

Dr. Mikló Katalin

GYÓGYSZERIPARI HATÓANYAGOK ÚJ KRISTÁLYFORMÁINAK SZABADALOMKÉPESSÉGE

*„Felejtsek el kérem a lóversenyt – mondta
egyszer egy szabadalmi ügyvivő.
Az igazi úri sport a szabadalmi pereskedés.”*

1. A POLIMORFIA ÉS GYÓGYSZERIPARI JELENTŐSÉGE

Forgalomban lévő gyógyszereink legnagyobb része szilárd állapotban, megfelelően formázva, általában orális adagolásra kiszerveelve kerül felhasználásra, következésképpen ezen gyógyszerek előállíthatósága, tablettává alakíthatósága, tárolhatósága, sőt biológiai hatásossága is jelentősen függ a hatóanyagok kristálytani tulajdonságaitól. A szerves molekuláknak azon tulajdonságát, hogy különböző feltételek mellett egynél több kristályformát tudnak képezni, polimorfának nevezzük. A különböző polimorf módosulatok egymástól eltérő fizikai és fizikai-kémiai tulajdonságokkal rendelkeznek, amelyek a legtöbb esetben egzakt mérési módszerekkel (pl. röntgendiffrakció, termikus vizsgálatok, spektroszkópiai módszerek stb.) meghatározhatók.

A polimorfok képződése, hasonlóan más kristályosítási folyamatokhoz, a körülmények alkalmas megválasztásával sok esetben befolyásolható. Adott hőmérsékleten termodinamikailag mindig csak egyféle polimorf módosulat stabil, ugyanakkor a Wilhelm Ostwald által megfogalmazott, és a későbbiekben Ostwald-szabályként ismertté vált felismerés szerint az adott körülmények között általában nem az a polimorf a legstabilabb, ami elsőként kristályosodik. Bár az Ostwald-szabály nem tekinthető általános érvényű törvényszerűségnek, mégis egy lehetséges magyarázatot ad a sok esetben tapasztalható jelenségre. A kristályosodás során azonban előfordulhat az is, hogy különböző polimorfok keveréke keletkezik, sőt az esetek egy részében a polimorf módosulatok egymásba át is alakulhatnak.

A kristályformák egymásba alakulásának egy gyógyszer esetében beláthatatlan következményei lehetnek annak eltarthatóságára, oldhatóságára, illetve a megfelelő gyógyszerformává történő kiszervehetőségére nézve. Ennél is súlyosabb probléma az, hogy adott esetben a hatóanyag hatásmechanizmusa is megváltozik, amennyiben egy másik kristályformában kerül az emberi szervezetbe. A különböző polimorfok ugyanis – eltérő oldhatóságuk miatt – különbözőképpen szívódhatnak fel, ezzel a kívántnál alacsonyabb vagy éppen magasabb mértékű biológiai hozzáférhetőséget biztosítva. Egy hatóanyag ismeretlen polimorfjának hirtelen felbukkanása a gyógyszergyártás során hatalmas gondokat okozhat a cégnek, hi-

szen egyetlen engedélyező hatóság sem enged a piacra olyan terméket, amelynek összetétele és/vagy egy vagy több fizikai jellemzője ismeretlen, illetve nem kellőképpen definiált.

A *klóramfenikol-3-palmitát* (CAPP) esete példázza talán a legjobban, hogyan hat a polimorfia jelensége egy gyógyszer viselkedésére. A CAPP egy széles hatásspektrumú, a baktériumok fehérjeszintézisének gátlása révén ható antibiotikum, amelynek legalább három polimorf és egy amorf kristályos formája létezik. Forgalomba a legstabilabb A kristályformát hozták, ám a B kristályforma az A formánál nyolcszor nagyobb bioaktivással rendelkezik. Ez a tény viszont a gyógyszer fatális kimenetelű túladagolását okozhatja abban az esetben, ha az A polimorf kontrollálatlan körülmények között – például a tárolás során – átalakul a B formává.

Ismeretes azonban olyan eset is, ahol egyszerűen eltűnt az egyik polimorf, és helyette egy másik keletkezett. Ez utóbbi történt a HIV-fertőzés és az AIDS kezelésére alkalmas HIV-proteáz inhibitor hatású *ritonavir* esetében, amelyet az Abbott Laboratories fejlesztett ki, és 1996-ban hozott forgalomba. A gyógyszer 18 hónapja volt a piacon, amikor az egyik sarzs gyártása során a hatóanyagok egy addig ismeretlen, ám az addig gyártott kristálymódosulatnál termodinamikailag jóval stabilabb polimorfja keletkezett. Senki nem tudta, hogy mi okozta ezt a változást, de ami ennél is érdekesebb volt: az Abbott kutatói nem tudták megakadályozni az új polimorf keletkezését. Bár a gyártás során mindenben ugyanúgy jártak el, mint korábban, mégis minden egyes sarzs az új polimorfot eredményezte. Az új kristályforma azonban jóval rosszabb oldhatósági tulajdonságokkal rendelkezett, mint a régi, ami azt jelentette, hogy a hatóanyag ugyanolyan mennyiségének bevitelét követően a betegek szervezetében annak körülbelül csak a fele hasznosult, ami jelentősen csökkentette a gyógyszer hatásosságát. Az Abbott rengeteg időt és pénzt áldozott arra, hogy az eredeti polimorfot megbízható módon újra elő tudja állítani, de legfeljebb a két kristályforma különböző arányú keverékeit sikerült előállítaniuk. Mindezek után az Abbott kénytelen volt a ritonavirt visszahívni a gyógyszerpiacról, majd a veszteségek csökkentése érdekében úgy határozott, hogy újraformulázza a hatóanyagot. Az új polimorfot egy folyadék-gél kapszula formájában dobták újra piacra, amelyben a hatóanyag eleve oldott állapotban van, ennek azonban nagy hátránya az eredeti gyógyszerformával szemben, hogy tárolása során hűtést igényel.

2. A POLIMORFIA ÉS A SZABADALMAZTATHATÓSÁG

Mindezek ismeretében a gyógyszerkémia területén kutató szakemberek számára létfontosságúvá vált a hatóanyagok legmegfelelőbb tulajdonságokkal rendelkező polimorfjának kiválasztása, illetve a polimorfok egymásba alakulásának kizárása.

A polimorfia azonban nemcsak hatástani szempontból vált döntő kérdéssé, hanem iparjogvédelmi szempontból is. A kérdés megítélése azonban – óvatosan fogalmazva is – rendkívül ellentmondásos. A polimorfokra vonatkozó „független” szabadalmi bejelentések

megítélése természetesen nézőpont kérdése, hiszen ami kedvező a generikusoknak, az bizonyosan nem tölti el örömmel az originátorokat, és fordítva. Amikor ugyanis egy originátor szabadalmaztat egy ígéretes hatóanyagot, általában nemcsak magára a kémiai szerkezetre szerez oltalmat, hanem az oltalom egyúttal kiterjed a kristályformára is. Amennyiben azonban egy versenytársnak sikerül egy olyan új polimorfot előállítani, amely nem tartozik bele az adott hatóanyagra vonatkozó szabadalom oltalmi körébe, akkor máris adódik egy potenciális rés, ami piacra segítheti a konkurenciát. Ugyanakkor az originátor által tett – esetleg már a sokadik – polimorf formára vonatkozó szabadalmi bejelentés általában akadályozza, de legalábbis késlelteti a generikusok piacra lépését.

A polimorfia természetes jelenség: a polimorfokat nem „előállítják” vagy „feltalálják”, hanem egyszerűen megtalálják vagy felfedezik a gyógyszerkémiai rutin eljárások során. Éppen ezért szabadalmaztathatóságuk megítélése is ellentmondásokba ütközik, hiszen a polimorfok beleérthetők a technika állásába, amennyiben előállíthatók a hatóanyagra vonatkozó alapszabadalomban ismertetett eljárással. Eredetileg a hidrátokat és a szolvátokat ún. pseudopolimorfokként kategorizálták, azonban az 1999-ben megtartott nemzetközi harmonizációs konferencia eredményeképpen ezen származékok is polimorfoknak tekintendők. A hidrátok és a szolvátok mint új anyagok azonban ritkán alapulnak feltalálói tevékenységen, mivel előállításuk az esetek többségében kézenfekvő, így tehát az ismert molekulák víztartalmának módosításával nyert különböző formákra (például mono- vagy dihidrátokra) vonatkozó igénypontok szabadalomképesége mindenképpen megkérdőjelezhető. Ennek ellenére nagyon sok országban, valamint az Európai Szabadalmi Hivatalban (European Patent Office, EPO) a Német Szabadalmi Hivatal és a Szövetségi Szabadalmi Bíróság gyakorlatával összhangban engedélyezik az új polimorfokra vonatkozó szabadalmi bejelentéseket. A „Kristályformák”¹ néven ismertté vált esetet követően az az általános álláspont ezekben az esetekben, hogy két, egyébként ugyanazzal a kémiai képlettel rendelkező vegyület nem tekinthető egyformának akkor, ha azok valamely jól mérhető/meghatározható fizikai/fizikai-kémiai tulajdonságukban különböznek egymástól.

