

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
по результатам рассмотрения возражения заявления

Коллегия в порядке, установленном пунктом 2 статьи 1248, пунктом 5 статьи 1363, пунктом 2 статьи 1398 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 (далее – Кодекс), и Правилами рассмотрения и разрешения федеральным органом исполнительной власти по интеллектуальной собственности (далее - Роспатент) споров в административном порядке, утвержденными приказом Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и Министерства экономического развития Российской Федерации от 30.04.2020, № 644/261, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 25.08.2020, регистрационный № 59454, дата вступления в силу 06.09.2020, в редакции, действующей на дату подачи возражения (далее – Правила ППС), рассмотрела возражение Акционерного общества «БИОКАД» (далее – лицо, подавшее возражение), поступившее 16.10.2024 против выдачи патента Российской Федерации № 2426554, при этом установлено следующее.

Патент Российской Федерации № 2426554 (далее – оспариваемый патент) на группу изобретений «КОМПОЗИЦИИ АНТИТЕЛ» выдан по заявке № 2007118648, которая представляет собой перевод на национальную фазу международной заявки PCT/US2005/037471 с датой подачи 19.10.2005 и приоритетом, установленным на основании заявки США № US 60/620,413 от 20.10.2004, на имя компании ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US).

Патент № 2426554 выдан с формулой на следующую группу изобретений:

1. Стабильная фармацевтическая композиция, содержащая пертузумаб в гистидин-ацетатном буфере, pH от 5,5 до 6,5.

2. Композиция по п.1, в которой значение pH составляет от 5,8 до 6,2.
3. Композиция по п.1, в которой концентрация гистидин-ацетатного буфера составляет приблизительно от 1 мМ до приблизительно 200 мМ.
4. Композиция по п.3, в которой концентрация гистидин-ацетатного буфера составляет приблизительно от 10 мМ до приблизительно 40 мМ.
5. Композиция по п.1, в которой концентрация антитела составляет приблизительно от 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
6. Композиция по п.5, в которой концентрация моноклонального антитела составляет приблизительно от 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл.
7. Композиция по п.5, в которой концентрация моноклонального антитела составляет приблизительно от 80 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.
8. Композиция по п.1, дополнительно содержащая сахарид.
9. Композиция по п.8, в которой сахарид представляет собой дисахарид.
10. Композиция по п.8, в которой сахарид представляет собой трегалозу.
11. Композиция по п.8, в которой сахарид представляет собой сахарозу.
12. Композиция по п.8, в которой концентрация сахарида составляет приблизительно от 10 мМ до приблизительно 1 М.
13. Композиция по п.12, в которой концентрация сахарида составляет приблизительно от 60 мМ до приблизительно 250 мМ.
14. Композиция по п.1, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.
15. Композиция по п.14, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат.
16. Композиция по п.15, в которой поверхностно-активное вещество представляет собой полисорбат-20.
17. Композиция по п.14, в которой концентрация поверхностно-активного вещества составляет приблизительно от 0,0001% до приблизительно 1,0%.

18. Композиция по п.17, в которой концентрация поверхностно-активного вещества составляет приблизительно от 0,01% до приблизительно 0,1%.

19. Композиция по п.1, в которой пертузумаб является полноразмерным.

20. Композиция по п.19, в которой пертузумаб представляет собой фрагмент, содержащий антигенсвязывающий участок.

21. Композиция по п.22, в которой фрагмент пертузумаба представляет собой Fab-фрагмент или F(ab')2-фрагмент.

22. Композиция по п.1, которая является стерильной.

23. Композиция по п.1, которая является стабильной при хранении приблизительно 40°C в течение по меньшей мере 4 недель.

24. Композиция по п.1, которая является стабильной при хранении приблизительно при 5°C или приблизительно при 15°C в течение по меньшей мере 3 месяцев.

25. Композиция по п.1, которая является стабильной при хранении приблизительно при -20°C в течение по меньшей мере 3 месяцев.

26. Композиция по п.1, которая является стабильной при замораживании и размораживании.

27. Композиция по п.1, которая является водной.

28. Композиция по п.1, которая является замороженной.

29. Композиция по п.1, которая не является лиофилизированной и которую ранее не подвергали лиофилизации.

30. Композиция по п.29, которая является водной и которую вводят субъекту.

31. Композиция по п.30, которая предназначена для внутривенного (в/в), подкожного (п/к) или внутримышечного (в/м) введения.

32. Композиция по п.31, которая предназначена для в/в введения и в которой концентрация антитела составляет приблизительно от 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл.

33. Композиция по п.31, которая предназначена для п/к введения и в которой концентрация антитела составляет приблизительно от 80 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл.

34. Композиция по п.1, содержащаяся во флаконе с пробкой, поддающейся прокалыванию шприцем.

35. Композиция по п.34, которую хранят приблизительно при 2-8°C.

36. Композиция по п.34, где флакон имеет объем 20 см3 или 50 см3.

