

Томачинський Сергій Миколайович,

Судовий експерт лабораторії права промислової власності Науково-дослідного центру судової експертизи з питань інтелектуальної власності Міністерства юстиції України, 01133, м. Київ, бульвар Лесі Українки, буд. 26, оф. 501, +38 050-683-65-61, e-mail: tomachyn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0615>

ВИЗНАЧЕННЯ ВІДПОВІДНОСТІ ВИНАХОДІВ, ЩО СТОСУЮТЬСЯ КОМПОЗИЦІЙ ВІДОМИХ РЕЧОВИН, УМОВІ ПАТЕНТОЗДАТНОСТІ «ВИНАХІДНИЦЬКИЙ РІВЕНЬ»

Анотація. Судова експертиза в сфері інтелектуальної власності, яка стосується композицій відомих речовин має певні труднощі. Якщо з такими умовами патентоздатності як «новизна» або «промислова придатність» все достатньо ясно, то відповідність таких винаходів умові патентоздатності «винахідницький рівень» є найбільш дискусійною. Той факт, що поняття «очевидність для фахівця» та навіть саме поняття «фахівець», «фахівець в даній галузі» не є чітко визначеними в чинному законодавстві, ще більш ускладнює це питання. Вирішальне значення у вирішенні питання про відповідність таких винаходів умові патентоздатності «винахідницький рівень» є наявність або відсутність синергетичного ефекту у властивостях згаданих композицій. В науковій літературі було описано ряд підходів, які дозволяють вирішити це питання.

В галузі агрохімії для виявлення синергетичного ефекту запропоновано та широко використовується рівняння Колбі. Для встановлення типу взаємодії в галузі фармацевтики використовують ізоболографічний аналіз Лоу, що ґрунтується на моделі адитивної дози. Для більш точного дослідження синергетичного ефекту у всьому діапазоні доз або концентрацій, в галузі фармацевтики наразі широко застосовують рівняння Колбі. Висновок судового експерта, крім надання правильної відповіді на поставлені питання, має бути ясным, переконливим і зрозумілим не тільки для фахівців в галузях науки та техніки близьких до хімії, фармацевтики, агрохімії, токсикології тощо. В статті проаналізовано недоліки в нормативно-правових документах, коротко охарактеризовано різні підходи по оцінці синергетичного ефекту та надано відповідні посилання на літературні джерела. Також, для фахівців, які здійснюють пошук матеріалів для судових експертиз патентів, які стосуються сумішей, де заявлено синергетичний ефект, запропоновано критерій відбору таких матеріалів. Матеріали, що відповідають цьому критерію, дозволять мінімізувати математичні похибки та дадуть можливість уникнути надмірного застосування складних математичних методів в судових експертизах.

Ключові слова: судова експертиза, винахідницький рівень, синергетичний ефект, композиції.

Tomachynskyi Serhii Mykolayovych,

Judicial expert of the Laboratory of Industrial Property Rights, Research Center for Forensic Examination on Intellectual Property of the Ministry of Justice of Ukraine, 01133, Kyiv, L. Ukrainka Boulevard, 26, of. 501, tel. +38 050-683-65-61, e-mail: tomachyn@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-7865-0615>

DETERMINATION OF CONFORMITY OF INVENTIONS, RELATING TO THE COMPOSITIONS OF KNOWN SUBSTANCES, CONDITIONS OF PATENTABILITY «INVENTIVE LEVEL»

Abstract. Forensic examination in the field of intellectual property concerning compositions of known substances has certain difficulties. If with such conditions of patentability as «novelty» or «industrial applicability» everything is clear enough, the compliance of such inventions with the condition of patentability «inventive step» is the most debatable. The fact that the concept of «obviousness to a specialist» and even the very concept of «specialist», «specialist in this field» are not clearly defined in current legislation, further complicates this issue. Crucial in deciding whether such inventions meet the condition of patentability «inventive step» is the presence or absence of a synergistic effect in the properties of these compositions. A number of approaches have been described in the scientific literature to address this issue.