A helyzetet tovább bonyolítja az a tény, hogy – hasonlóan sok más országhoz – például az Egyesült Államokban is a polimorf formák forgalomba hozatalára vonatkozóan az illetékes hatóság, az FDA (Food and Drug Administration) ugyanazt a rövidített eljárást (Abbreviated New Drug Application, ANDA) alkalmazza, mint bármely generikus készítmény esetében. Ez azt jelenti, hogy a polimorf forma gyártójának a forgalombahozatali engedély megszerzése érdekében nem kell idő- és pénzigényes preklinikai és klinikai vizsgálatokat végeznie a hatóanyag biztonságos és hatékony alkalmazhatóságának bizonyítására, hanem elegendő ún. bioekvivalencia-vizsgálati eredményekkel igazolnia azt a tényt, hogy az általa előállított kristályforma az originális készítménnyel azonos módon hat, illetve azzal azonos biológiai

¹ B. Hansen, F. Hirsch: Protecting Inventions in Chemistry. Commentary in Chemical Case Law under the European Patent Convention and the German Patent Law, 1997, p. 112–113

hozzáférhetőséggel rendelkezik. Ez a tény szintén a generikusok malmára hajtja a vizet, hiszen egy originális készítmény dollárszázmilliókban mérhető fejlesztési költségének töredékéért szerezhetnek értékes részesedést a gyógyszeripari palettán.

3. NÉHÁNY RELEVÁNS, A JOGGYAKORLATOT MEGHATÁROZÓ JOGESET A POLIMORFOKRA VONATKOZÓAN

A fentebb kifejtett érvek és tények tükrében könnyen érthetővé válik, hogy a polimorfokra vonatkozó szabadalmak előbb-utóbb szinte minden esetben kontradiktórium eljárások tárgyává válnak, hiszen az újdonság és/vagy a feltalálói tevékenység megléte könnyen megkérdőjelezhető, és ezt kihasználva egyre-másra indulnak a megsemmisítési eljárások az értékes hatóanyagok adott esetben sokadik kristályformáját védő szabadalmak ellen.

Ranitidin

Az egyik ilyen, nagyobb nyilvánosságot kapott és híressé vált ügy a *ranitidin hidroklorid* (RHCl) kristálmódosulatai kapcsán robbant ki. A RHCl egy hisztamin *H2* receptor antagonistá vegyület, amely protonpumpagátló hatása révén hatásosan alkalmazható gyomorfekély kezelésére. A vegyületet magát először 1977-ben David Collin állította elő a Glaxo SmithKline (GSK) elődjénél, és az USA-ban 1978-ban engedélyezték rá szabadalmi oltalmat US 4128658 számon, amelynek 32. példája ismertette a RHCl előállítását a szabad bázisból sóképzéssel. 1980-ban a Glaxo egy félüzemi sarzs vizsgálata során felfedezte a RHCl egy új polimorf módosulatait, amelyet 2-es kristályformaként írtak le, és 1981-ben szabadalmi bejelentést tettek rá az USA-ban, ahol 1985-ben US 4521431 számon engedélyezték a szabadalmat. A 2-es kristályforma előnyeként többek között annak kedvező szűrési és szárítási tulajdonságait jelölte meg a Glaxo, ami nem véletlen, hiszen – szemben az eredeti 1-es forma lemezes kristályaival – a 2-es forma tús szerkezettel bír. Ebből a tényből a Glaxo hamar előnyt kovácsolt, és ZANTAC[®] néven forgalomba hozta az új polimorfot, amely 1992-re az eladási adatok alapján piacvezető gyógyszerre vált.

Eközben számos generikus cég, köztük a Genpharm és a Novopharm ugrásra készen várta a RHCl 1-es kristályformáját védő US 4128658 számú szabadalom oltalmi idejének 1995-ös lejártát, hogy piacra léphessen. A generikusok legnagyobb meglepetésére azonban a szabadalmi leírás 32. példájának reprodukciója során a várttal ellentétben nem az 1-es, hanem a 2-es kristályforma keletkezett. Ezek után mindkét cég forgalombahozatali engedélyt kért az FDA-tól a 2-es formára azzal az indokkal, hogy az 1-es polimorf megvalósíthatatlan a szabadalmi leírás alapján. A Glaxo erre szabadalombitorlás okán beperelte a Genpharmot és a Novopharmot is, amire válaszképpen a Novopharm az US 4521431 számú szabadalom megsemmisítését kérte azon az alapon, hogy az 1-es forma nem létezik, tehát az eredeti (US 4128658) szabadalom a 2-es polimorfot védi, vagyis a Glaxo soha nem állíthatta elő az 1-es formát a 32. példa alapján. A Glaxo azzal védekezett, hogy a Novopharm által végzett

kísérletek mindegyikében 2-es kristályformájú oltókristályokat alkalmaztak, így az eljárás semmiképpen sem tekinthető a 32. példában leírtak reprodukciójának. A Glaxo a per során csatolta David Collin eredeti 1976-os kísérleti leírásait is, amelyekből igazolhatóan az 1-es kristályforma állt elő, illetve Oxfordban egy független laboratóriumban a szabadalmi leírást reprodukálva három alkalommal sikerült az 1-es formát előállítani, ami meggyőzte a bíróságot, így az US 4521431-es szabadalom érvényben maradt. Időközben a Glaxo és a Genpharm peren kívül megegyezett egymással.

A per elvesztése után a Novopharm kidolgozott egy új, reprodukálható eljárást a RHCl 1-es formájának 99%-os polimorfisztasággal történő előállítására, amelyre 1994-ben forgalombahozatali engedélyt kértek. A Glaxo ismét pert indított a Novopharm ellen, mondván, a Novopharm terméke az 1-es és 2-es kristályforma keveréke. Ennek eredményeképpen a Novopharm 90% felettire módosította az 1-es kristályforma tisztasági fokát, bár röntgenfelvételekkel bizonyította a tárgyaláson, hogy az általa kidolgozott eljárással előállított vegyület nem tartalmazza detektálható mennyiségben a 2-es kristályformát. A bíróság ennek alapján megállapította, hogy a Novopharm minden kétséget kizáróan bizonyította, miszerint hatóanyaga alapesetben nem tartalmaz 2-es kristályformát; amennyiben mégis, úgy az független anyagnak vagy szennyezésnek tekinthető, nem pedig az alapeljárás szerves alkotóelemének, és engedélyezte a keverék forgalomba hozatalát a Novopharm számára.

Az RHCl ügyben lezajlott perekből számos általános érvényű következtetés vonható le. Az eset rámutat egy új polimorf módosulat sokszor véletlenszerű felfedezésének és felismerésének súlyára, az egyes módosulatok keletkezésének kísérleti paraméterekkel való kézben tartásának nehézségére, az analitikai módszerek óriási szerepére a polimorfok jellemzésében, a kristályformák „eltűnésének” jelenségére, a téma kapcsán a jogi és tudományos szemlélet és fogalomkör összehangolásának fontosságára és a minden szempontból korrekt ítélet meghozatalának nehézségére.

Paroxetin

Egy másik, nagy port felkavaró eset a *paroxetin* (PAXIL®, SEROXAT®)-ügy, ami a mai napig nem ült el teljesen. A paroxetin hidroklorid anhidrátját (PHA) először a 70-es években állították elő Dániában, és mint szerotoninfelvételt gátló vegyület hamarosan ígéretes antidepresszánsnak bizonyult a klinikai kísérletek során. A PHA-ra 1977-ben US 4007196 számon engedélyezett szabadalmat az USA szabadalmi hivatala (brit megfelelője GB 2297550). A 80-as évek elején a Beecham (a mai GSK) licencjogot szerzett a szabadalom hasznosítására, és a paroxetinnel kapcsolatban szinte azonnal kísérletekbe kezdett. Ennek fő oka az volt, hogy a PHA rendkívül higroszkópos anyag, ami kezelését és feldolgozhatóságát nagyon megnehezítette. 1985-ben a Glaxo kutatóinak sikerült előállítaniuk a paroxetin hidroklorid hemihidrátját (1-es kristályforma), ami egyértelműen megkülönböztethető volt a PHA-tól (2-es kristályforma). A hemihidrátra vonatkozóan a Glaxo az USA-ban US 4721723 számon kapott szabadalmat, amelynek oltalmi ideje 2006-ig tartott. A szaba-

dalom 1. igénypontjában egyszerűen csak a kristályos paroxetin hidroklorid hemihidrátot igénylik anélkül, hogy megneveztek volna bármilyen olyan analitikai módszert vagy jellemzőt (pl. olvadáspont, röntgen-pordiffraktogram, infravörös spektrum stb.), amelynek segítségével a hemihidrátforma azonosítható lenne. A hatóanyagot tartalmazó gyógyszer pedig időközben elindult hódító útjára: 2001-ben világszerte már kb. 3,2 milliárd dollár értékben adtak el belőle.