37. Композиция по п.1, содержащаяся в емкости из нержавеющей стали.

38. Композиция по п.37, которая является замороженной.

39. Фармацевтическая композиция по п.1, содержащая:

(a) полноразмерный пертузумаб в количестве приблизительно от 10 мг/мл до приблизительно 250 мг/мл;

(b) гистидин-ацетатный буфер, pH от 5,5 до 6,5;

(c) сахарид, выбранный из группы, состоящей из трегалозы и сахарозы, в количестве приблизительно от 60 mM до приблизительно 250 mM; и

(d) полисорбат-20 в количестве приблизительно от 0,01% до приблизительно 0,1%.

40. Способ снижения дезамидирования или агрегации пертузумаба, включающий в себя получение композиции пертузумаба в составе гистидин-ацетатного буфера, pH от 5,5 до 6,5.

41. Способ по п.40, включающий в себя оценку дезамидирования или агрегации пертузумаба до и после получения его композиции.

42. Стабильная фармацевтическая композиция, содержащая пертузумаб в количестве приблизительно от 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл, гистидин-ацетатный буфер, сахарозу и полисорбат-20, где pH композиции составляет приблизительно от 5,5 до приблизительно 6,5.

43. Композиция по п.42, содержащая приблизительно 30 мг/мл пертузумаба, приблизительно 20 mM гистидин-ацетата, приблизительно 120 mM сахарозы, и приблизительно 0,02% полисорбата-20, где pH композиции составляет приблизительно 6,0.

44. Способ получения фармацевтической композиции, включающий в себя

(а) получение композиции по п.1; и

(б) оценку физической стабильности, химической стабильности или биологической активности пертузумаба в указанной композиции.

Согласно записи в Государственном реестре изобретений Российской Федерации от 18.10.2013 (Бюл. № 29, опубликовано 20.10.2013), срок действия патента № 2426554 продлен в отношении пунктов 1-6,8,9,11-19,22,24,27,29-32,34-36,39,42,43 формулы изобретения до 22.03.2028.

Здесь целесообразно отметить, что против продления срока действия патента № 2426554, в соответствии с пунктом 5 статьи 1363 Кодекса, также 16.10.2024, было подано возражение, мотивированное неправомерностью продления срока действия патента в отношении пунктов 1 и 42 (независимый пункт 1 и зависимые пункты 2-6, 8, 9, 11-19, 22, 24, 27, 29-32, 34-36, 39, независимый пункт 42 и зависимый пункт 43) вышеупомянутой формулы.

По результатам рассмотрения Роспатентом 11.08.2025 было принято решение отказать в удовлетворении возражения, поступившего 16.10.2024, продление срока действия патента Российской Федерации на изобретение №2426554 оставить в силе.

Как указано выше возражение против выдачи патента на изобретение №2426554, в соответствии с пунктом 2 статьи 1398 указанного выше Кодекса, было подано 16.10.2024 в период действия основного (данного) патента. Его рассмотрение завершилось по окончании срока действия.

Возражение мотивировано несоответствием группы изобретений по независимым пунктам 1 и 42 (зависимые пункты 2-6, 8, 9, 11-19, 22, 24, 27, 29-32, 34-36, 39, 43) формулы оспариваемого патента условию патентоспособности «изобретательский уровень».

К возражению, кроме копии оспариваемого патента (далее – оспариваемый патент), приложены копии следующих материалов:

- патентный документ WO/2001/000245, дата публикации 04.01.2001 (далее – [1]);
- патентный документ RU 2229288 C2, дата публикации 27.05.2004 (далее – [2]).

Суть содержащихся в возражении доводов сводится к следующему:

В патентном документе [1] в пункте 5,2 формулы описывается «композиция, содержащая гуманизированное антитело по п.40 и фармацевтически приемлемый носитель». При этом антителом по пункту 40 формулы патентного документа [1] является Пертузумаб - rhuMAb 2C4.

В возражении приведены выдержки из описания к патентному документу [1], в которых, по мнению лица, подавшего возражение, раскрыты фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты, стабилизаторы, буферы и другие вспомогательные средства, которые могут входить в состав композиций на основе антител.

Из патентного документа [2] известны жидкие композиции пертузумаба, включающие пертузумаб в концентрации 20 мг/мл и буфер, сахарозу и полисорбат 20. Также известна композиция трастузумаба (анти-HER2 антитела), включающая 440 мг антитела, 9,9 мг L-гистидина гидрохлорида, 6,4 мг L-гистидина, 400 мг дигидрата а-а-трегалозы и 1,8 мг полисорбата 20. Кроме того, из патентного документа [2] известны композиции анти-HER2 антител, включающие антитело в концентрации 5-40 мг/мл, гистидиновый буфер 5 mM с pH 6, сахарозу в количестве от 10 до 100 mM и полисорбат 20 0,01%. В возражении приведены многочисленные выдержки из описания к патентному документу [2].