In the field of agrochemistry, the Colby equation has been proposed and widely used to identify the synergistic effect. Lowe's isobolographic analysis based on the additive dose model is used to determine the type of interaction in the pharmaceutical industry. To more accurately study the synergistic effect across a range of doses or concentrations, the Colby equation is now widely used in the pharmaceutical industry. The conclusion of the forensic expert, in addition to providing the correct answer to the questions, should be clear, convincing and understandable not only for specialists in science and technology related to chemistry, pharmaceuticals, agrochemistry, toxicology and more. The article analyzes the shortcomings in the legal documents, briefly describes the different approaches to assessing the synergistic effect and provides relevant references to the literature. Also, for specialists who search for materials for forensic examinations of patents relating to mixtures where a synergistic effect is claimed, a criterion for the selection of such materials is proposed. Materials that meet this criterion will minimize mathematical errors and avoid excessive use of complex mathematical methods in forensic science.

Key words: forensic examination, inventive step, synergetic effect, compositions.

Постановка проблеми. Судова експертиза, що стосується композицій відомих речовин, досить часто зустрічається в судових провадженнях. Висновок судового експерта, крім надання правильної відповіді на поставлені питання, має бути ясним, переконливим і зрозумілим не тільки для фахівців в галузях наук та техніки, близьких до хімії, фармацевтики, агрохімії, токсикології тощо. Найбільш складним питанням такого виду експертиз є встановлення відповідності винаходів умові патентоздатності «винахідницький рівень». Вирішальне значення у вирішенні цього питання є наявність або відсутність синергетичного ефекту у властивостях згаданих композицій. В науковій літературі було описано ряд підходів, які дозволяють вирішити це питання. Для судових експертів, які вирішують такі питання, корисними є знання особливостей цих підходів, їх недоліки та межі їх застосування.

Аналіз дослідження і публікацій. В галузі агрохімії для виявлення синергетичного ефекту запропоновано та широко використовується рівняння Колбі (Colby) [1]. Для встановлення типу взаємодії в галузі фармацевтики використовують ізоболографічний аналіз Лоу (Loewe), що ґрунтується на моделі адитивної дози [2]. Для більш точного дослідження синергетичного ефекту в галузі фармацевтики, наразі широко застосовують рівняння Хілла (Hill) [3].

Мета статті висвітлити недоліки в чинних нормативно-правових актах, охарактеризувати основні підходи до визначення синергетичного ефекту композицій та окреслити методи зменшення математичних похибок і можливості спрощення задач, які

виникають під час судових експертиз таких об'єктів, як патенти на винахід, які стосуються композицій відомих хімічних речовин.

Виклад основного матеріалу. Судова експертиза в сфері інтелектуальної власності, яка стосується композицій відомих речовин має певні труднощі. Якщо з такими умовами патентоздатності як «новизна» або «промислова придатність» все достатньо ясно, то відповідність таких винаходів умові патентоздатності «винахідницький рівень» є найбільш дискусійною. Той факт, що поняття «очевидність для фахівця» та навіть саме поняття «фахівець», «фахівець в даній галузі» не є чітко визначеними в чинному законодавстві, ще більш ускладнює це питання. Не дивлячись на такі невизначеності в нормативно-правових документах, один з випадків відповідності винаходів умові патентоздатності «винахідницький рівень» є конкретно прописаним в п. 6.5.3.3. Правил розгляду: «композиція, яка складається принаймні з двох відомих інгредієнтів, що забезпечують синергетичний ефект, можливість досягнення якого не впливає з рівня техніки (тобто яка виявляє властивості обох інгредієнтів, проте кількісні показники хоча б однієї з цих властивостей вищі, ніж показники тієї самої властивості окремого інгредієнта)» [4]. Особлива увага до цього конкретного випадку зумовлена тим, що навіть для відомих речовин, точний прогноз дії на живий організм їх сумішей все ще не є можливим для фахівців. Це добре видно на прикладі такого явища, як взаємодія лікарських засобів. Без результатів проведення спеціальних випробувань змішувати між собою або приймати послідовно навіть відомі

ліки не рекомендується. Є низка сайтів та спеціалізованих довідників, де лікарі можуть перевірити лікарські засоби на предмет такої взаємодії.

