

Dr. Mikló Katalin

GYÓGYSZERHATÓANYAGOK PRODRUGJAI ÉS METABOLITJAI A SZABADALMI JOG TÜKRÉBEN

*Mi volt előbb: a tyúk vagy a tojás?
Avagy utazás a gyógyszerek, prodrugok és
metabolitok Bermuda-háromszögébe.*

Prodrugok, metabolitok és jelentőségük a gyógyszeriparban

A gyógyszerfejlesztés folyamata jelentősen átalakult az elmúlt évtizedek során, mivel az olyan modern technológiák, mint a számítógépes gyógyszertervezés, a kombinatorikus kémia vagy a nagy áteresztőképességű screenelési technikák nagyszámú ígéretes gyógyszerjelöltet eredményeznek. Ezek a technikák azonban nem segítenek azon a problémán, hogy a gyógyszermolekulák fizikai-kémiai, valamint farmakokinetikai sajátosságai gyógyszerkiszáradási szempontból gyakran nem nevezhetők optimálisnak, így ezen új vegyületek egyre nagyobb eséllyel buknak el a preklinikai, illetve klinikai vizsgálati fázisban.

A gyógyszerfejlesztések sikeressége érdekében ma már számos eljárás létezik arra, hogy egy ígéretes hatóanyag gyenge felszívódási vagy éppen formázhatósági tulajdonságain javítsanak. Az egyik ilyen lehetőség az adagolási forma kialakításában rejlik: egy optimálisan megválasztott gyógyszerformulával jelentősen javíthatók a felszívódási, illetve az esetleges metabolizálódási problémák. Szintén gyakori, hogy gyógyszeranalógokat fejlesztenek ki, vagyis a leghatásosabb vegyülethez szerkezetileg rendkívül hasonló származékokat állítanak elő, amelyekről kedvezőbb fizikai-kémiai tulajdonságokat remélnek. Ez utóbbi eljárásnak azonban kétségkívül hátránya lehet, hogy a szerkezeti módosítások során esetleg éppen a biológiai aktivitásért felelős szerkezeti részen kell olyan mértékben változtatni, hogy az a gyógyhatás csökkenéséhez vagy éppen elvesztéséhez vezet.

A napjainkban leggyakrabban alkalmazott stratégia a fenti problémák kiküszöbölésére az ún. prodrug-technológia. A prodrug elnevezést először körülbelül 40 évvel ezelőtt vezették be az olyan vegyületekre, amelyek a szervezetbe kerülve még a gyógyhatás kifejtése előtt biotranszformációt szenvednek. A hetvenes és nyolcvanas években a prodrug-technológiát elsősorban a már forgalomban lévő gyógyszerek fizikai-kémiai, biofarmakológiai és/vagy farmakokinetikai tulajdonságainak javítására használták, manapság azonban a prodrugok tervezése és kutatása a lead-optimalizáció egyik fontos lépése lett a gyógyszerfejlesztési folyamaton belül. A prodrug-technológia értékes eszköze lehet továbbá az ígéretes kémiai szerkezetek optimalizálásának, illetve segíthet megoldani a formulálási problémákat és a

hatóanyagok célba juttatását is. A prodrug-technológia fontosságát mutatja az a tény is, hogy a világon engedélyezett és forgalomban lévő gyógyszerek mintegy 5%-a esik a prodrug kategóriába, és ez a szám emelkedő tendenciát mutat.