Вместе с тем, в возражении указано, что в качестве технического результата, исходя из материалов оспариваемого патента, может быть рассмотрена стабильная композиция пертузумаба, устойчивая к дезамидированию и агрегации.

В описании к оспариваемому патенту указано, что «дезамидиранное» моноклональное антитело представляет собой антитело, в котором один или

несколько остатков аспарагина представляют собой производные, например, аспарагиновую кислоту или изо-аспарагиновую кислоту.

Однако в материалах заявки отсутствуют любые экспериментальные данные, показывающие, что данная композиция приводит к снижению дезамидирования или к его отсутствию.

Таким образом, по мнению лица, подавшего возражение, достижение данного технического результата композициями по пунктам 1-6,8,9,11-19,22,24,27,29-32,34-36,39,42,43 не осуществляется.

При этом в возражении отмечено, что в примерах в описании к оспариваемому патенту показано, что применение гистидинового и гистидин-ацетатного буфера ведет к одинаково хорошей стабильности по сравнению с другими буферами, в ряде тестов на стабильность гистидиновый буфер показал лучшие результаты по сравнению с гистидин-ацетатным буфером. Кроме того, по мнению лица, подавшего возражение, специалисту очевидно, что выбор буфера для антитела является рутинной практикой.

Таким образом, в возражении сделан вывод о том, что исходя из сведений раскрытых в патентных документах [1] и [2], применение композиции пертузумаба с гистидин-ацетатным буфером, сахарозой и полисорбатом 20 для специалиста явным образом следуют из уровня техники.

На заседании коллегии, состоявшемся 12.12.2024, патентообладателем был представлен отзыв по мотивам возражения (см. приложение №2 к протоколу заседания коллегии).

К отзыву приложены копии следующих документов:

- патентный документ [1], с частичным переводом на русский язык
- Cleland JL, Powell MF, Shire SJ. The development of stable protein formulations: a close look at protein aggregation, deamidation, and oxidation. Crit Rev Ther Drug Carrier Syst. 1993;10(4):307-77. Erratum in: Crit Rev Ther Drug Carrier Syst 1994;11(1):60. PMID: 8124728, стр. 307, 336, с частичным переводом на русский язык.

Суть содержащихся в отзыве доводов сводится к следующему:

По мнению патентообладателя, в возражении не указано, какой из представленных документов является наиболее близким аналогом к техническому решению по оспариваемому патенту, при этом, по мнению патентообладателя, документ [2] не может быть наиболее близким аналогом изобретения, поскольку в нем, в отличие от патентного документа [1], отсутствует какое-либо упоминание пертузумаба, который является основой композиций по оспариваемому патенту, при этом раскрыта композиция антитела в гистидиновом буфере (пример 2), а не гистидин-ацетатном буфере.

В патентном документе [1] в общем виде раскрыты композиции, в которых в качестве действующих веществ могут быть использованы различные антитела, включая гуманизированные антитела против ErbB2/HER2 (с. 3, 13), антитело 2C4 (rhuMAb 2C4), которому в дальнейшем было присвоено наименование пертузумаб в соответствии с МНН2, лишь упоминается в качестве одного из возможных вариантов антител, которые потенциально могут быть использованы в композициях (с.5-6) в общем виде описаны фармацевтически приемлемые носители, эксципиенты, стабилизаторы, буфера и другие вспомогательные средства, которые могут входить в состав композиций на основе перечисленных антител. Гистидин-ацетатный буфер, используемый в композициях по оспариваемому патенту, а также гистидиновый буфер, не раскрыты в списке возможных буферов (с. 42, «fosfat, цитрат и другие органические кислоты»).

Далее, в ходе рассмотрения спора, лицом, подавшим возражение, материалы возражения неоднократно дополнялись, доводы, приведенные первоначально в обоснование несоответствия группы изобретений условию патентоспособности «изобретательский уровень», корректировались, в частности выбирались источники информации, которые, как это будет показано ниже, являются наиболее близким аналогом изобретений по оспариваемому патенту. Кроме того, в подкрепление своих доводов лицом, подавшим возражение, в ходе рассмотрения было представлено порядка 20 новых источников информации.

Так, на заседании коллегии, состоявшемся 06.02.2025 (см. приложение №2 к протоколу заседания коллегии), лицом, подавшим возражение, были представлены пояснения по мотивам отзыва патентообладателя, которые были дополнены следующими источниками информации:

- Бей Чен и др., Влияние гистидина на стабильность и физические свойства полностью человеческого антитела в водной и твердой формах, Фармацевтические исследования, 2003, 20(12), 1952-1960 (далее – [3]);
- сравнение аминокислотных последовательностей константных доменов тяжелой цепи у пертузумаба и трастузумаба на 1 л. в 1 экз.
- патентный документ WO/2003/105894, дата публикации 24.12.2003 (далее – [4]);
- М. Дж. Какаче и др., Ряд Хоффмайстера: влияние соли и растворителя на межфазные явления, Ежеквартальные обзоры биофизики, 1997, 30(3), 241-277 (далее – [5]).