Окремо необхідно зробити пояснення, що у національній науковій літературі терміни «синергетичний» та «синергічний» використовуються як повністю еквівалентні. Аналогічна картина спостерігається і в англомовній літературі щодо термінів «synergetic» та «synergistic».

Розглянемо типовий випадок з практики судових експертиз, коли в одна сторона судового процесу є власником патенту на винахід, в якому заявлено композицію двох відомих фармацевтично активних інгредієнтів А та В і заявлено про наявність синергетичного ефекту, а інша сторона надала документи з рівня техніки, де вказані активності кожного з цих інгредієнтів окремо. Відомо, що для суміші кількох речовин або їх комбінованого застосування можливі три типи взаємодії: це нульова взаємодія, антагонізм та синергетичний ефект. Слід звернути особливу увагу на випадок, коли для окремих інгредієнтів наведено ефект в низьких концентраціях (дозах), а для композиції за винаходом сумарна концентрація (доза) активних інгредієнтів є значно вищою. При спробі порівняння результатів екстраполяції активності низьких концентрацій інгредієнтів А та В, відомих з рівня техніки з активністю суміші цих інгредієнтів у більш високих сумарних концентраціях, часто має місце похибка, причини якої розглянемо докладніше. Кожна фармацевтично активна речовина має дозу так званої нульової дії. Це така доза, яка не викликає навіть наймен-

ших впливів на здоров'я пацієнта, які можна виявити сучасними методами спостережень. Для токсичних речовин є схожа характеристика – гранично допустима концентрація (ГДК). ГДК – кількість шкідливої речовини в навколишньому середовищі, яка при постійному контакті або при дії за певний час практично не впливає на здоров'я людини та її нащадків [5]. Таким чином, є ситуації, коли певна кількість хімічної речовини може потрапляти в живий організм, але за рахунок того, що дезактивація та виведення такої кількості цієї речовини здійснюється достатньо швидко, то патологічний вплив на організм є або нижчим за поріг чутливості засобів його виявлення або зовсім відсутній. Теж саме є справедливим і для концентрації нульової дії лікарських засобів. Очевидним є те, що спроба екстраполювати токсичну або терапевтичну дію хімічних речовин від концентрацій нижче або рівній ГДК чи нижче або рівній концентрації нульової дії, приречені на одержання хибних результатів. Крім того, в багатьох випадках, ефективна дія хімічних речовин визначається не їх загальною концентрацією, а різницею між загальною концентрацією та ГДК або концентрацією нульової дії. Ця особливість помітна в діапазоні низьких концентрацій, тому, більшість фахівців вважає, що адекватна екстраполяція можлива коли референтна концентрація або доза хімічної речовини становить не менше, ніж 20% від максимальної ефективної дози.

Інша причина похибок в оцінці синергетичного ефекту пов'язана з інтерполяцією ефектів інгредієнтів від діапазону високих концентрацій. Це зумовлено ефектом насичення, коли

наступне підвищення дози хімічної речовини вже не виявляє помітного посилення терапевтичного або токсичного ефекту. Наприклад, той факт, що людина, у якої температура тіла 39,0°C, прийме одну пігулку жарознижуючого засобу і температура її тіла знизиться до 37,0°C, зовсім не означає, що прийом після цього ще двох пігулок того ж самого засобу знизить температуру тіла до 33,0°C. Аналогічний приклад можна навести і для антибіотиків, коли збільшення дози вище за певне значення, вже не призводить до покращення результатів лікування ними. Максимальна концентрація (доза), нижче за яку залежність «доза-відповідь» все ще спостерігається, називається концентрацією (дозою) насичення. Більшість фахівців вважає, що адекватна екстраполяція або інтерполяція можлива коли референтна концентрація або доза хімічної речовини становить не більше, ніж 80% від концентрації (дозы) насичення. Типовий графік залежності «доза-відповідь» має вид S-подібної кривої. Математичною моделлю такої кривої є графік сигмоїдної функції, яка описується рівнянням $\sigma(z) = 1/(1+\exp(-z))$, де z – це доза або концентрація речовини, а $\sigma(z)$ – відповідь. Графік $\sigma(z)$ має вигляд, наведений на Рис. 1