A PHA szabadalma 1992-ben lejárt, és ezzel párhuzamosan megkezdődött a generikusok versenyfutása a piacra kerülés érdekében, amiből az Apotex került ki győztesen: 1995 és 1998 között kidolgoztak egy új eljárást a PHA előállítására, amelynek eredményeként sikerült egy nem higroszkópos anhidrátot előállítaniuk. Az Apotex a termékre 1998-ban forgalombahozatali engedélyt kért az FDA-tól, a Glaxo azonban szabadalombitorlásra hivatkozva azonnal beperelte az Apotexet. A Glaxo azzal érvelt, hogy a generikus cégnél folyó gyártási technológiában hemihidrát oltókristályok is jelen vannak, illetve az eljárásuk során a szabadalmi oltalom alatt álló hemihidrát keletkezése nem akadályozható meg, és ezzel bitorlást valósítanak meg. Az Apotex az US 4721723 szabadalom megsemmisítését kérte, valamint azzal érvelt, hogy az anhidráttermék semmiképpen sem bitorolja a hemihidrátra vonatkozó szabadalmat. Az USA Szövetségi Bírósága 2003-ban hozott döntése értelmében az US 4721723 szabadalmat érvényben hagyta, és kimondta, hogy az Apotex nem bitorolja azt. Az indoklás szerint az Apotex által előállított anhidrátban a hemihidrát legfeljebb nyomokban mutatható ki, ami leginkább a környezeti hatásoknak tudható be. A bíróság álláspontja szerint az Apotex anhidrátjában található hemihidrát mennyisége olyan minimális, hogy az semmiképpen nem meríti ki a hemihidrátra vonatkozó szabadalom bitorlásának fogalmát. A bíróság véleménye szerint ugyanis a Glaxo sem azt nem tudta hitelt érdemlően bizonyítani, hogy az Apotex kereskedelmi forgalomban lévő termékében akár csak 1-2% hemihidrát is lenne (amely mennyiség egyébként semmiféle kereskedelmi relevanciával nem bír), sem azt, hogy az US 4721723 szabadalom megadásának idején használatos analitikai módszerek 5-8%-os kimutathatósági határa körüli mennyiségben lenne jelen a hemihidrát.

A bíróság döntése ellen a Glaxo fellebbezett a Szövetségi Fellebbezési Bíróságnál (Court of Appeals for the Federal Circuit, CAFC), amely 2004-ben hozott – a Szövetségi Bíróságéval éppen ellentétes – döntést az ügyben. A bíróság véleménye szerint ugyanis az US 4721723 szabadalom 1. igénypontjába beleértendő a paroxetin hidroklorid hemihidrátjának tetsszőleges mennyisége mindenféle korlátozás nélkül, így tehát az Apotex által gyártott PHA bitorolja a szóban forgó szabadalmat annak 1. igénypontjának túl tág oltalmi köre miatt. Ugyanakkor a bíróság azt is kimondta, hogy a Glaxo hemihidrátra vonatkozó szabadalma érvénytelen a kézenfekvőség okán, mivel a technika állásából ismertté vált PHA előállítási eljárása során (termodinamikai okok miatt) szükségszerűen keletkezik legalább nyomnyi mennyiségben a hemihidrátforma is.

A PHA-perek kapcsán a szabadalmi joggal foglalkozó szakemberek legalább két tanulságot vonhatnak le. Először is azt, hogy egy és ugyanazon vegyületnek egy másik/további

(kristály)formája az alapszabadalom megsemmisítésének alapjául szolgálhat, vagyis amennyiben egy adott vegyület egyik formája – ami képes átalakulni egy másik formává – a technika állásából már ismertté vált, akkor a második forma szabadalmaztathatósága megkérdőjelezhető azon az alapon, hogy a két forma közötti átjárhatóság triviális. A második tanulság az, hogy a gyógyszergyártóknak minden esetben meg kell győződniük arról, hogy az általuk előállított termék nem tartalmaz mérhető vagy akár csak nyomnyi mennyiségben is olyan vegyületet, amely korábban már ismertté vált, vagy esetleg szabadalmi oltalom alatt áll. Az a tény ugyanis, hogy a hemihidrát csak nyomokban volt jelen, illetve detektálható a PHA-ban, elegendő indok volt a Glaxo szabadalmának megsemmisítéséhez. Mindezekből azonban az is következik, hogy a már ismert vegyületek új formáira (pl. polimorfjaira vagy enantiomerjeire) irányuló szabadalmi bejelentések engedélyezése feltalálói tevékenység hiányában könnyen elbukhat.

A paroxetin története azonban itt nem fejeződik be, mivel a vegyületnek nemcsak a hidroklorid sója létezik és használható antidepresszánsként, hanem a mezilátja (PMS) is, ráadásul ez utóbbinak számos előnyös tulajdonsága van az előbbihez képest: a mezilát jóval stabilabb, kevésbé higroszkópos és jobb oldhatósági paraméterekkel rendelkezik. A Glaxo nagy-britanniai elsőbbséggel szabadalmi bejelentést tett a PMS-re, amire a brit szabadalmi hivatal 2000-ben GB 2336364 számon szabadalmat adott (európai megfelelője EP 970955). Ezzel a Glaxo az alapvegyület szabadalmi oltalmát könnyedén meghosszabbíthatta volna azáltal, hogy annak egy új származékát/formáját szabadalmaztatták, habár ezáltal sem tudta volna a generikusokat megakadályozni abban, hogy hemihidrátot (amelynek szabadalmi oltalma 2006-ban lejárt) vagy PHA-t gyártsanak és forgalmazzanak. A Glaxo azonban nem tudott arról, hogy a holland Synthon BV cég nem sokkal a brit bejelentést megelőzően PCT-bejelentést tett WO 98/56787 számon (európai megfelelője EP 994872), amelyben különböző paroxetin sók oltalmát igényelte, köztük a PMS-ét is. A Synthon tehát, mint korábbi bejelentő, újdonság hiányára hivatkozva Nagy-Britanniában és az EPO-nál is kérte a Glaxo szabadalmának megsemmisítését. Az EPO Fellebbviteli Tanácsa végül helyt adott a Synthon kérelmének (T 885/02), és megsemmisítette a Glaxo szabadalmát. Indoklásában a tanács kifejtette, hogy a Glaxo támadott szabadalmának 1. igénypontja teljes mértékben beletartozik a Synthon bejelentésében feltárt PMS kristályos formájának definíciójába, illetve az abban ismertetett PMS-előállítási eljárás a szakember számára elegendő kitanítást adott arra, hogy a PMS kristályos formáját elő tudja állítani, tehát az oltalom tárgya nem tekinthető újnak. Nagy-Britanniában hatalmas csatát követően szintén megsemmisítették a Glaxo szabadalmát.² Történt ez annak ellenére, hogy a tárgyaláson kiderült: a Synthon szabadalmi leírásában egy rossz IR-spektrum szerepelt, továbbá az ügy szempontjából releváns kiviteli példában olyan oldószert neveztek meg, amelyből gyakorlatilag lehetetlen kikristályosítani a végterméket.

² [2002] EWHC 2573 (Pat)

Cefadroxil

A *cefadroxil* a Bristol-Myers (BM) által kifejlesztett (US 3781282 számú alapszabadalommal védett) antibiotikum, amely *ULTRACEF*, illetve *DURICEF* néven került kereskedelmi forgalomba, és 1988-ban már kb. 100 millió dolláros éves bevételt hozott. A látszólag véletlenül felfedezett monohidrát, az ún. Bouzard-forma 1985-ben kapott szabadalmi oltalmat (US 4504657), amelyben a vegyületet röntgen-pordiffraktogramjával jellemzik, és a korábban ismert formához képest nagyobb stabilitását és sűrűségét emelik ki, mely kisebb tabletták előállítását teszi lehetővé. A cefadroxilra azonban nem ez volt az első szabadalmi bejelentés: a BM 1973-ban ugyanis US 3781282 számon kapott oltalmat a vegyület ún. Micetich-kristályformájára (nevét a kifejlesztésében részt vett egyik kutatóról kapta), és elvileg ez a kristályforma került kereskedelmi forgalomba is.

Az US 3781282-es alapszabadalom oltalmi idejének lejárta után a Micetich-formával piacra lépni akaró generikus gyártók kísérletei azonban azt mutatták, hogy a szabadalom 19. példájában leírt eljárás alapján a Micetich-kristályforma helyett minden esetben a Bouzard-kristályforma keletkezik, tehát az US 3781282 számú szabadalom által védett Micetich- és a Bouzard-kristályforma elválaszthatatlanságának kimondását kérték a bíróságtól. A BM azzal védekezett, hogy a levegőből szennyezésként véletlenül bekerülő oltókristály hatására a Micetich-kristályformánál termodinamikailag kedvezményezettebb Bouzard-kristályforma képződik. Számos kísérletet végeztek (az alperes és a felperes egyaránt) különböző paraméterekkel, mikrobiológiailag steril, zárt, szűrt levegőjű laboratóriumokban, illetve párhuzamosan is különböző kísérleti paraméterekkel. Az eredményekből határozott és egyértelmű következtetést nem lehetett levonni, sőt már az analitikai vizsgálatok, a röntgen-pordiffraktogramok értelmezésében, kiértékelésében sem volt egyetértés.