Здесь необходимо отметить, что лицом, подавшим возражение, в данных дополнениях без каких-либо специальных пояснений указано, что изобретение по пункту 40 формулы также оспаривается как несоответствующее условию патентоспособности «изобретательский уровень».

В корреспонденции, поступившей 13.02.2025, лицом, подавшим возражение, представлены переводы источников информации [3]-[5], сами источники представлены в полном объеме повторно.

На заседании коллегии, состоявшемся 01.04.2025, участники рассмотрения возражения были уведомлены о назначении нового представителя лица, подавшего возражение, от которого в корреспонденции, поступившей 06.05.2025, представлены дополнения к возражению, к которым приложены следующие источники информации:

- патентный документ US 20040022792 A1, дата публикации 05.02.2004 с частичным переводом (далее – [6]);

- «Influence of Histidine on the Stability and Physical Properties of a Fully Human Antibody in Aqueous and Solid Forais» Pharmaceutical Research, 20, No. 12, декабрь, 2003, с частичным переводом (далее – [7]);

- инструкция к Герцептину от сентября 1998, с частичным переводом (далее – [8]).

В дополнениях лицом, подавшим возражение, указывается, что патент оспаривается в полном объеме всей группы изобретений.

При этом отмечено, что группа изобретений не соответствуют условию патентоспособности «изобретательский уровень» при выборе в качестве наиболее близкого аналога (прототипа) технического решения, известного из патентного документа [6] в совокупности со сведениями, раскрытыми в документах [3] и [7].

Вместе с тем отмечено, что в качестве прототипа группы изобретений также может быть выбрано техническое решение, известное из патентного документа [3] в совокупности со сведениями, раскрытыми в документах [6] и [7] (с.7 дополнений).

На заседании коллегии, состоявшемся 23.07.2025 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии) лицом, подавшим возражение, к материалам дела приобщен следующий источник информации:

- Д. Джоуль, К. Миллс «Химия гетероциклических соединений», «Мир», 2004 (далее - [9]).

На заседании коллегии, состоявшемся 04.09.2025 (см. приложение №1 к протоколу заседания коллегии), лицом, подавшим возражение, к материалам дела приобщены следующие источники информации:

- Справочник по капиллярному электрофорезу, 1997, CRC-Press, под редакцией Джеймса П. Ландерса, с.864, с. 482 с частичным переводом (далее - [10]);

-патентный документ WO 03/105894 A1, дата публикации 24.12.2003, с частичным переводом реф. и с.6-7, 20-21 Д11 (ранее представлен как документ [4], представлен повторно как [11], далее будет использовано– [11]);

-патентный документ US 2004/037893 A1, дата публикации 26.02.2004 с частичным переводом (далее – [13]);

а также приобщено заключение эксперта Смирнова Ивана Витальевича, члена-корреспондента РАН, Доктора наук, заместителя директора по науке ФГБУН ГНЦ РФ Институт биоорганической химии им. Академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова Российской академии наук (ГНЦ ИБХ РАН) по делу об оспаривании патента Российской Федерации № 2426554, на 123 л., в 1 экз. (далее - [14]).

Во избежание путаницы, сохранена нумерация в редакции лица, подавшего возражение, поскольку пропущенные источники информации были представлены позже.

При этом следует отметить, что в пояснениях, лицо, подавшее возражение, отмечает, что прототипом группы изобретений является техническое решение, известное из патентного документа [1], отличием изобретений по оспариваемому патенту является использование гистидин-ацетатного буфера с pH 5,5 - 6,5 в составе композиции.

В документе [10] (с.482) раскрыт буфер «гистидин + уксусная кислота» в диапазоне pH 5,5-6,3 «как таковой».

Кроме того, по мнению лица, подавшего возражение, в документе [6] раскрыт гистидин-ацетатный буфер, при этом приведены пояснения по приготовлению буфера и образованию равновесной системы в растворе, который используется для предотвращения агрегации при воздействии на белок низкого pH - более агрессивных для изготовления и хранения белков условий.

Лицо, подавшее возражение, также поясняет, что сам диапазон pH, составляющий 5,5-6,5, является стандартно оптимальным для поддержания стабильности растворов антител. В документах [3] и [8] раскрыты гистидин содержащие препараты антител в жидкой форме при pH раствора ~ 6. При этом в инструкции [8] раскрыт препарат герцептин (трастузумаб), очень

близкий по природе антитела (оба humanized IgGlK против HER2), широко представленный на рынке.

В документе [11] раскрыт жидкий препарат SYNAGIS, содержащий: (a) по меньшей мере 15 мг/мл антитела SYNAGIS® или антигенсвязывающего фрагмента; и (b) гистидин в водном носителе, при этом указанное средство по существу не содержит поверхностно-активных веществ, неорганических солей или других вспомогательных веществ, предпочтительный диапазон рН для такой композиции составляет 5,5 до 6,5.