З Рис. 1 видно, що в діапазоні значень $\sigma(z)$ від 0,2 до 0,8 (від 20% до 80% від відповіді при концентрації насичення), ця функція достатньо точно описується лінійною апроксимацією. Так, наприклад, в агрохімії для виявлення синергетичної дії гербіцидів було запропоновано та широко використовується до сих пір рівняння Колбі, яке використовує саме лінійну апроксимацію [1]. Майже сто років назад, для встановлення типу

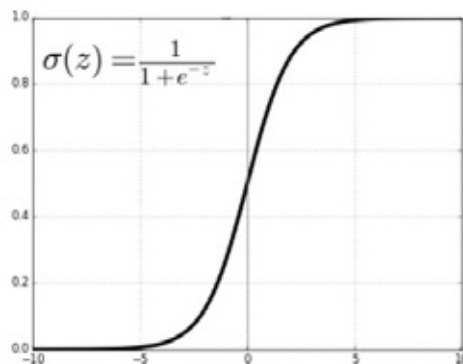


Рис. 1

взаємодії лікарських засобів Лоу розробив метод ізоболографічного аналізу [2]. Для цього, на осях декартової системи координат відкладають вміст активних інгредієнтів в композиції, а графіками є ізоболі – криві з однаковою активністю. Очевидно, що у випадку нульової взаємодії ізоболі будуть прямими лініями, які відсікають на осях координат відрізки, які обернено пропорційні активності відповідних інгредієнтів. У випадку синергетичної взаємодії ізоболою буде ввігнута крива, що проходить ближче до початку координат, ніж пряма ізоболі нульової взаємодії. У випадку антагоністичної взаємодії ізоболою буде опукла крива, що проходить далі від початку координат, ніж пряма ізоболі нульової взаємодії. В методі Лоу також використовується лінійна апроксимація, яка дає похибки в ділянках низьких та високих концентрацій. З часом, для більш точного дослідження синергетичного ефекту в галузі фармацевтики, стали застосовувати рівняння Хілла [3]. Рівняння Хілла як таке відоме досить давно і було застосовано для математичного опису процесу зв'язування кисню з молекулами гемоглобіну [6]. Рівняння Хілла описують сигмоподібну криву і дають змогу більш точно мо-

делювати залежність «доза-відповідь» в діапазонах нижче 20% та вище 80%, де лінійні апроксимації за методами Колбі або Лоу дають помітні похибки. Треба зазначити, що сигмоїдна функція присутня навіть серед вбудованих шаблонів програми Excel і з її допомогою можна успішно обробляти результати фармакологічних та біологічних досліджень.

Останніми роками все частіше для пошуку потенційно синергетичних сумішей в різних галузях використовують нейромережі штучного інтелекту [7]. Є певний глибинний зв'язок в тому, що сигмоподібні функції використовуються в таких методах, але не тільки для апроксимації залежності «доза-відповідь», а і в комп'ютерному алгоритмі обробки інформації. Результатами таких програм є речовини або композиції-кандидати. Для одержання патенту терапевтичну дію або синергетичну дію таких речовин треба підтвердити експериментально. Треба зазначити, що недостатньо коректне визначення поняття «синергетичний ефект» в п. 6.5.3.3. Правил розгляду дає змогу заявникам одержувати патенти на винахід навіть без наявності такого ефекту. Розглянемо це на прикладі. Припустимо, є два відомих фармацевтично активних інгредієнта А та В. Відомо, що інгредієнт А дає ефект у 100 умовних одиниць на 1 ммоль речовини, а інгредієнт В дає ефект у 50 умовних одиниць на 1 ммоль речовини. За умови нульової взаємодії та лінійної залежності «доза-відповідь», суміш 0,5 ммоль А з 0,5 ммоль В дасть ефект $E=0,5*100+0,5*50=75$ умовних одиниць. Це більше, ніж ефект у 50 умовних одиниць, який дає 1 ммоль інгредієнту В. Таким чином, одержаний результат повністю підпадає під ви-

значення синергетичного ефекту, яке надане в п. 6.5.3.3. Правил складання, оскільки ефект суміші А+В в сумарній концентрації в 1 ммоль перевищує ефект окремого інгредієнта В в тій же концентрації. Для уникнення таких ситуацій, в п. 6.5.3.3. Правил складання визначення синергетичного ефекту, яке наведене в дужках, має бути, наприклад, таким: «тобто яка виявляє властивості інгредієнтів, проте кількісні показники хоча б однієї з таких властивостей, яка впливає на технічний результат, є вищими, ніж показники тієї самої властивості будь-якого окремого інгредієнта композиції в такій же кількості молей, як сумарна кількість молей активних інгредієнтів композиції».