A perek sorozata ezután a kristálmódosulatok természetével, viselkedésével kapcsolatosan folytatódott. A Zenith gyógyszercég kifejlesztette a cefadroxil hemihidrát formáját, és erre a polimorf-módosulatra vonatkozóan egyszerűsített forgalombahozatali engedélyt kért az FDA-tól. A BM természetesen válaszképpen kérte a hatóságot, hogy ne új gyógyszer-bejelentésként tekintse a Zenith kérelmét, hanem az FDA nyilvántartásában már szereplő monohidrát forma monográfiájába, annak megerősítéseként kerüljön be, ugyanis a Zenith hemihidrát módosulata valójában nem stabil, mivel az könnyen átalakul a monohidrát kristályformává, ezáltal pedig bitorolja a Bouzard-forma szabadalmát. Ezzel egyidejűleg a BM bitorlási pert indított a Zenith ellen. Az originátor érveit olyan kísérletekkel támasztotta alá, melyekből kiderült, hogy folyadék hatására a Zenith hatóanyagát elfogyasztó betegek nyelőcsövében és gyomrában a Bouzard monohidrát kristályforma keletkezik. A hosszas eljárás végén a Szövetségi Bíróság helyt adott a BM bitorlási keresetének.

A Zenith azonban vátozatlanul fenntartotta kérelmének jogosságát és tudományos megalapozottságát, mivel szerinte az US 4504657-es szabadalom oltalmi köre nem vonatkozik olyan Bouzard-formájú kristályokra, amelyek normál körülmények között stabilan hemihidrátok, a beteg gyomrában viszont esetleg Bouzard-módosulattá alakulnak rövid

időre, ráadásul a BM a röntgendiffrakciós kép 37 jellemző csúcsából csupán 15-öt azonosítva tekintette bizonyítottnak az egyezést. A Szövetségi Fellebbviteli Bíróság (CAFC) végül megsemmisítette a Szövetségi Bíróság ítéletét, mert nem látta megalapozottnak a Bouzard-forma bitorlását a beteg gyomrában történő esetleges módosulátváltozás által.

Ez az ügy azonban egy másik kérdésben is precedenst szolgáltatott. A bizonyítási eljárások során használt röntgen-pordiffraktogramok kiértékelésében a szembenálló felek ugyanis a teljes diffraktogram csúcsaiból egyet-egyét vagy legfeljebb néhányat kiragadva próbálták érdekeiknek megfelelően alátámasztani a minták közti hasonlóságot vagy éppen különbséget. A bíróság azonban kimondta, hogy egy-egy apró, intenzitásbeli különbség önmagában nem támasztja alá két anyag eltérő módosulátát még akkor sem, ha a módosulatokra jellemző igen nagyszámú csúcs mindkét anyagban megtalálható; viszont amennyiben két anyag jellemző csúcsainak mindegyike megtalálható, akkor azokat azonosnak kell tekinteni. Az analitikai módszerek összevetésében, az eredmények értékelésében és ezeknek a bírósági ítéletekben történő megfelelő értelmezésében és felhasználásában példaértékű ez a jogeset.

Perindopril

A fentieket látszik követni a brit szabadalmi bíróság döntése a *perindopril*-ügyben. A vegyületet mint ígéretes ACE-gátlót a Servier fejlesztette ki még a 70-es években, és 1980-ban szabadalmi bejelentést tett magára a vegyületre, illetve annak *t*-butilamin sójára (EP 49658), amelyet 1984-ben engedélyeztek. Fontos megjegyezni, hogy a szabadalmi leírás nem tartalmazott semmiféle utalást a kristályos formára vonatkozóan. A cég a 80-as évek vége felé COVERSYL® néven kezdte el forgalmazni a vegyületet tartalmazó vérnyomáscsökkentő gyógyszert először Franciaországban, majd szinte az egész világon, amely rövid idő alatt hatalmas piacra tett szert: csak Nagy-Britanniában évente 70 millió GBP éves bevételt hozott a cégnek. Az alapszabadalom oltalmi ideje – SPC-vel meghosszabbítva – 2003-ban lejárt. Időközben azonban a Servier – monopolhelyzetének megőrzése céljából – további szabadalmi bejelentéseket tett: 1988-ban EP 380341 számon a perindopril és *t*-butilamin sójának ipari szintézisére (2008-ban jár le), 2000-ben pedig a perindopril három különböző (α , β és γ) kristályformájára vonatkozóan. Ezek közül az EP 1296947 számú szabadalom a perindopril és *t*-butilamin sójának egy adott kristályformájára (amit α formának neveznek), ennek előállítására, valamint az ezt tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozik. A kapott terméket röntgen-pordiffraktogramjának jellemző csúcsaival jellemezték. A leírás szerint ez a kristályforma kedvező szűrési, szárítási és formulázási tulajdonságokkal rendelkezik, ám a leírás nem tesz említést arról, hogy ez a forma mihez képest rendelkezik ezekkel a kedvező tulajdonságokkal.

Az alapszabadalom lejártát követően az Apotex gyártani és forgalmazni kezdte a perindopril mint generikus gyógyszert. 2006-ban a Servier azonban bitorlási pert indított az Apotex ellen Nagy-Britanniában, mivel szerinte a generikus cég az α kristályformára vonatkozó EP 1296947 számú szabadalmának bitorlását valósítja meg, és egyidejűleg ideigle-

nes intézkedésre vonatkozó határozatot szerzett be, amelyben az Apotexet a per lezárultáig eltiltották a vegyület értékesítésétől. Válaszul az Apotex a fenti szabadalom megsemmisítését kérte újdonság hiányára hivatkozva. Első fokon a bíróság 2007-ben a Servier szabadalmát megsemmisítette, mivel indoklása szerint a technika állásának tükrében a szabadalom tárgya nem új, illetve a szakember számára kézenfekvő megoldás, valamint megszüntette az ideiglenes intézkedést.³ A döntés ellen a Servier fellebbezett.

A másodfokú tárgyalásra 2008 áprilisában került sor, ahol a Servier azzal érvelt, hogy az α forma tűnik (termodinamikailag) kedvezményezettnek, így tehát az tekinthető a perindopril stabil formájának, tehát – speciális körülmények hiányában – minden eljárás, amelynek során etil-acetátból kristályosítják a perindopril, az α formát eredményezi, feltéve, hogy nincsen jelen egyéb szennyezés. Az EP 380341 számú szabadalom a perindopril sójának előállítását egyetlen példával szemlélteti, amelyben a sóképzést etil-acetátban végrehajtva a kapott elegyet hűtik és szűrik, majd a terméket megszáritják, azonban nem ad kitanítást magára a kristályosításra (ami nyilvánvalóan a hűtési folyamat alatt következik be), illetve arra, hogy maga a termék egyáltalán kristályos formájú-e. Az α formára vonatkozó, támadott szabadalom csak annyival ad bővebb kitanítást e tekintetben, hogy fokozatos hűtésről tesz említést. A szakértők meghallgatása során egyértelműen az derült ki, hogy a gyógyszeripari gyakorlatban ilyen esetekben teljesen szokványos a fokozatos hűtés, amit a Servier mind a korábbi, mind pedig a későbbi szabadalom szerinti eljárás során alkalmazott, tehát a kapott terméknek mindig is az α formának kellett lennie. A független laboratóriumokban végzett előállítási kísérletek (köztük az EP 380341 szerinti eljárás) során kapott vegyületekről készített röntgen-pordiffrakciós felvételek egy csúcs kivételével azonosnak bizonyultak, ami azt mutatta, hogy minden esetben ugyanaz a termék keletkezett. Tekintettel arra, hogy a β és az γ forma diffraktogramja teljesen eltérő, ezért már csak az volt az eldöntendő kérdés, hogy a kapott anyag az α formának tekinthető-e, avagy egy teljesen új, még felfedezetlen kristályformáról van szó, amelynek röntgendiffraktogramja véletlenül majdnem teljesen megegyezik az α formáéval. Miután ez utóbbinak a valószínűsége elenyésző, ezért a bíróság úgy döntött, hogy a Servier EP 380341 számú korábbi szabadalma ugyanazt az α formát tárta fel, mint a vitatott szabadalom, így ez utóbbi 1. igénypontja nem tekinthető újnak. Mindezek tükrében az elsőfokú döntés érvényben maradt.⁴ Megjegyzendő, hogy az α formára vonatkozó szabadalom ellen az EPO-nál számos generikus cég szólalt fel, de döntés ezekben az ügyekben még nem született.

³ [2007] EWHC 1538 (Pat)

⁴ [2008] EWCA Civ 445

Aspartam

Az *aspartam* egy dipeptid típusú mesterséges édesítőszer, melyet 1965-ben hoztak kereskedelmi forgalomba NUTRASWEET® néven. A vegyületet a véletlen folytán fedezték fel, és akkor derült ki, hogy a cukornál 100-200-szor nagyobb az édesítő hatása. A G.D. Searle (később Monsanto) US 3475403 számú szabadalma mind a vegyületet, mind pedig annak előállítási eljárását oltalmazta. Az eredeti gyártási technológia során az aspartam vizes oldatából történő kristályosítás eredményeként 10 mikrométer alatti szemcseméretű, tús kristályok keletkeztek. A kapott nagyon finom eloszlású és nagy fajlagos térfogatú termékkel azonban számos probléma adódott a szűrési és szárítási folyamatok során, mivel az egyrészt rendkívül higroszkópos volt, másrészt viszont száraz állapotában erősen porzott. A termék ebben a formájában olyan nehezen volt kezelhető, hogy édesítőszerként nem volt alkalmas a közvetlen felhasználásra.