Т.е. уровень техники содержит информацию о высококонцентрированных стабильных, неподверженных агрегации растворах антител в гистидин ацетатном буфере с диапазоном рН - 5,5 до 6,5.

В корреспонденции, поступившей 25.09.2025, лицом, подавшим возражение, в дополнение к ранее приведенным доводам направлена таблица с указанием релевантных частей документов [1]-[17], содержащих признаки зависимых пунктов 2-39, 41, 43 формулы изобретения, таблицу с указанием релевантных частей документов [1]-[17], содержащих признаки независимых пунктов 1, 42 формулы изобретения, документы [6], [7], [11], [13], [17] с частичным переводом, цитируемые ранее в документах возражения, в частях, приведенных в заключении эксперта, а также документы [15], [16], [18] с частичным переводом, приложенные к заключению эксперта:

- Antioxidants for prevention of methionine oxidation in recombinant monoclonal antibody HER2, с частичным переводом (далее – [15]);
- AES анализ нержавеющей стали, подвергшейся коррозии в физиологическом растворе, сыворотке крови и *in vivo*, с частичным переводом (далее – [16]);
- патентный документ US 6171586, дата публикации 09.1.2001, с частичным переводом на 32 л; (далее – [17]);
- Effects of Amino Acid Sequence, Buffers, and Ionic Strength on the Rate and Mechanism of Deamidation of Asparagine Residues in Small Peptide, с частичным переводом (далее – [18]);

Также представлен патентный документ US 8022031 B2, дата публикации 20.09.2011, с частичным переводом, отмеченный как «Д13», однако в материалах делу уже имеется другой источник информации с таким номером, (далее – [19]).

В корреспонденции, поступившей 01.10.2025, лицом, подавшим возражение, указано, что в дополнение к ранее направленным источникам представляется документ Д12, цитируемый в заключении эксперта, поданного 04.09.2025, с частичным переводом на русский язык. Упомянутый в заключении документ Д3 был направлен вместе с возражением 16.10.2024. Документ Д14 аналогичен документу Д7, направленному 25.09.2025.

Приложение 7 от 25.09.2025, представляет собой патентный документ US 6171586 B1, дата публикации 01.09.2001.

Документ, который представлялся в ходе рассмотрения как Д7, был приобщен 06.05.2025 и представляет собой следующий источник информации:

- «Influence of Histidine on the Stability and Physical Properties of a Fully Human Antibody in Aqueous and Solid Form» Pharmaceutical Research, 20, No. 12, декабрь, 2003, с частичным переводом (далее – [7]).

Приложенный документ Д12 представляет собой патентный документ WO 2004/016286 A2, дата публикации 26.02.2004 (далее – [12]).

В свою очередь, патентообладатель реагировал на дополнения к возражению, следующим образом:

В корреспонденции, поступившей 24.06.2025, представлено дополнение к отзыву, к которому приложены следующие материалы:

- декларация д-ра Цзюнь Лю с переводом на русский язык;
- частичный перевод на русский язык документа [5] (приложение № 10 к пояснениям оппонента от 06.02.2025), 2 л.

В корреспонденции, поступившей 21.07.2025, патентообладатель обращает внимание на то, что технический результат определен в описании и его достижение подкреплено (с. 77-87), в частности примерами 3, 4, 8 и 9, где показана улучшенная стабильность композиции пертузумаба в гистидин-

ацетатном буфере в запатентованном диапазоне рН по сравнению с иными гистидиновыми буферами.

Технический результат от использования впервые композиции антитела с гистидин-ацетатным буфером при значении рН 5,5-6,5 согласно изобретению заключается в улучшении показателей стабильности пертузумаба, в частности физической стабильности, а именно в сниженной агрегации антитела, и химической стабильности, а именно, в отсутствии окисления антитела при хранении в емкости из нержавеющей стали.

В корреспонденции, поступившей 23.08.2025 (а также 18.08.2025), представлено дополнение к отзыву по мотивам дополнений лица, подавшего возражение, от 23.07.2025.

В корреспонденции, поступившей 22.10.2025, патентообладатель приводит свою позицию в отношении заключения Смирнова И.В., при этом в отношении документов [12], [15]-[18], приложенных к заключению отмечено, что ни один из упомянутых документов не раскрывает решение, имеющее отличительный признак «гистидин-ацетатный буфер» и неизвестно влияние указанного отличительного признака на технический результат изобретения.

Кроме того, патентообладатель представляет анализ других источников информации ([1], [3], [6]-[8], [10] –[11], [13], [15], [17].

