и 13 описания к оспариваемому патенту. Результаты исследований подтвердили, что антацид рабепразол отрицательно влияет на главные фармакокинетические параметры известной композиции (не содержащей водорастворимой кислоты). При этом согласно таблице 14, рабепразол, как минимум, не сильно ухудшал главные фармакокинетические параметры композиций, содержащих водорастворимую кислоту по примерам 1, 4 и 7.

Сравнение результатов испытаний композиции без водорастворимой кислоты с результатами для других групп показывает, что ее главные фармакокинетические параметры были заметно хуже, чем в группах, где тестировали композиции, содержащие водорастворимую кислоту.

Таким образом, следует констатировать, что технические результаты, на которые направлена группа изобретений по оспариваемому патенту достигаются.

Таким образом, изобретения по независимым пунктам 1 и 13 формулы оспариваемого патента раскрыты в описании в достаточной степени для их осуществления специалистом в данной области техники (подпункт 2 пункта 2 статьи 1375 Кодекса).

Анализ доводов возражения, касающихся оценки соответствия изобретений по независимым пунктам 1 и 13 условию патентоспособности «изобретательский уровень» показал следующее.

Публикация [1] (AM1) относится к отбору добровольцев для проведения запланированного пилотного исследования компании Pfizer по изучению влияния одновременного приема антацидов на биодоступность шести экспериментальных препаратов палбоциклиба.

При этом публикация [1] (AM1) не раскрывает какое-либо техническое решение, представляющее собой композицию твердой таблетки палбоциклиба. В публикации, упомянутые шесть экспериментальных препаратов, как таковые не раскрыты, лишь указано, что препараты будут содержать палбоциклиб в стандартной, известной из, например, инструкции [2] (AM2) дозировке (125 мг) и дополнительно содержать, в частности, янтарную кислоту.

Соответственно, сведений о том, являются ли предполагаемые препараты средством того же назначения, эффективным или полезным в применении у пациентов использующих в лечении ингибитор протонного насоса, такой как рабепразол, на момент публикации быть не могло, поскольку публикация [1] (AM1) по сути является анонсом будущих исследований.

Таким образом, поскольку публикация [1] (AM1) не раскрывает техническое решение, то, следовательно, публикация [1] (AM1) не может быть учтена в качестве наиболее близкого аналога к группе изобретений по оспариваемому патенту.

Таким образом, из числа представленных в возражении источников информации, наиболее близким аналогом к изобретениям по независимым пунктам 1 и 13 является техническое решение, раскрытое в инструкции [2] (AM2).

Из инструкции [2] (AM2) известна лекарственная форма, содержащая палбоциклиб, в дозировках 75 мг, 100 мг и в дозировке 125 мг (как в примерах по оспариваемому патенту), что входит в диапазон содержания

палбоциклиба, указанный в независимых пунктах 1 и 13 формулы по оспариваемому патенту.

Капсулы, известные из инструкции [2] (АМ2), содержат палбоциклиб в форме свободного основания и вспомогательные вещества.

Признаками, отличающими изобретение по независимому пункту 1 формулы оспариваемого патента от из известного технического решения, является наличие в предложенных таблетках водорастворимой кислоты, такой как янтарная, яблочная и винная кислоты в количестве от 5 до 25 мас. %.

В соответствии с доводами возражения, далее акцент будет сделан на наличие в композиции янтарной кислоты, поскольку как отмечено выше, доводы возражения не содержат позиции в отношении признаков, характеризующих наличие в композиции яблочной и винной кислот.

В патентном документе [3] (АМ3) раскрывается группа соединений (в которую входит палбоциклиб), пригодных для лечения расстройства или состояния, вызванного аномальной клеточной пролиферацией, в том числе рака молочной железы.

В описании представлен один пример композиции, которая не содержит водорастворимую кислоту. Между тем в описании содержится информация общего характера, согласно которой композиции могут содержать от около 5 до около 70 % или больше активного ингредиента.

В патентном документе [11] (АМ11) раскрываются в том числе, твердые лекарственные формы, содержащие полиморфную форму палбоциклиба в виде свободного основания. При этом в описании к патентному документу [11] (АМ11) (с.26) раскрывается информация о том, что активный ингредиент в композиции может содержаться в количестве от 1 до 80 мас. %, чаще от 5 до 60 мас. %.

Соответственно включение водорастворимых кислот в состав твердых форм, содержащих полиморф в патентном документе [11] (АМ11) не раскрывается.

Патентные документы [3] и [11], как и техническое решение, согласно инструкции [2], содержат сведения, направленные на решение иной технической задачи.

Стоит обратить внимание на патентный документ [4] (АМ4), раскрывающий фармацевтические композиции, содержащие рН зависимое лекарственное средство, модификатор рН и замедляющий агент. Известное решение, а именно фармацевтические композиции характеризуются снижением вариабельности и повышением биодоступности в организме одного пациента или в организмах различных пациентов.

Так, в описании к патентному документу [4] (АМ4) отмечено, что модификатор рН выбирают предпочтительно из группы, включающей лимонную кислоту, фумаровую кислоту, янтарную кислоту, адипиновую кислоту и малеиновую кислоту. Предпочтительно применяют фумаровую кислоту.

Кроме того, в патентном документе [4] (АМ4) содержится информация общего характера о том, что содержание модификатора рН в композиции, включающей также замедляющий агент, составляет от приблизительно 1 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчёте на массу композиции, например от приблизительно 10 мас.% до приблизительно 40 мас.% в расчёте на массу композиции. Соотношение модификатора рН к лекарственному соединению в составе композиции по изобретению составляет от приблизительно 0,2:1 до приблизительно 2:1, например 1:1.