Időközben az aspartamnak öt polimorf módosulata vált ismertté, ezek között van két hemihidrát, egy dihemihidrát, valamint további két, kevésbé karakterizált módosulat. A japán Ajimoto Corporation cég – amely licencjogot szerzett az aspartam gyártására – felfedezte, hogy amennyiben a gyártás során az aspartam vizes oldatának hűtésekor nem alkalmaznak semmilyen keverést, kötegszerű aggregátumok keletkeznek, melyek feldolgozása és kezelhetősége jóval kedvezőbb, mint az eredeti kristályformáé. Az eljárás továbbfejlesztett változatára az Ajimoto 1985-ben európai szabadalmat (EP 91787) szerzett.

A szabadalom ellen a Holland Sweetener Company felszólalással élt. A hosszadalmas eljárás eredményeképpen 1992 áprilisában az Európai Szabadalmi Hivatal Felszólalási Osztálya arra a megállapításra jutott, hogy a köteges kristályforma megegyezik az eredeti szabadalomban ismertetett kristálymódosulattal, tehát nem tekinthető új polimorfnak, ezért a szabadalmat megsemmisítette. A döntés ellen az Ajimoto az Európai Szabadalmi Hivatal Fellebbviteli Tanácsához fordult (T 475/92) kérve a szabadalom újra érvénybe helyezését. Érvelése részeként a szabadalmas igen alapos és részletes tanulmányt készített, melyben kísérleti eredményekkel és analitikai vizsgálatokkal próbálta a két kristályforma szignifikáns és reprodukálható különbözőségeit kiemelni, és ezáltal alátámasztani a két különböző polimorfra vonatkozó álláspontját. Végül a számos csatolt fizikai tulajdonság (pl. fajlagos térfogat, víztartalom, sűrűség) és analitikai módszer (pl. szilárd fázisú NMR, polarizált fény-mikroszkópia, röntgen-pordiffrakció, pásztázó elektronmikroszkópia) által szolgáltatott eredmény alapján az Európai Szabadalmi Hivatal Fellebbviteli Tanácsa is bizonyítottan látta a két különböző polimorf módosulat meglétét, így 1997. május 27-én hozott határozatában helyt adott az Ajimoto kérelmének, és újra érvénybe helyezte a szabadalmat.

Tibolon

A *tibolon* egy szteroidszármazék, amelyet az Akzo Nobel BV fejlesztett ki még az 1960-as években. A vegyületre vonatkozó első szabadalmi bejelentést 1964-ben tette meg a cég az USA-ban, ahol nem sokkal később US 3340279 számon engedélyezték a szabadalmat,

amely azt is ismertette, hogy a tibolon ösztrogén, progesztagén és androgén hatással is rendelkezik. A tibolont tartalmazó – a nők menopauzával kapcsolatos tüneteinek kezelésére, illetve hormonpótló terápiájára alkalmazható – gyógyszerkészítményt 1988-ban LIVIAL® néven hozták forgalomba. Az Akzo a 80-as évek végén megkezdte a vegyületre vonatkozó második generációs szabadalmi bejelentések megtételét. 1989-ben EP 389035 számon tett európai szabadalmi bejelentésében a cég egy, a tibolont tartalmazó új gyógyszerformulát igényelt, amelyben azt is ismerteti, hogy a tibolonnak alapvetően két polimorfja létezik: a monoklin P2 (I-es) és a triklin P1 (II-es) forma. A leírás kitér arra is, hogy a tibolon I-es kristályformája jóval stabilabb a II-es formánál, így annak eltarthatósága és előállításának reprodukálhatósága is kedvezőbb. A szabadalom igénypontjai a tibolon mindkét kristályos polimorfját 90%-nál nagyobb tisztaságban tartalmazó készítményekre vonatkoznak. Ezután 2003-ban egy azonnali hatóanyag-leadású, polimorf tibolont tartalmazó gyógyszerkészítményre vonatkozó bejelentést tettek Nagy-Britanniában (GB 1449278), amely a korábbiaknál jobb biológiai hozzáférhetőséget biztosít a szervezetben, különösen egy bizonyos szemcseméret-tartományon belül.

Az IVAX Nagy-Britanniában a GB 1449278 számú szabadalom megsemmisítését kérte újdonság és feltalálói tevékenység hiányára hivatkozva. Érvelése szerint a tibolon polimorfija nem volt ismeretlen jelenség, hiszen az EP 389035 számú szabadalomban a tibolont ugyanazzal az eljárással állították elő, mint az alapszabadalomban, ráadásul az EP 389035 szabadalmi leírás egyértelmű kitanítást ad arra, hogy a tibolon polimorf formái különösen alkalmasak gyógyszerkészítmény előállítására. A tárgyalásra 2006-ban került sor, amelynek végén a bíróság helyt adott a megsemmisítési kérelemnek,⁵ mivel indoklása szerint az EP 389035 számú, 90%-nál nagyobb tisztaságú tibolon kristályformákra vonatkozó szabadalom tulajdonképpen szintén a két polimorf keverékét, illetve annak gyógyászati alkalmazását tárja fel, tehát a szakember számára ismert dolog volt az a tény, hogy a tibolonnak két kristályformája létezik. Ennek tükrében a GB 1449278 számú szabadalom szerinti polimorf tibolon alkalmazása kézenfekvő választás volt a technika állásának ismeretében, a szakterületen jártas szakember számára pedig semmi rendkívülit nem jelenthetett a – már ismert – kristályformák részecskeméretének módosítása a jobb biológiai hozzáférhetőség érdekében. A bíróság tehát feltalálói tevékenység hiányában, valamint a kézenfekvőség okán megsemmisítette a szabadalmat.

Ritkán hallani skóciai szabadalmi jogesetokról, a tibolon kapcsán azonban meg kell említeni egy ottani bírósági döntést. Skóciában az Arrow Generics Ltd. nyújtott be a bíróságra az Akzo EP 389035 szabadalmának megsemmisítésére irányuló kérelmet szintén az újdonság és a feltalálói tevékenység hiányát kifogásolva, egy 1984-es publikációra⁶ hivatkozva, amely-

⁵ [2006] EWHC 1089 (Ch)

⁶ J.-P. Declercq, M. Van Meerssche: Conformational analysis of 3-oxo-5(10)-unsaturated steroids. Single crystal X-ray structure analysis of 17-hydroxy-7 α -methyl-19-nor-17 α -pregn-5(10)-en-20-yn-3-one (Org OD14). Annual of the Royal Netherlands Chemical Society, 1984. május

ben a tibolon monoklin P2, vagyis I-es kristályformáját ismertették. Az Akzo az elsőfokú tárgyalás során azzal érvelt, hogy az említett publikáció egyrészt nem tárja fel a termék előállítás módját, másrészt pedig 1984-ben még nem volt ismeretes a tibolon polimorfizmusa, ezért nem is nevezhették a szóban forgó polimorfot I-es formának. A bíróság azonban azt az álláspontot képviselte, hogy – függetlenül az előállítási eljárás mikéntjétől – a cikkben foglaltak magát a tibolon I-es kristályformáját tarták fel. Annak ellenére, hogy nem zárható ki a II-es forma jelenléte, mégis a cikk egyértelműen sugallta a támadott szabadalom szerinti megoldást, így annak tükrében az nem tekinthető újnak. A kézenfekvőség tekintetében azonban a bíróság elutasította a kérelmező álláspontját, mivel indoklása szerint a tibolon polimorfizmusa ismeretének hiányában nem tekinthető kézenfekvő megoldásnak az, hogy az Akzo polimorfokat állított elő.⁷ Az Arrow fellebbezett a döntés ellen. A másodfokú bíróság az elsőfokon eljáró bíróság döntésével ellentétben nem találta megalapozottnak az újdonság hiányára vonatkozó érvelést sem, mivel – indoklása szerint – a technika állásából ismertté vált bizonyos kristályforma még nem jelenti azt, hogy a tibolonnak vannak polimorf módosulatai, továbbá az a tény, hogy egy dokumentum említést tesz egy vegyület bizonyos gyógyászati indikációkban történő alkalmazhatóságáról, még nem tekinthető úgy, mintha a vegyületet tartalmazó gyógyszerkészítményt már feltárták volna.⁸

4. AHOL A POLIMORFOK NEM SZABADALMAZTATHATÓK: INDIA

Az előzőekből is kitűnik, hogy amennyiben a polimorfia jelensége fennáll, megvan a lehetősége annak, hogy különböző kristályok képződjenek, ennek alapján tehát kézenfekvő „felfedezésnek” tűnhet az ilyen tárgyú találmány, amely ily módon sem a találmány fogalmának, sem pedig a feltalálói tevékenység kritériumának nem felel meg. Ezen az elven alapul a 2005-ben módosított indiai szabadalmi törvény idevonatkozó 3(d) szakasza, melynek értelmében nem tekinthető találmánynak: „... egy már ismert anyag új formájának pusztán felfedezése, amely nem az adott anyag már ismert hatékonyságának növelése eredményeként keletkezett, vagy egy már ismert anyag valamely új tulajdonságának vagy alkalmazásának felfedezése, vagy pedig egy ismert eljárásnak, szerkezetnek vagy készüléknek az új alkalmazása, hacsak ez utóbbi alkalmazás nem eredményez egy új terméket, vagy az eljárás nem alkalmaz legalább egy új reagenst.” A törvény tartalmazza ezen bekezdésének magyarázatát is: „ebbe a szakaszba értendők és a technika állásából már ismertté vált anyaggal azonosnak kell tekinteni különösen a sókat, észtereket, étereket, *polimorfokat*, a vegyületek tiszta formáit, az ismerttől eltérő részecskeméretű termékeket, az izomereket és izomerkeveréseket,

⁷ [2006] ScotCS CSOH 146

⁸ [2008] ScotCS CSIH 31

a komplexeket, illetve a már ismert vegyületek kombinációit és más származékait, kivéve, ha az alapvegyület hatásosságát érintő valamely tulajdonságot illetően *jelentős mértékű különbség* mutatkozik ezen származékok javára.”