С учетом даты подачи заявки (19.10.2005) правовая база для оценки патентоспособности группы изобретений по оспариваемому патенту включает Патентный закон Российской Федерации от 23.09.1992 № 3518-1 (далее - Закон), редакции от 07.02.2003 №22-ФЗ и Правила составления и рассмотрения заявки на выдачу патента на изобретение, утвержденные приказом Роспатента от 17.04.1998 №82, зарегистрированным в Министерстве юстиции Российской Федерации 22.09.1998 № 1612, с изменениями от 08.10.2003 №202 (далее – Правила).

Согласно пункту 1 статьи 4 Закона изобретению предоставляется правовая охрана, если оно является новым, имеет изобретательский уровень и

промышленно применимо. Изобретение имеет изобретательский уровень, если оно для специалиста явным образом не следует из уровня техники.

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

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 отличительных признаков на указанный заявителем технический результат.

Проверка соблюдения указанных условий включает:

- определение наиболее близкого аналога в соответствии с пунктом 3.2.4.2 настоящих Правил;
- выявление признаков, которыми заявленное изобретение, охарактеризованное в независимом пункте формулы, отличается от наиболее близкого аналога (отличительных признаков);
- выявление из уровня техники решений, имеющих признаки, совпадающие с отличительными признаками рассматриваемого изобретения;
- анализ уровня техники с целью установления известности влияния признаков, совпадающих с отличительными признаками заявленного изобретения, на указанный заявителем технический результат.

Согласно подпункту 7 пункта 19.5.3. Правил подтверждения известности влияния отличительных признаков на технический результат не требуется, если в отношении этих признаков такой результат не определен заявителем или в случае, когда установлено, что указанный им технический результат не достигается.

Согласно пункту 22.3 Правил при определении уровня техники общедоступными считаются сведения, содержащиеся в источнике информации, с которым любое лицо может ознакомиться само, либо о содержании которого ему может быть законным путем сообщено.

Анализ доводов сторон показал следующее.

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

Независимый пункт 1 формулы относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей пертузумаб в гистидин-ацетатном буфере, pH от 5,5 до 6,5.

Независимый пункт 40 относится к способу снижения дезамидирования или агрегации пертузумаба, включающий в себя получение композиции пертузумаба в составе гистидин-ацетатного буфера, pH от 5,5 до 6,5.

Независимый пункт 42 относится к стабильной фармацевтической композиции, содержащей пертузумаб в количестве приблизительно от 20 мг/мл до приблизительно 40 мг/мл, гистидин-ацетатный буфер, сахарозу и полисорбат-20, где pH композиции составляет приблизительно от 5,5 до приблизительно 6,5.

На заседании коллегии, предваряющем формирование вывода коллегии по итогам рассмотрения спора, лицом, подавшим возражение, в качестве наиболее близкого аналога был выбран патентный документ [1], а источниками информации, из которых известен отличительный признак (неразделимая совокупность признаков) были определены документы [6], [2], [7], [10] и [11], также упоминался документ [8].

Целесообразно отметить, что пертузумаб, являющийся основой группы изобретений по оспариваемому патенту в виде его композиции в гистидин-ацетатного буфере (без учета заключения и документов на которых оно основано (будет проанализировано отдельно ниже)), раскрыт только в патентном документе [1], при этом необходимо отметить, что в патентном документе [1] пертузумаб не является частью какого – либо технического решения. Так, в патентном документе [1] (с.3) в общем виде раскрыты композиции, в которых в качестве действующих веществ могут быть

использованы различные антитела, включая гуманизированные антитела против ErbB2/HER2.

В патентном документе [1] (с.5-6) антитело 2C4 (rhuMAb 2C4) (пертузумаб), лишь упоминается в качестве одного из возможных вариантов антител, которые потенциально могут быть использованы в композициях.

Вместе с тем, в патентном документе [1] (пример 11) единственным примером композиции с качественным и количественным составом действующих и вспомогательных веществ является композиция, на основе антитела трастузумаб (Herceptin), содержащая в качестве вспомогательных веществ L-гистидина гидрохлорид, L-гистидин, α,α-трегалозы дигидрат и полисорбат 20.

Следует согласиться с патентообладателем, что помимо того, что известная из патентного документа [1] композиция содержит антитело, отличное от антитела по оспариваемому патенту, известная композиция содержит также иной буфер, а именно, гистидин-HCl буфер. Гистидин-HCl буфер содержит HCl (гидрохлорид) в качестве противоиона к гистидину, а не ацетат как в гистидин-ацетатном буфере по оспариваемому патенту. При этом и трастузумаб отличается от пертузумаба структурными, пространственными и функциональными особенностями. Пертузумаб специфичен к эпитопу 2C4 в HER2, а трастузумаб - к эпитопу 4D5 в HER2, т.е. двум разным эпитопам (см. с.15 [1]).

Таким образом, при выборе патентного документа [1] в качестве наиболее близкого аналога к изобретению по оспариваемому патенту, признаками отличающее изобретение по оспариваемому патенту являются как минимум признаки, характеризующие гистидин ацетатный буфер и pH от 5,5 до 6,5.