Gyógyszernek azokat a vegyületeket nevezzük, amelyek rendelkeznek valamilyen gyógyászati hatással, azokat a vegyületeket pedig, amelyek a szervezetbe történő bekerülés után *in vivo* egy másik, aktív hatóanyaggá metabolizálódnak, prodrugnak nevezzük. Az aktív metabolitok tehát – ahogyan a nevük is mutatja – olyan vegyületek, amelyek egy gyógyszer beadását követően aktív végtermékként keletkeznek, kifejtve a szervezetben a kívánt gyógyászati hatást. A prodrugok végső soron egy adott gyógyszermolekula inaktív prekursorai, amelyek kémiai és/vagy enzimatisz átalakulást követően válnak aktívvá, és fejtik ki farmakológiai hatásukat. Korábban a prodrugokat reverzibilis vagy bioreverzibilis származékoknak, látens gyógyszereknek és biolabilis gyógyszerhordozó konjugátumoknak is nevezték, ma már azonban a prodrug elnevezés az egységesen elfogadott fogalom ezekre a vegyületekre. A legtöbb esetben a prodrugok olyan egyszerű kémiai származékok, amelyek legfeljebb egy-két kémiai vagy enzimatisz reakciólépésre vannak a valódi hatóanyagtól. Sőt, egyes esetekben a prodrug akár két aktív hatóanyagot is szolgáltathat úgy, hogy azok kémiai kötéssel egyetlen molekulát alkotnak, és mindegyik molekula a másik hatóanyag elővegyületeként tekinthető.

Természetesen a prodrugoknak is lehetnek hátrányos tulajdonságaik, amelyek kiküszöbölhetőek azáltal, ha a prodrugot egy másik prodrugból állítják elő: ezek az ún. kettős prodrugok vagy pro-prodrugok. Például ha egy prodrug oldatban nem mutat túl jó stabilitást, akkor a probléma orvosolható lehet egy kettős prodruggal, amelyből *in vivo* enzimatisz hidrolízissel szabadul fel az a prodrug, amelyből végül az aktív hatóanyag keletkezik. Ez az eljárás valósult meg például az epilepszia kezelésére szolgáló foszfenitoin, a HIV-ellenes tenofovir és a glaukóma kezelésére szolgáló pilokarpin fejlesztése esetében is.

A legtöbb prodrug a hatóanyag-molekulához könnyen hasítható kötéssel kapcsolódó karboxil-, foszfát-, hidroxil- vagy aminocsoportot tartalmaz, a kémiai kötést pedig úgy alakítják ki, hogy az a gyógyszerformulálás során kellően stabil, ám enzimekkel *in vivo* könnyen felszakítható legyen annak érdekében, hogy a beadást követően minél hamarabb felszabaduljon a hatóanyag. A hatóanyag felszabadulása gyorsítható például a pH-érték megfelelő eltolásával az *in vivo* körülményeknek megfelelő, kevésbé bázikus (pH=7.4) tartományba, ám ezt a módszert általában korlátozza az a tény, hogy nehéz megfelelően stabil gyógyszerformát kialakítani erre a célra.

A kötések hasítására alkalmas legfontosabb enzimek a különböző észterázok és alkalisz foszfatázok, amelyek a nyálkahártyában, a vérben, a májban és egyéb szervekben is megtalálhatóak. De a kevésbé gyakori enzimek, mint például az aminoaciláz, a GGT (γ -glutamiltranzsferáz), a dipeptidázok, az amino- és karboxipeptidázok és a β -glükuronidázok is alkalmasak lehetnek a prodrugok biokonverziójának végrehajtására. Tekintettel arra,

hogy a fenti enzimek nem minden szövetben fordulnak elő, ezek főleg szervspecifikus hatóanyagleadás esetén játszhatnak fontos szerepet.

Számos olyan korábbi, de újabb gyógyszer is létezik, amelyek ugyan prodrugok, mégsem tartalmazzák az említett csoportok egyikét sem. Ilyen például a gyulladáscsökkentő hatású nabumeton, amely egy, a májban végbemenő, oxidáz enzim katalizálta gyors biotranszformáció révén alakul át az aktív hatóanyaggá. De itt említhetünk még számos vírus- vagy rákellenes szert is, amelyekből valamely kináz enzim hatására *in vivo* keletkezik a bioaktív hatással rendelkező megfelelő mono- vagy trifoszfátszármazék.

Ezekben és az ehhez hasonló esetekben az *in vitro* vizsgálatok csak kevésbé adnak támpontot az *in vivo* körülmények között lezajló folyamatokról, ráadásul az állatkísérletek eredményei is jelentős eltérést mutathatnak az adott állatfajra jellemző speciális metabolikus folyamatoktól függően.