A törvény megfogalmazása azonban semmilyen tekintetben nem egyértelmű, hiszen a „jelentős mértékű különbség” nem egzakt definíció: nem ad felvilágosítást sem arra, hogy ennek a különbségnek milyen mértékűnek kell lennie, sem pedig arra, hogy mely tulajdonságok összevetése során kell ennek a különbségnek megmutatkoznia.

Az indiai törvényalkotók – indoklásuk szerint – arra törekedtek, hogy a módosítás révén megakadályozzák egy adott molekula szabadalmi oltalmának örökkévalóságig történő meghosszabbítását. Az indiai gyógyszeripart érzékenyen érintette ugyanis számos nagy forgalmú hatóanyag oltalmi idejének – pusztán az alapszabadalom triviális változtatásai általi – meghosszabbítása. A teljesség igénye nélkül ide sorolható a fexofenadin hidroklorid (ALLEGRA[®], Aventis) „gyakorlatilag tiszta” formájára engedélyezett szabadalom, amely az oltalmi időt 2016-ra toltta ki, a Novartis oxkarbazepin (TRILEPTAI[®]) hatóanyagának adott részecskeméretére vonatkozó második szabadalma, illetve a GSK által kifejlesztett rosiglitazon később bejelentett maleátsója, amely további öt évvel nyújtotta meg a hatóanyagnak az alapszabadalom által biztosított védeltségét.

A Glivec-ügy

Az indiai szabadalmi törvény ilyen értelmű módosítása azonban hatalmas vihart kavart az originátorok körében, és ezt csak tetézte az *imatinib mezilát* β kristályformájának (GLIVEC[®], Novartis) szabadalmaztatása nyomán kirobbant – mostanra nemzetközi léptékűvé vált – vita. Az imatinib szabad bázist mint ígéretes rákellenes hatóanyagot először a 90-es évek elején állították elő, majd 1993-ban a Novartis US 5521184 számon szabadalmi bejelentést tett a szabad bázisra, illetve annak gyógyszerészetileg elfogadható sóira. A cég további kutatásai során különböző sókat állított elő, köztük az imatinib mezilátot, amelyre WO 99/03854 számon PCT-bejelentést tett. Ebben említést tettek a só különböző kristályformáiról, ám hamarosan kiderült, hogy ezek közül az ún. β kristályforma a legstabilabb, ami az imatinib bázisnál kb. 30%-kal kedvezőbb biológiai hozzáférhetőséget biztosít a szervezetben. Az FDA az USA-ban 2001-ben engedélyezte a vegyület forgalomba hozatalát a Novartisnak.

Az ügy háttérének megvilágításához célszerű egy kicsit megismerni az indiai szabadalmi rendszer sajátosságait. Indiában ugyanis – mint fejlődő országban – hosszú ideig nem volt lehetőség a gyógyszeripari tárgyú találmányokra termékoltalmat igényelni. Mivel ez alapvetően ellentétes a TRIPS-megállapodással,⁹ ezért 1999-ben olyan átmeneti rendelkezés lépett érvénybe, amelynek értelmében az indiai szabadalmi hivatal köteles befogad-

⁹ Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights

ni az ilyen tárgyú bejelentéseket, és az új, már a termékoltalom lehetőségét is magában foglaló törvény hatálybalépéséig „megőrizni” azokat. Ezeket a bejelentéseket nevezik ún. „mailbox”-bejelentéseknek, amelyeknek újdonságát – a rendszer jellegéből adódóan – a bejelentési nap és nem az új törvény hatálybalépésének (ami jelen esetben 2005) alapján kell elbírálni. A TRIPS-megállapodással összhangban azonban a korábbi szabadalmi törvény IV/A fejezete egy ún. korlátozott kizárólagos forgalombahozatali jogosultságot biztosított a gyógyszeripari találmányok részére, amennyiben azok bizonyos követelményeknek eleget tettek. Ezek közül a legfontosabb, hogy az adott hatóanyagnak legalább egy másik országban szabadalmi oltalom alatt kellett állnia, illetve ugyanabban az országban is és Indiában is forgalombahozatali engedéllyel kellett rendelkeznie. Az így kapott kizárólagos forgalombahozatali jogosultság öt évig, illetve az indiai szabadalmi bejelentés engedélyezéséig vagy elutasításáig volt érvényes.

A Novartis az imatinib mezilát β kristályformájára vonatkozóan ilyen „mailbox”-bejelentést tett Indiában, illetve kapott rá a más országokban megadott szabadalmak és forgalombahozatali engedélyek birtokában kizárólagos forgalombahozatali jogosultságot. Sajnálatos módon azonban a cég jelentősen visszaélt a helyzetével: néhány éven belül közel húsz alkalommal emelte a Glivec[®] árát, ami rendkívül népszerűtlenné tette a Novartist az indiai közvélemény szemében. Ebben a felfokozott hangulatban lépett életbe 2005-ben az új szabadalmi törvény, és annak ellenére, hogy majdnem 9000 „mailbox”-bejelentés várt érdemi vizsgálatra, illetve a hivatalnak gyakorlatilag nem volt az új törvény alkalmazásával kapcsolatosan bevett joggyakorlata, az imatinib mezilátra vonatkozó bejelentést soron kívül vizsgálta meg és utasította el a hivatal.

A döntés egyik indoka szerint a bejelentés nem tekinthető újnak az US 5521184 számú szabadalom tükrében, mivel az nemcsak az imatinib szabad bázist, hanem annak bármely – a szakember számára szokásos eljárás keretében – előállítható sóját, így a mezilátját is feltárta. A szóban forgó szabadalom 6. és 23. igénypontja ráadásul az imatinib gyógyszerészileg elfogadható sóit is igényli, illetve az erre a szabadalomra alapított – az USA szabadalmi hivatalában engedélyezett – SPC¹⁰ kifejezetten meg is nevezi az imatinib mezilátot mint hatóanyagot. Mindezek tükrében tehát a hivatal bizonyítottan látta, hogy a vegyület korábban már ismertté vált, így annak előállítása kézenfekvő.

A másik indokot éppen a frissen módosított törvény 3(d) szakasza szolgáltatta, melynek értelmében az új származékok (így pl. a polimorfok) esetében az alapvegyülethez képesti jelentős hatásbeli különbséget kell igazolni. A hivatal szerint azonban az imatinib mezilát β kristályformájának „csak” 30%-kal jobb biológiai hozzáférhetőségének kísérleti adatokkal történő alátámasztása, ami ráadásul vélhetően a szabad bázis és a mezilát vízoldhatósági különbségéből adódik, nem elégíti ki a fenti törvényi feltételt.

¹⁰ Supplementary Protection Certificate (kiegészítő oltalmi tanúsítvány)

Az indiai törvényhez kapcsolódó hivatali módszertani útmutatóban a 3(d) szakaszra vonatkozóan ráadásul az alábbi olvasható: „Az elbíráló összehasonlítja az ismert vegyületet és az új formát azok tulajdonságai, illetve a többlethatás szempontjából. Abban az esetben azonban, ha az új formát továbbalakítják még egy másik új formává, akkor az összehasonlítás alapja a már létező (új) forma és a második új forma közötti különbség, nem pedig az alapvegyület és a második új forma közötti különbség.”

Az indiai hivatal vélhetően ezt az elvet vette alapul, mivel szerinte az alapvegyületet (az imatinib bázist) először egy új formává, vagyis imatinib meziláttá alakították, amelyet tovább kristályosítottak egy másik (imatinib mezilát β kristályforma) formává. Ebből az is következhetne, hogy korábban az imatinib mezilátnak már egy másik, pl. α kristályformája is ismertté vált. Felvetődik tehát a kérdés, hogy mi tekinthető annak a korábban már ismert formának, amihez az imatinib mezilát β kristályformának többlethatását viszonyítani kell, hiszen a 3(d) szakasz értelmében ez lehet maga az imatinib mezilát vagy annak egy másik (pl. α) polimorfja. Ugyanakkor csak azon formák tekinthetők ismertnek, amelyek a β kristályformára vonatkozó szabadalmi bejelentés napján ténylegesen ismertek voltak, tehát ha sem az imatinib mezilát, sem pedig az α kristályforma nem ismert (vagyis új), akkor ezek egyike sem szolgálhat a 3(d) szakaszban meghatározott összehasonlítás alapjául.