Однако необходимо обратить внимание, что, как изложено выше, в настоящем заключении, для композиций по оспариваемому патенту были отвергнуты указанные в первом ряду и в качестве предпочтительного варианта лимонная и фумаровая кислоты, поскольку с данными кислотами не удалось достичь приемлемого уровня растворимости и стабильности. Данные кислоты в оспариваемом патенте не были допущены для следующего уровня исследований, а именно исследований фармакокинетики.

Таким образом, следует отметить, что без дополнительного экспериментирования и изобретательского шага, сведения, раскрытые в

патентном документе [4] не могут быть использованы специалистом в данной области техники для получения композиций в виде твердых лекарственных форм без замедляющего агента (полимер, применение полимеров в таблетках см. в статье [9] (AM9)) с предсказуемым достижением указанных выше технических результатов.

В патентном документе [5] (AM5) содержится информация о активном фармацевтическом веществе, не являющимся палбоциклибом, но имеющим ограниченную растворимость при низких значениях pH.

Известное твердое лекарственное средство состоит из двух фаз, внутренней твердой дисперсии активного вещества и внешней, содержащей дополнительные вспомогательные вещества, при этом и внешняя и внутренняя фазы могут включать подкисляющие вещества.

Подходящие подкисляющие вещества включают в себя, такие вещества, как лимонная кислота, янтарная кислота, малеиновая кислота, винная кислота, яблочная кислота и адипиновая кислота.

В примере 1 на с.8 внешняя фаза включает янтарную кислоту.

Однако следует отметить, что кроме того, что патентный документ [5] (AM5) не относится к исследованиям палбоциклиба в различных условиях pH, но и влияние кислоты на результат не раскрыт каким-либо образом в описании [5](AM5). Составы, раскрытые в патентном документе [5] (AM5) имеют иную структуру и включают активный ингредиент иной химической природы.

Сведения, раскрытые в патентном документе [5] (AM5) не содержат достаточной технической информации о влиянии именно янтарной кислоты на растворимость активного компонента, тем более палбоциклиба, и не могут мотивировать специалиста в данной области техники для создания композиции палбоциклиба, как предложено в оспариваемом патенте.

Аналогичным образом, сведения раскрытые в статье [6] (AM6) не относятся к палбоциклибу, который проявляет свою специфичность в определенных средах и физиологически обусловленных условиях.

Активное вещество, а именно новые формы дипиридамона исследовались в статье [6] (АМ6) для повышения растворимости в условиях гипохлоргидрии. Использовались кислоты, как и в патентном документе [5]. Однако предпочтительной кислотой выбрана п-толуолсульфоновая кислота, которая не была отобрана из ряда кислот в оспариваемом патенте (см. анализ выше).

Таким образом, предпочтительные варианты кислот в составах зависят от химической природы активного ингредиента и экстраполировать данные без дополнительных исследований и экспериментирования на палбоциклиб с достижением указанных выше технических результатов не представляется возможным.

Стендовый доклад [7] (АМ7) раскрывает влияние антацидов на фармакинетику палбоциклиба в виде препарата Ибранса, в условиях приема пищи и изменения секреции желудочного сока.

Следует отметить, что именно известность зависимости растворимости и соответственно всасывания палбоциклиба в ЖКТ от рН среды подтолкнуло авторов к созданию изобретений по оспариваемому патенту, что отражено в описании к оспариваемому патенту. Данная информация, при рассмотрении настоящего спора является информационно избыточной, поскольку аналогичные сведения о влиянии рН на фармакокинетику палбоциклиба раскрыты в инструкции [2] (АМ2).

Информация, раскрытая в аннотации [8] (АМ8) также касается исследований экспозиции палбоциклиба в зависимости от приема пищи.

Причем следует отметить, что выводы, сделанные в данной аннотации, говорят о том, что влияние пищи при одновременном приеме палбоциклиба и пищи было незначительным. Вместе с тем, данное обстоятельство не является задачей, на решение которой направлены изобретения по оспариваемому патенту.

В соответствии с изложенным, необходимо отметить, что в возражении не представлено сведений об очевидности для специалиста в данной области техники достижения указанных технических результатов.

Кроме того, необходимо отметить, что подбор параметров осуществляется согласно известным закономерностям. Однако как видно из приведенного выше анализа, уровень техники, касается либо палбоциклиба и его особенностей, проявляющихся различных рН средах, либо кислот и их взаимодействию с иными активными ингредиентами без указания на влияние кислот на такие технические результаты, как поставлены в оспариваемом патенте, что не позволяет осуществить такой подбор (пункт 24.5.3.(3) Регламент ИЗ).

Аналогичный вывод можно сделать и в отношении изобретения по независимому пункту 13 формулы оспариваемого патента, поскольку его содержание является частным случаем по отношению к совокупности признаков независимого пункта 1 формулы оспариваемого патента.

Таким образом, не выявлено препятствий для признания оспариваемой группы изобретений соответствующей условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 4 статьи 1375 Кодекса).

Источник информации [12] (AM12) приведен в отношении признаков, охарактеризованных в зависимом пункте 10 формулы оспариваемого патента, однако в соответствии с положениями пункта 24.5.3.(8) Регламента ИЗ, пункт 10 формулы не анализировался.

Следует констатировать, что в возражении не приведены доводы, позволяющие признать оспариваемую группу изобретений (независимые пункты 1 и 13 формулы) несоответствующей требованию раскрытия сущности изобретения с полнотой, достаточной для их осуществления специалистом в данной области техники, а также несоответствующей условию патентоспособности «изобретательский уровень».

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

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 25.07.2023, патент Российской Федерации на изобретение № 2686840 оставить в силе.