A prodrugok gyógyászati alkalmazása az összetett biokémiai folyamatok ellenére nem újkeletű, hiszen az első ismertté vált példák egészen a XIX. századig nyúlnak vissza. Az acetanilidet már 1886-ban is alkalmazták fájdalomcsillapításra, hatásmechanizmusát azonban csak jóval később sikerült megmagyarázni, amikor fény derült arra, hogy a szervezetben acetaminofenné, vagyis közismertebb nevén paracetamollá metabolizálódik. A fenacetin – amit a vesére gyakorolt toxikus hatása miatt kivontak a forgalomból – szintén azáltal fejtette ki hatását, hogy egy *O*-dealkilezést követően acetaminofenné alakult. Bár sem az acetanilidet, sem pedig a fenacetidet nem annak szánták, utólag már könnyű felismerni a prodrug jelleget ezekben a vegyületekben.

További példaként említhető a meténamin, amit 1899-ben a berlini székhelyű Schering cég hozott forgalomba a húgyúti fertőzések kezelésére. A vegyület hatása abban rejlett, hogy a szervezetbe kerülve a köztudottan fertőtlenítő hatású formaldehid szabadult fel belőle. De idesorolhatjuk még a jól ismert gyulladáscsökkentő hatású aszpirint (Bayer) is, ami a nátrium-szalicilát kevésbé irritáló formájaként került forgalomba, vagy a prontosilt, ami az első szulfocsoport-tartalmú gyógyszer és egyben a szulfonamid prodrugja is volt.

Napjainkban is számos olyan gyógyszer van, amelyek – a teljesség igénye nélkül – idesorolhatók: a kodein, ami részben morfinná metabolizálódik, a fenilbutazon, ami oxifenilbutazonná transzformálódik, a primadone, ami fenobarbitonná alakul vagy a diazepam, ami dezmetil-diazepammá és oxazepammá alakul át a szervezetben. Az utóbbi példákban azonban nemcsak a metabolitok, hanem maguk az alapvegyületek, vagyis a prodrugok is aktív hatóanyagok.

Az 1950-es években indult el az első olyan tudatos kísérletsorozat, amely a prodrugokat hívta segítségül egy gyógyszerhatóanyag által okozott nehézségek kiküszöbölésére, és ez az antibiotikumként ismert klóramfenikolhoz köthető. A klóramfenikol vízben nagyon rosszul oldódik (2,5–4 mg/ml), ráadásul rettenetesen keserű ízű. A vegyület forgalomba hozatalát követően nem sokkal két prodrugot is kifejlesztettek: a klóramfenikol-hemiszukcinát nátriumsót intravénás és intramuszkuláris adagolásra, valamint fülészeti célokra, a

klóramfenikol-palmitátot pedig a gyermekgyógyászatban használható, szuszpenzió formátumú adagolásra. Bár a vízdoldható hemiszukcinát-észter rendkívül sikeres termék volt, mégis adódtak problémák: a klóramfenikollá történő *in vivo* metabolizmus ugyanis csak részben ment végbe, miközben a prodrug egy része változatlan formában ürült a veséken keresztül. A palmitát-észter – amit kifejezetten gyermekgyógyászati célra fejlesztettek ki – a klóramfenikol keserű ízét ugyan nélkülözte, ám polimorfiaira való hajlamáról ma is legendákat mesélnek: számos módosulata közül csupán a β -polimorfból szabadult fel szignifikáns mennyiségű klóramfenikol az orális adagolást követően.