Mindezekből az a fontos következtetés vonható le, hogy minden egyes bejelentés esetén körültekintően kell meghatározni azt, hogy melyik vegyület tekinthető ismertnek, hiszen nem feltételezhető, hogy minden új só vagy forma, amiről a bejelentés említést tesz, ismertnek tekinthető. A módszertani útmutató azonban – pusztán értelmezési okokból – kiskaput nyit az originátorok által benyújtott szabadalmi bejelentések előítéletes elbírálásához, ami az indiai generikus ipar szempontjából nem elhanyagolható jelentőségű. Szakemberek ugyanis azzal számolnak, hogy a Novartiséhoz hasonló „mailbox”-bejelentések engedélyezése az indiai gyógyszerpiac mintegy 15%-át hátrányosan érintené, mivel a generikus gyártóknak vissza kellene hívnuk a piacról az ezekben igényelt hatóanyagokat. Az indiai gyógyszercégek azonban – a fentiek miatt talán nem is alaptalanul – abban bíznak, hogy ezen bejelentések jó része nem fog oltalomban részesülni, hiszen a „mailbox”-rendszer kifejezetten az 1995 és 2005 között felfedezett új gyógyszerhatóanyagok oltalmára jött létre, ám ezek száma nem haladja meg a 135-öt. Ebből következik, hogy a többi ilyen függő bejelentés vagy nem kellően megalapozott (és ezért utasítható el), vagy egy már ismert és szabadalmi oltalom alatt álló vegyület valamely módosulatára (pl. sójára, izomerjére, metabolitjára, polimerjére, szolvátjára stb.) vonatkozik, ami a 3(d) szakasz értelmében ki van zárva a szabadalmi oltalomból.

A Novartis természetesen fellebbezett a döntés ellen a chennai székhelyű Madras Legfelsőbb Bíróságon, ám a bíróság helybenhagyta az elsőfokú döntést. A Novartis a szakmai indokokon túl többek között azzal is érvelt, hogy az indiai szabadalmi törvény 3(d) szakasza nincs összhangban a TRIPS-megállapodás 27. cikkelyében foglaltakkal, mivel az diszkriminatívan kezeli a gyógyszeripar speciális műszaki területét, ami ráadásul ellentétes az

indiai alkotmány 14. cikkelye által biztosított törvény előtti egyenlőség elvével is. Egyes indiai szakértők szerint azonban a TRIPS-megállapodás csupán iránymutatásnak tekinthető, amelyet minden ország saját nemzeti politikájával összhangban értelmezhet. Ez a vélemény az utóbbi időben csak erősödni látszik, miután több ázsiai állam, köztük a Fülöp-szigetek, a Maldív-szigetek, Pakisztán, Sri Lanka, Vietnam, Indonézia, Malajzia és Banglades is jelezte, hogy az indiai szabadalmi törvény 3(d) szakaszához hasonló módosítást kíván eszközölni saját szabadalmi törvényében.

A Novartis ezt követően írásos petíciót nyújtott be szintén a Legfelsőbb Bíróságra a szabadalmi törvény 3(d) szakasza alkotmányosságának felülvizsgálata kérdésében, amit a bíróság elutasított, és az ügy megoldását a WTO¹¹-tól várja. Sokan ráadásul tévesen úgy gondolják, hogy a Novartis keresete arra irányul, hogy ellehetetlenítse a fejlődő országokban élő szegények olcsó gyógyszerhez való jutását. A Glivec® – ideértve annak generikus változatait is – azonban csak egy a sok gyógyszer közül, amelyek egy és ugyanazon betegség gyógyítására alkalmasak, tehát a hatóanyagra vonatkozó szabadalom nem zárna ki azon generikus cégeket a piacról, amelyek a már lejárt szabadalmú imatinib bázist gyártják és forgalmazzák.

A döntésre várva könnyen felvetődhet a fejlett és fejlődő országok közötti éles különbségtétel kérdése, különös tekintettel néhány, az utóbbi években ugrásszerű fejlődésnek indult országra, mint Kína, Brazília vagy éppen India. Gazdasági elemzők ezért egyre gyakrabban hallatják hangjukat ebben a kérdésben, és kritizálják a WTO által önkényesen definiált fejlett és fejlődő ország kategóriákat, hiszen India példája jól mutatja, hogy vannak országok, amelyek nem sorolhatók egyikbe sem. Tekintettel azonban arra, hogy az ország lakosságának 26%-a még mindig a szegénységi határ alatt él, gyakorlatilag kizárólag közegészségügyi megfontolásokból Indiának a fejlődő országok közé történő besorolása változatlan.

A GLIVEC®-ügy kapcsán azonban abban mindenki egyetért, hogy Indiának joggyakorlata kialakítása során az USA vagy az EPO joggyakorlatát alapul véve kellene meghatározni egy adott vegyület vagy származék nem várt, illetve váratlan hatásának fogalmát. Ennek keretében pedig nemcsak a kedvezőbb gyógyászati hatást, hanem egyéb más, szignifikánsan előnyös tulajdonságot, mint például a vegyület jobb biológiai hozzáférhetőségét, stabilitását vagy kisebb vízmegkötő képességét is figyelembe kellene venni a kézenfekvőség megítélésakor. Megjegyzendő, hogy az USA joggyakorlatában a kézenfekvőség (és ezáltal a feltalálói tevékenység) megítélésének során a nem várt tulajdonságok megléte csak másodlagos szempont, és csak abban az esetben válik relevánssá, ha a technika állásából ismert dokumentumok kombinációjának tükrében sem dönthető el egyértelműen, hogy a szakember számára kézenfekvő volt-e az adott polimorf előállítás.

¹¹ World Trade Organization (Kereskedelmi Világszervezet)

5. MAGYARORSZÁGI JOGESETEK

Finaszterid

A *finaszterid* egy, a II. típusú 5 α -reduktáz enzim gátlása révén ható szintetikus antiandrogén szteroid származék, amelyet a Merck cég fejlesztett ki. A finaszterid alacsony dózisban a jóindulatú prosztatatahiperplázia (prosztatamegnagyobbodás) kezelésére alkalmas, és az USA-ban az FDA 1992-ben erre az indikációra adta ki a forgalombahozatali engedélyt. A Merck a vegyületet tartalmazó készítményt PROSCAR[®] néven hozta forgalomba. Az időközben elvégzett kísérletek azt mutatták, hogy a vegyület nagyobb dózisban a férfias típusú kopaszodás, valamint a prosztatarák kezelésére is alkalmas. A vegyületre, illetve annak előállítására számos szabadalmi bejelentést tett a Merck, köztük Magyarországon is. Az akkor hatályos szabadalmi törvény a bejelentés napján nem tette lehetővé a termékoltalmat, azonban lehetőség volt ún. átmeneti szabadalmi oltalmat kérni a termékigénypontokra. Az Magyar Szabadalmi Hivatal (MSZH) HU 210535 lajstromszámon engedélyezte a finaszterid I és II polimorf formáira vonatkozó igénypontokra az átmeneti oltalmat, melyekben a Merck a termékeket egyrészt előállítási eljárásukkal (product-by-process-igénypontok), másrészt pedig röntgen-pordiffraktogramjaik jellemző csúcaival jellemezte.

1995-ben a Richter Gedeon Vegyészeti Gyár Rt. megsemmisítési kérelmet nyújtott be az MSZH-hoz, amelyben kérte a hivatal, hogy a szabadalmat keletkezésére visszaható hatállyal annak teljes terjedelmében semmisítse meg. A kérelmező érvelése szerint egy korábbi dokumentumból a finaszterid I és II polimorf formái olyan mértékben váltak ismertté, hogy ennek tükrében az oltalom tárgya már nem tekinthető újnak. A felek nyilatkozattétele és a tanácsi tárgyalás eredményeképpen a hivatal a vizsgált HU 210535 lajstromszámú szabadalmat keletkezésére visszaható hatállyal teljes terjedelmében megsemmisítette, mivel álláspontja szerint az valóban nem tett eleget a szabadalmi törvény (Szt.) 2. §-ában foglalt újdonság követelményének. A találmány tárgyát képező polimorf I és polimorf II módosulatok ugyanis termékként már nyilvánosságra jutottak a köz számára hozzáférhetően az elsőbbség napja előtt a kérelmező által idézett dokumentumban, amely elegendő kitanítást nyújtott egy átlagos tudású, a szakterületen jártas szakember számára az átmeneti oltalom tárgyát képező termékekre nézve. A két polimorf módosulatot az újdonságrontó dokumentum azonosításra alkalmasan, objektív adatokkal jellemezte, valamint egyértelmű utalást tett a termékek előállítására is. A fenti dokumentum alapján egyértelmű, hogy a polimorf módosulatokat előállították, azok szerkezetét, tulajdonságait leírták a megsemmisítési eljárás tárgyát képező szabadalom elsőbbségeit megelőzően, azaz a nevezett termékek nem tekinthetők újnak.