При этом ни в одном из представленных с возражением документов уровня техники не раскрыто техническое решение, в котором антитело содержится в гистидин-ацетатном буфере при pH от 5,5 до 6,5.

Из патентного документа [2] известны композиции анти-HER2 антител, включающие антитело гистидин HCl буфере в виде лиофилизата.

По сравнению с гистидин-HCl (приготовленным из порошка гистидина и порошка HC1), для гистидин-ацетатного буфера используется ледяная уксусная кислота с резким запахом, что обуславливает дополнительные сложности работы с ней. Таким образом, специалист избегал бы использования уксусной кислоты и, как следствие, гистидин-ацетата. Кроме того, ацетат склонен к сублимации при лиофилизации, что могло привести к резкому и нежелательному сдвигу pH. Таким образом, специалист не выбрал бы ацетат в качестве противоиона гистидина.

В патентном документе [6] (с.6, 11-17) описан ряд белков, в том числе антител к HER2, которые могут быть стабилизированы от воздействия низкого pH при помощи аминокислот (пертузумаб не упоминается). Белок может находиться в буфере для поддержания pH на уровне 4,0 или ниже, таком как ацетатный, сукцинатный, цитратный и других буферах (с. 9, строки 26-33). Как следует из примера 4, в котором используется ацетатный буфер, такой буфер представляет собой раствор ацетата натрия. Вместе с тем, в документе [6] для стабилизации белков используются разные аминокислоты, в частности гистидин, однако в данном документе гистидин-ацетатный буфер не упоминается и не может образоваться в условиях низкого pH даже в композициях, содержащих ацетат натрия. Так, белок находится в буфере на основе ацетата натрия для поддержания кислой среды, pH 3,3-3,5, т.е. в ином буфере при ином значении pH, чем в композиции по оспариваемому патенту. Далее к аликовотам белка в буфере добавляют ряд аминокислот, в том числе гистидин, но при этом гистидин-ацетатный буфер в композиции не образуется вследствие низкого значения pH 3,3-3,5, поскольку ацетат, будучи слабым нуклеофилом и протонированным при таком значении pH, не способен вступать в реакцию с протонированными функциональными группами гистидина.

В документах [2], [7] и [8] также не раскрываются композиции на основе пертузумаба, а в качестве буферов для антител использован гистидин-HCl буфер. При этом задачей на решение, которой направлено изобретение в документе [2] является стабилизация антител в условиях лиофилизации. Кроме того, в документах [2] и [8] не предполагается, что помимо гистидин-HCl буфера может существовать какой-либо иной гистидиновый буфер. Документ [7] лишь предполагает возможность использования для гистидина иного противоиона - сульфата, но не из ацетата. При этом в документе [7] описано только антитело ABX-IL8, отсутствуют сведения о возможности использования в композициях на основе пертузумаба гистидин-ацетатного буфера при pH 5,5-6,5.

При этом следует согласиться с доводом патентообладателя о том, что какие-либо результаты исследования согласно данному документу справедливы только в отношении исследованного антитела ABX-IL8, как и указано в данном источнике (см. «Выводы» на с. 1952). Если бы гистидиновый буфер был бы универсальным стабилизатором для композиции любого антитела, авторы работы в документе [7] не ставили бы перед собой задачу по изучению его эффекта на конкретное антитело ABX-IL8. Кроме того, согласно документу [7] сравнительное исследование пяти разных вспомогательных веществ (гистидин, глицин, глутаминовая кислота, маннит и полисорбат 20) проводились на лиофилизованных композициях, а не жидких композициях.

Документ [8] представляет собой инструкцию по применению лекарственного препарата «Герцептин», который содержит иное антитело - трастузумаб - и иной буфер - L-гистидин-HCl буфер.

В документе [10] описывается электролит, который содержит гистидин и уксусную кислоту, pH 5,5-6,3, и который потенциально может использоваться для концентрирования образцов методом изотахофореза, сведения об его использовании для концентрирования белков отсутствуют.

В документе [11] (также см. [4]) используется гистидин-HCl буфер, а ацетат лишь однократно упоминается в качестве одной из ряда возможных

солей гистидина, при этом сведения о решении, содержащем гистидин-ацетатный буфер отсутствуют.

Кроме того, следует отметить, что в документе [13] описывается только потенциальная возможность использования гистидина в смеси с солью ацетата (соль аммония, натрия или кальция).

В документе [17] описываются композиции, содержащие либо гистидин-HCl буфер при pH 6, либо ацетатный буфер.

Вместе с тем также необходимо отметить, что кроме того, что из противопоставленных документов неизвестны отличительные признаки «гистидин-ацетатный буфер» и «рН от 5,5 до 6,5» характеризующие композицию по оспариваемому патенту, но также не известно их влияние на технический результат.