A kezdeti nehézségeket követően azonban számos gyógyszer esetében alkalmazták sikerrel a prodrug-technológiát, és ez a sikertörténet napjainkban is folytatódik. A legismertebb és legjobb eladási adatokkal bíró prodrug-gyógyszerek közül kiemelhetjük a Hepsara[®]-t, ami a hepatitis B kezelésére alkalmas adefovir prodrugja, illetve a Viread[®]-ot, ami a HIV-fertőzések kezelésére szolgáló tenofovir prodrugja. Mindkét vegyület a Gilead Sciences terméke, de ők fejlesztették ki az influenza elleni gyógyszert, a Tamiflu[®]-t vagy más néven oseltamivirt is (napjainkban sokat hallani róla az új típusú H1N1 influenza kapcsán), ami nem más, mint az aktív hatóanyag etilészter prodrugja. A Roche Holding AG nevéhez fűződik egy másik antivirális prodrug, a Valcycte[®] kifejlesztése, míg a Sankyo/Forest hozta forgalomba a magas vérnyomás kezelésére szolgáló, Benicar[®] nevű prodrugot, a Pfizer pedig a parecoxib nátriumot (Dynastat[®]) fejlesztette ki, ami egy új COX-2 inhibitor hatású hatóanyagnak, a valdecoxibnak a vízdoldható és injektálható formája. Szintén az utóbbi időben került forgalomba a HIV kezelésére szolgáló Lexiva[®] (foszamprenavir), ami az amprenavir vízdoldható foszfátészterének kalciumsója. Ráadásul a Vertex és GlaxoSmithKline által együttesen kifejlesztett foszamprenavir számos klinikai és gazdasági előnnyel bír az amprenavirral (Agenerase[®]), vagyis az aktív hatóanyaggal szemben. Az amprenavir ugyanis rendkívül gyengén vízdoldható (0,04 mg/ml), ezért lágyszelatin-kapszulákban kiszerezve hozzák forgalomba, kapszulánként 150 mg hatóanyag-tartalommal. Az amprenavir napi dózisa azonban felnőttek esetében 2x1200 mg, azaz naponta kétszer nyolc kapszula, ami rendkívül kényelmetlenné teszi a gyógyszer szedését a betegek számára. A foszamprenavir vízdoldhatósága jobb (0,3 mg/ml), ráadásul 700 mg prodrugot tartalmazó tablettaként lehet kiszerezni, ami 600 mg amprenavirnak felel meg, így az adagolás jóval egyszerűbbé vált (mindössze napi kétszer két tablettát kell bevenni), és a prodrug bevitelét követően a hatóanyag plazmaszintje összemérhető az amprenavirkapszulák adagolását követően mérhető szinttel.

A foszamprenavirnak azonban még egy további hatalmas előnye van: kifejlesztésével ugyanis újraindult a szabadalmi időszámítás, mivel az amprenavirra vonatkozó szabadalmi bejelentést 1993-ban tették (tehát 2013-ban lejár az oltalom), míg a foszamprenavirra vonatkozó bejelentés 1999-es elsőbbségű (2002-ben engedélyezték), vagyis szabadalmi oltalma majd csak 2019-ben fog lejárni. Ez szabadalomjogilag hasonlóan előnyös helyzetet teremtett ahhoz, mint amikor 1996-ban a Parke-Davis/Warner-Lambert (ma már Pfizer) forgalomba hozta a foszfenitoint (Cerebyx[®]), a nátrium-fenitoin egy biztonságosabban

injektálható formáját, és ezáltal a cég visszaszerezte azt a piaci részesedést, amit a nátrium-fenitoin szabadalmi oltalmának lejártakor elvesztett. Ide sorolható még a foszfluconazolra (Procif®) vonatkozó szabadalmi oltalom megszerzése is. A foszfluconazol a Pfizer korábbi, nagy sikerű antifungális vegyületének, a fluconazolnak a vízoldható, injektálható foszfát prodrugja.