Висновки: Для встановлення наявності синергетичного ефекту, судовому експерту немає потреби завжди використовувати складний математичний апарат. Достатньо порівняти активність заявленої композиції з активністю її окремих активних інгредієнтів в кількості молей, такій же, або максимально близькій до сумарної кількості молей активних інгредієнтів композиції. Треба уникати екстраполяцій та інтерполяцій з ділянок доз або концентрацій, де помітні значні відхилення від лінійної залежності. Слід, за можливості, уникати використання складного математичного апарату типу рівнянь Хілла, оскільки обґрунтування такого використання в експертному висновку не завжди є беззаперечно зрозумілим для всіх учасників справи. Зрозуміло, що багато що залежить і від змісту тих документів, які подаються на експертизу. Для фахівців, які здійснюють пошук таких документів має бути зрозумі-

лим, що чим ближче діапазон доз або концентрацій окремих інгредієнтів в протиставлених документах до сумарної дози (концентрації) в композиції, що заявлена в патенті, тим менше буде похибка при екстраполяціях результатів. Мінімізація подібних похибок є запорукою якісного проведення судових експертиз.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Colby S.R. Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations. *Weeds*, 1967, 15, p. 20-22.
2. Loewe S., Muschinek H. Ueber Kombinationswirkungen. *Arch Exp Path Pharmacol*. 1926. 114 p. 313–326.
3. Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, Maire P. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam S Clin Pharmacol*. 2008. 22, p. 633–648.
4. Правила розгляду заявки на винахід та заявки на корисну модель, затверджені наказом Міністерства освіти і науки України від 15.03.2002 № 197, зареєстровані в Міністерстві юстиції України 15 квітня 2002 р. за № 364/6652. *Офіційний вісник України*. 2002. №16. Ст. 887.
5. Мусієнко М.М., Серебряков В.В., Браїон О.В. Екологія. Охорона природи. Словник-довідник. Київ : Знання, 2002. 550 с.
6. Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol*. 1910 p. 40.
7. Jiang HJ, You TH, Huang YA. Predicting drug–disease associations via sigmoid kernel-based convolutional neural networks. *Journal of Translational Medicine*. 2019. Vol. 17. Article number: 382.

REFERENCES:

1. Colby S.R. Calculating Synergistic and Antagonistic Responses of Herbicide Combinations. *Weeds*, 1967, 15, p. 20-22.
2. Loewe S., Muschinek H. Ueber Kombinationswirkungen. *Arch Exp Path Pharmacol*. 1926. 114 p. 313–326.
3. Goutelle S, Maurin M, Rougier F, Barbaut X, Bourguignon L, Ducher M, Maire P. The Hill equation: a review of its capabilities in pharmacological modelling. *Fundam S Clin Pharmacol*. 2008. 22, p. 633–648.
4. Pravila rozgljadu zajavki na vinahid ta zajavki na korisnu model', zatverdzeni nakazom Ministerstva osviti i nauki Ukraїni vid 15.03.2002 № 197, zareestrovani v Ministerstvi justicii Ukraїni 15 kvitnja 2002 r. za № 364/6652. *Oficijnij visnik Ukraїni*. 2002. №16. St. 887.
5. Musienko M.M., Serebrjakov V.V., Brajon O.V. Ekologija. Ohorona prirodi. Slovník-dovidnik. Kiiv : Znannja, 2002. 550 s.
6. Hill AV. The possible effects of the aggregation of the molecules of haemoglobin on its dissociation curves. *J. Physiol*. 1910 p. 40.
7. Jiang HJ, You TH, Huang YA. Predicting drug–disease associations via sigmoid kernel-based convolutional neural networks. *Journal of Translational Medicine*. 2019. Vol. 17. Article number: 382.