Az MSZH határozata ellen a szabadalmas megváltoztatási kérelmet nyújtott be a Fővárosi Bíróságra, amely 2000-ben FB/3.Pk.26.213/1998/31 számú végzésében a megváltoztatási kérelmet elutasította. A Fővárosi Bíróság ezen végzése ellen a Merck a Legfelsőbb Bíróság-

nál mint másodfokú bíróságnál fellebbezett, ám az 2002-ben a LfB/Pkf.IV.25.883/2000/10 számú végzésében a Fővárosi Bíróság végzését helybenhagyta.

Nátrium-alendronát

A Merck által kifejlesztett *alendronsav* egy bifoszfónát típusú vegyület [kémiai neve 4-amino-1-(hidroxi-butilidén)-1,1-biszfoszfonsav], amelynek nátriumsója a *nátrium-alendronát*. Ez utóbbi vegyületet FOSAMAX[®] néven hozták világszerte forgalomba a nők menopauzával összefüggő csontritkulásának kezelésére. A Merck első, a nátrium-alendronátra vonatkozó szabadalma 2008-ban járt le az USA-ban, ahol a TEVA és a Barr cég máris megkezdte a gyógyszer generikus változatainak forgalmazását. Magyarországon a Merck HU 211908 lajstromszámon átmeneti szabadalmi oltalmat kapott az alendronsav-mononátriumsó-trihidrátra, valamint az ezt tartalmazó, csontritkulás kezelésére alkalmas gyógyászati készítményre.

A Richter Gedeon 2003-ben nyújtott be megsemmisítési kérelmet az MSZH-hoz, amelyben kérte a hivatalt, hogy a szabadalmat keletkezésére visszaható hatállyal annak teljes terjedelmében semmisítse meg újdonság hiányában. A felhozott dokumentumok, a felek nyilatkozatai és a 2004-ben lezajlott szóbeli tárgyalás alapján az MSZH tanácsa megsemmisítette a szabadalmat. Az MSZH határozatának indoklása szerint a szakember számára nyilvánvaló megoldás, hogy valamely ismert szerves savból – önmagában ismert módon – annak nátriumsóját elő tudja állítani, főként ha egy szerkezetiileg hasonló (4 szénatomos alkilénlánc helyett 5 szénatomos alkilénláncan azonos funkció csoportokat tartalmazó) sav példáján az előállítás kiviteli példa formájában is be van mutatva. Ez a példa egyébként szakember számára a sóképzés tekintetében semmilyen, a szakember számára nem rutinszerűen alkalmazott megoldást nem tartalmaz. Az pedig, hogy egy vizes oldatban előállított só kristályvizet tartalmazó formában kristályosodik, szakember számára szintén kézenfekvő, és nyilvánvalóan vizsgálendő feladat az analitikai ellenőrzések során. A csatolt szakértői vélemény is azt támasztja alá, hogy alendronsavból kiindulva a preparatív szerves kémiában szokásos módon – vizes közegben nátrium-hidroxid vagy valamely lúgosan hidrolizáló só, pl. nátrium-hidrogén-karbonát oldatával – végezve az előállítást az alendronsav nátriumsója trihidrát formájában izolálható. Ezért a hivatal arra a következtetésre jutott, hogy feltalálói tevékenység nélkül is el lehetett jutni az alendronsav-mononátriumsó-trihidrát előállításához. A hivatal álláspontja szerint tehát az alendronsav-mononátriumsó-trihidrát nem volt új az elsőbbség időpontjában, így az arra vonatkozó igénypontok nem felelnek meg a Szt. 2. §-a szerinti újdonság követelményének.

Az MSZH határozata ellen a szabadalmas megváltoztatási kérelmet nyújtott be a Fővárosi Bíróságra, amely 2005-ben FB/3.Pk.22.880/2005/11 számú végzésében a megváltoztatási kérelmet elutasította. A Fővárosi Bíróság ezen végzése ellen a Merck a Fővárosi Ítéltáblánál mint másodfokú bíróságnál fellebbezett, ám az 2006-ban FITB/8.Pkf.26.241/2005/6 számú végzésében a Fővárosi Bíróság végzését helybenhagyta.

Atorvasztatin

A felsorolásból nem maradhat ki egy még folyamatban lévő ügy. Az *atorvasztatin* egy sztatín típusú koleszterinszint-csökkentő vegyület, amelyet a Warner-Lambert Company fejlesztett ki. A cég először az alapvegyületre, majd később annak különböző kristályformáira tett szabadalmi bejelentést, ezzel párhuzamosan pedig LIPITOR® néven hozta világszerte forgalomba a vegyületet tartalmazó készítményt. A WO 97/03959 számú PCT-bejelentés Magyarországon P9900678 ügyszámon lépett nemzeti fázisba, és HU 223599 lajstromszámon engedélyezett rá az MSZH szabadalmat, amely az atorvasztatin I-es, II-es és IV-es kristályformájára vonatkozik. A szabadalom ellen 2006-ban két kérelmező is (a TEVA és az EGIS) megsemmisítési kérelmet nyújtott be, amelyek tárgyalása 2009 első negyedévére várható.

6. ÖSSZEFOGLALÁS

A jelenlegi gazdasági helyzet világszerte hatalmas nyomást gyakorol a gyógyszerkutatásban érdekelt cégekre, mivel az új hatóanyagok kifejlesztésének egyre növekvő költségei és az a tény, hogy a klinikai teszteken a potenciális gyógyszerjelölt molekulák egyre nagyobb hányada bukik el, jelentősen csökkenti az új gyógyszervegyületek, valamint a rájuk vonatkozó szabadalmi bejelentések számát. A generikus cégek pedig, amelyek az originátoroknál jóval szerényebb anyagi lehetőségekkel bírnak, tovább fokozzák ezt a nyomást azáltal, hogy a már sikeresen forgalmazott hatóanyagok még érvényes szabadalmi ellen rendre megsemmisítési kérelmeket nyújtanak be. Mindezek eredményeképpen a világ vezető gyógyszercegei napjainkra soha nem látott nehézségekkel szembesültek, így az originátor cégek természetes túlélési stratégiái között rendkívül fontos szerepet játszanak a már ismert hatóanyagok új kristálymódosulatainak – lehetőleg minél szélesebb körű – szabadalmi oltalom alá való helyezése. Egy gyógyszerkutatással foglalkozó szakember egyszer úgy nyilatkozott, hogy egy adott vegyület kristályformáinak száma egyenesen arányos a vegyület kutatására fordított idővel és pénzzel.

Mivel a gyógyszeripar területén a szabadalmak döntő szerepet játszanak az innováció elősegítésében, ezért mind a szabadalmasok, mind pedig a gazdasági verseny résztvevői számára elengedhetetlenül fontos a szabadalmi törvények alkalmazásában és értelmezésében bekövetkező legkisebb változások figyelemmel kísérése is. Ezzel párhuzamosan a nemzeti szabadalmi hivatalok munkája is folyamatosan változik és átértékelődik, hiszen – mint az innováció megítélésének mértékadó – egységes iránymutatást kell adniuk a piaci résztvevők gazdasági érdekei és a – valóban haladást eredményező – szellemi termékek erős szabadalmi oltalmára irányuló törekvések közötti összecsapásban. Éppen ezért a szabadalmi hivataloknak nagy felelősségük van abban a kérdésben, hogy egy már szabadalmi védelem alatt álló, értékes farmakológiai hatással rendelkező molekula különböző polimorfjainak (ideértve: hidratjainak/szolvátjainak) sorozatos szabadalmaztatása révén ne lehessen jogtalanul kiterjeszteni az eredeti oltalmi kört és – nem utolsósorban – meghosszabbítani az

oltalmi időt. (Természetesen ezen származékok előállítási eljárása szabadalmaztatható abban az esetben, amennyiben maga az eljárás, illetve az általa nyert termék valóban új, és az eljárás eleget tesz a feltalálói tevékenység követelményének.) Ugyanakkor a polimorfokra vonatkozó szabadalmi bejelentések újdonságát és feltalálói tevékenységét minden esetben kiemelt gondossággal kell megvizsgálni annak érdekében, hogy a ténylegesen új megoldások ne hullhassanak ki idejekorán a szabadalmi törvény túl szigorú és esetleg egyoldalú értelmezésének rostáján.

A fentiekből következően létfontosságú, hogy a szabadalmi hivatalok felismerjék: döntéseik közvetlen hatással vannak az emberek életére és egészségére is, ezért a közérdek védelme egyik alapvető küldetésük azáltal, hogy kizárólag eredeti, új és feltalálói tevékenységen alapuló szabadalmakat engedélyeznek. A nem megfelelő színvonalú „találmányokra” vonatkozó szabadalmak ugyanis akadályozhatják a gazdasági versenyt azáltal, hogy a kisebb gazdasági potenciállal bíró versenytársak (mint pl. a generikusok) anyagi forrásaik jó részét kénytelenek a nem megalapozottan engedélyezett szabadalmak megsemmisítésére, illetve az originátorok által ellenük indított bitorlási perek költségére fordítani.