Létezik a prodrugoknak egy olyan csoportja is, amelyet nem mindig lehet megkülönböztetni a gyógyszerektől: ezeket „öngyilkos” inhibitormolekuláknak is nevezik, mivel a metabolikus aktiválódás során a reaktív intermedier kémiaileg reagál az egyik receptor komponenseivel, ezáltal inaktíválva magát a receptort. Jó példa erre a vérlemezke-aggregációt gátló klopidozrel biszulfát (Plavix®). A klopidozrelnek (ami egy metilészter) csak egy kis hányada metabolizálódik 2-oxoklopidozrelle, majd a farmakológiailag aktív tiol metabolittá, a nagyobbik hányadról ugyanis *in vivo* lehasad a metilészter, ami egy farmakológiailag teljesen inaktív karbonsavat eredményez. Ez utóbbi azonban diszulfidkötést létesít az egyik receptor kötőhelyével, és ezáltal blokkolja a vérlemezke-aggregáció egyik kulcsfontosságú folyamatát. Az utóbbi idők kutatásai azt is kimutatták, hogy a gyomorsavszekréciót gátló hatású omeprazole (Prilosec®), illetve a lansoprazole is hasonló hatásmechanizmussal rendelkezik.

A prodrugok és a szabadalomjog

A fentiekből jól látható, hogy a prodrug-technológiát a legtöbb gyógyszerfejlesztéssel foglalkozó cég igyekszik kihasználni és maximálisan a maga javára fordítani. Ez azonban óhatatlanul felveti azt a kérdést, hogy a prodrugokra és/vagy aktív metabolitokra vonatkozó követő szabadalmak mennyire felelnek meg a szabadalmazhatósági kritériumoknak, ezek közül is kiemelve az újdonságot és a feltalálói tevékenységet.

A gyógyszeripari tárgyú szabadalmak esetében jól ismert az az elv, hogy amennyiben egy hatóanyag kiindulási vegyülete, illetve az abból történő előállítási eljárás a technika állásából már ismertté vált, akkor sem a hatóanyag, sem pedig az adott eljárás nem tekinthető újnak. De mi történik akkor, ha egy régóta ismert és gyakran használt gyógyszerhatóanyagról kiderül, hogy egyidejűleg prodrugként is hat, vagyis a szervezetben a fentiekben ismertetett módon egy másik hatóanyaggá alakul át, és tulajdonképpen ez utóbbi vegyület fejt ki hatását az adott receptoron, vagy reagál egy másik célmolekulával? Az ilyen esetekben a gyógyszerhatóanyag egyfajta kiindulási anyagnak tekinthető, amely a szervezet metabolizmusa által válik aktív metabolittá, a metabolizmus pedig úgy tekinthető, mint az az előállítási eljárás, ami már egy korábbi dokumentumból ismertté vált. A kérdés tehát az, hogy az aktív metabolit ismertnek tekinthető-e, ha az azt szolgáltató gyógyszerhatóanyag, illetve annak gyógyászati alkalmazása már ismert.

Ez a kérdés azért is lényeges, mivel ritkán lehet tudni egy gyógyszerként használható vegyület hatásmechanizmusát a szabadalmi bejelentés pillanatában. Általában egy-két évvel az

első bejelentést követően jut el a vegyületet kifejlesztő cég arra a pontra, hogy pontosan ismeri a vegyület biológiai hatásmechanizmusát, valamint a különböző metabolitokat. Ilyenkor az első szabadalmi bejelentést egy vagy több, a hatásért valójában felelős metabolitokra vonatkozó szabadalmi bejelentés követi.

A gyógyszerhatóanyagokra vonatkozó termékszabadalmak esetében – ideértve a metabolitokat és prodrugokat is – az igénypontok egy kémiai szerkezetre, leginkább egy (általános) képletre vonatkoznak, a gyógyászati hatásra vonatkozó igény pedig legfeljebb érintőlegesen jelenik meg az igénypontokban, vagyis az oltalom terjedelmét egyértelműen az igénypontokban igényelt kémiai szerkezeti képlet fogja meghatározni, ami egybecseng az Európai Szabadalmi Egyezmény (ESZE) 69. cikkében az igénypontokkal kapcsolatban megfogalmazottakkal. Az ESZE ugyanezen a helyen azonban arról is rendelkezik, hogy az igénypontokat a leírás és a rajzok alapján kell értelmezni, de Németország, az Egyesült Királyság, az USA és még számos ország szabadalmi joga is hasonlóan rendelkezik az igénypontok és a leírás viszonyáról.