Технический результат от использования композиции с гистидин-ацетатным буфером при значении pH 5,5-6,5, как указывает патентообладатель, заключается в улучшении показателей стабильности пертузумаба, в частности физической стабильности, а именно в сниженной агрегации антитела, и химической стабильности, а именно, в отсутствии окисления антитела при хранении в емкости из нержавеющей стали

При этом нельзя согласиться с доводом лица, подавшего возражение, что технический результат не достигается.

Так в описании к оспариваемому патенту в примерах 3, 4, 8 и 9 описания, показана улучшенная стабильность композиции пертузумаба в гистидин-ацетатном буфере в указанном диапазоне pH по сравнению с иными гистидиновыми буферами.

В частности в примере 8 (фигура 12) показано, что композиция, содержащая гистидин-ацетатный буфер, была менее мутной при длительном перемешивании по сравнению с композицией, содержащей гистидин-HCl буфер, т.е. композиция в гистидин-ацетатном буфере обладает более низкой агрегацией антител.

В примере 9 (фигура 13) показано, что в экспериментах по замораживанию-оттаиванию в композиции, содержащей гистидин-ацетатный буфер, количество агрегатов было существенно ниже, чем в композиции, содержащей гистидин-HCl буфер.

В примере 4 (фигура 10) показано, что композиция, содержащая гистидин-ацетатный буфер, имеет более низкое количество агрегатов при ультрафильтрации/диафильтрации, т.е. процессов, при которых осуществляют концентрацию и очистку антител.

В примере 5 (таблица 4) показано, что в композиции в гистидин-ацетатном буфере отсутствует окисление антитела при хранении в емкостях из нержавеющей стали.

Кроме того, в описании приведены сравнения с другими буферами, в частности в примере 3 (фигуры 8 и 9) показано, что по сравнению с гистидин-fosфатом пертузумаб в гистидин-ацетатном буфере деградирует медленнее, в примере 4 (фигура 10) показано, что по сравнению с гистидин-сульфатом, композиция в гистидин-ацетатном буфере обладает более низким уровнем агрегации после ультрафильтрации/диафильтрации, в примере 9 (фигура 13) по сравнению с гистидин-сукцинатом композиция в гистидин-ацетатном буфере обладает более низким уровнем агрегации после циклов замораживания-оттаивания.

В примере 2 показана улучшенная стабильность композиций в диапазоне pH от 5,5 до 6,5.

Таким образом, необходимо констатировать, что из уровня техники не известна композиция антитела в гистидин-ацетатом буфере при pH от 5,5 до 6,5.

Ни из одного источника информации не следует, что гистидин ацетатный буфер мог образоваться (как например, в случае состава лекарственного препарата «Перьета», о котором упоминалось в ходе рассмотрения возражения) и стабилизировать какое-либо антитело, в условиях указанного значения pH.

Более того в уровне техники до даты приоритета не содержится сведений о том, что пертузумаб ранее стабилизовался в каком-либо буфере вообще, тем более при указанном значении pH.

Что касается заключения [14] то, необходимо отметить, что вопросы, заданные от лица, подавшего возражение, специалисту Смирнову Ивану Витальевиче не относятся к технической сущности оспариваемой группы изобретений, а затрагивают общий уровень техники.

Вместе с тем, в отношении документов [12], [15]-[18], приложенных к заключению необходимо отметить, что ни один из них не раскрывает техническое решение, имеющее отличительный признак «гистидин-ацетатный буфер» и, соответственно, не известно влияние указанного отличительного признака на указанный технический результат.

Источники информации [1]-[19], представленные в возражении, представляют собой ретроспективный анализ уровня техники и из них для специалиста не следует предложенная композиция, согласно которой, пертузумаб в гистидин-ацетатом буфере при pH 5,6-6,5 показывает хорошую физическую и химическую стабильность.

Таким образом, в возражении не представлено доводов, позволяющих признать, что композиция по пункту 1 формулы оспариваемого патента соответствует условию патентоспособности «изобретательский уровень» (пункт 1 статьи 4 Закона, подпункт 2 пункта 19.5.3. Правил).

Поскольку признаки независимых пунктов 40 и 42 формулы включают в себя все признаки независимого пункта 1, то способ получения композиции по пункту 1 (пункт 40 формулы) и композиция (пункт 42 формулы) также отвечают условию патентоспособности «изобретательский уровень» ввиду доводов, изложенных выше.

С учетом истечения основного срока действия патента на момент формирования резолютивной части, а также с учетом пояснений данных в начале настоящего заключения о сроке действия патента и его продления в отношении пунктов 1-6,8,9,11-19,22,24,27,29-32,34-36,39,42,43 формулы,

необходимо пояснить, что патент оставлен в силе в части действующей по результатам продления, а в части пунктов, которые не продлевались (пункты 40-41, 44), то они в период действия патента на изобретение также соответствовали всем условиям патентоспособности.

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

отказать в удовлетворении возражения, поступившего 16.10.2024, патент Российской Федерации на изобретение №2426554 оставить в силе.