Az ESZE támpontot is ad erre vonatkozóan a „Jegyzőkönyv az Egyezmény 69. cikkének értelmezéséről” kiegészítő rendelkezésében az alábbiak szerint:

„A 69. cikk nem értelmezhető oly módon, hogy az európai szabadalom alapján fennálló oltalom terjedelmét az igénypontokban használt szavak pontos, szó szerinti jelentése alapján kell érteni, és hogy a leírás és a rajzok kizárólag az igénypontokban található ellentmondások feloldására szolgálnak. Nem értelmezhető oly módon sem, hogy az igénypontok csupán iránymutatást adnának, és hogy a tényleges oltalmi kör kiterjedhet arra, ami a szakember számára a leírás és a rajzok vizsgálata után a szabadalmas igényeként megjelenik. Ezzel ellentétben az értelmezésnek e két magyarázat között oly módon kell állást foglalnia, hogy egyaránt biztosítsa a szabadalmas megfelelő védelmét, valamint a jobbiztonságot harmadik személyek számára.”

Ezzel összhangban az 1995. évi XXXIII. törvény a találmányok szabadalmi oltalmáról (Szt.) hatályos szövege a szabadalmi oltalom terjedelmét a 24. §-ban az alábbiak szerint szabályozza:

„(1) A szabadalmi oltalom terjedelmét az igénypontok határozzák meg. Az igénypontokat a leírás és a rajzok alapján kell értelmezni.

(2) A szabadalmi oltalom minden olyan termékre vagy eljárásra vonatkozik, amelyben az igénypont összes jellemzője megvalósul.

(3) Az igénypontok tartalmát nem lehet kizárólag szó szerinti értelmükre korlátozni; az igénypontoknak azonban olyan jelentést sem lehet tulajdonítani, mintha azok csupán iránymutatást adnának szakember számára az oltalmazni kívánt találmány meghatározásához.

(4) Annak megállapításakor, hogy a szabadalmi oltalom kiterjed-e valamely termékre vagy eljárásra, megfelelően figyelembe kell venni a terméknek vagy az eljárásnak az igénypontban foglaltakkal egyenértékű jellemzőit is.”

Az azonban, hogy mindezt a joggyakorlatba hogyan ültetik át, országról országra rendkívül eltérő képet mutat, ezért a szabadalmi jogharmonizáció egyik kísérletként megszületett

a sokat vitatott ekvivalenciaelv, ami minden hátránya ellenére is fontos alapja egy jól működő és igazságos szabadalmi rendszernek.

Az ekvivalensek meghatározásához irányelvként egyébként a Szellemi Tulajdon Világszervezete (WIPO) által az Európai Szabadalmi Szerződéshez 1991-ben készített alapjavaslat 21. szakaszának (2) bekezdésében foglaltakat lehet elfogadni. Eszerint egy elemet általában akkor lehet egy igénypontban szereplő elem ekvivalensének tekinteni, ha a vélt bitorlás időpontjában az igényelt találmány vonatkozásában az alábbi két feltétel egyike teljesül:

- a) az ekvivalens elem lényegileg ugyanazt a funkciót lényegileg ugyanolyan úton tölti be, és lényegileg ugyanazt az eredményt adja, mint az igénypontban szereplő elem, vagy
- b) az átlagos szakember számára kézenfekvő, hogy az igénypontban szereplő elemmel elért eredményt az ekvivalens elemmel is el lehet érni.

Az ekvivalenciaelvet a szerződő államokban még nem kezelik egyöntetűen, ám vannak közös pontok is. Egyrészt ha a találmány és a vitatott megvalósítás között funkcionális hasonlóság van, másrészt amennyiben a szakterületen jártas szakember képes lett volna az igénypontokban nem szereplő jellemzőkre kicserélni a megfelelő jellemzőket annak érdekében, hogy eljusson a vitatott megoldáshoz, akkor megvalósul az ekvivalencia.

Így például a német joggyakorlatban nem tesznek különbséget attól függően, hogy egy lényeges vagy egy lényegtelen elemet használnak-e a találmány kivitelezéséhez, ha az ekvivalens elem ugyanazt a megoldási elvet követi, mint a szabadalmi leírásban szereplő. Más szerződő államokban, így például az Egyesült Királyságban súlyt helyeznek a lényeges és a nem lényeges jellemzők közötti megkülönböztetésre, s fontosnak tartják annak vizsgálatát, hogy az átlagos tudású szakember milyen mértékben tudja a szabadalom tanítását általánosítani, és tud-e ekvivalens eszközöket találni (a *Pith and Marrow* néven ismertté vált ekvivalenciaelv).

Az USA joggyakorlata két tesztet is alkalmaz az ekvivalens megoldások kiszűrésére. Az első teszt az ún. háromszoros azonosság próbája [*Graver Tank & Manufacturing Co. v. Linde Air Products Co.*, (1950)], amely alapján két megoldás ekvivalensnek tekinthető, ha

1. alapvetően ugyanazt a funkciót
2. alapvetően ugyanazon a módon töltik be, és
3. alapvetően ugyanazt az eredményt szolgáltatják.

A második teszt [*Warner-Jenkinson Co. v. Hilton Davis Chem. Co.*, (1997)] értelmében két megoldás akkor tekinthető ekvivalensnek, amennyiben csak „elhanyagolható változtatást” hajtottak végre a szabadalommal védett termék vagy eljárás jellemzőihez képest.

Tekintettel arra, hogy a prodrugok és a metabolitok óhatatlanul hasonló szerkezeti és működési jellemzőkkel rendelkeznek, az ekvivalenciaelv alkalmazásának és értelmezésének hatalmas jelentősége van az egyes országok szabadalmi joggyakorlatában az ilyen tárgyú bitorlási ügyek kapcsán. Amint az a fentiekből is kitűnik, a bitorlás tényének megállapításához szükségszerűen hozzátartozik az ekvivalencia feltárása, de természetesen a funkcionális vagy működésbeli hasonlóság – vagyis jelen esetben az azonos gyógyászati indikáció

– önmagában még nem elegendő indok ehhez. De ennek a fordítottja is igaz: hiába vonható szerkezeti párhuzam a vitatott megoldás szerinti kémiai képlet és egy adott szabadalomban szereplő általános képlet között, ha a két vegyületcsoport teljesen eltérő hatással rendelkezik, akkor a bitorlás ténye nagy valószínűséggel nem áll fenn, mivel az ekvivalenciaelv ugyanazt a funkcionális jellemzőt követeli meg a bitorló terméktől, mint amit a szabadalomban is feltártak. Bár a termékigénypontok a kémiai képletre korlátozódnak, és az oltalom terjedelme nem köthető egy bizonyos gyógyászati alkalmazáshoz, miután azonban az igénypontokat nem lehet kizárólag szó szerinti értelmükre korlátozni, ezért az egész leírást kell alapul venni az ekvivalenciaelv alkalmazásához; ez pedig azt jelenti, hogy a leírásban foglaltaknak megfelelően azt kell megállapítani, hogy a két megoldás ugyanazt a problémát oldja-e meg. Az alábbiakban néhány idevágó érdekes jogesetet szeretnénk ismertetni.

A Terfenadin-ügy

Az egyik legismertebb és legemlékezetesebb eset a terfenadinhoz kapcsolódik, ami a Merrel Dow nyugtató hatással nem rendelkező antihisztamin hatású vegyülete volt. Amikor 1992-ben az eredeti szabadalom (GB 1413138) lejárt, már számos generikus cég tett jelentős előkészületeket a terfenadin forgalomba hozatalára. A Merrel Dow azonban még a szabadalmi oltalom lejárta előtt számos kísérletet végzett a terfenadinnal, amelyek azt mutatták, hogy a vegyület 99,5%-ban a májban metabolizálódik, és az antihisztamin hatás kizárólag egy bizonyos metabolit jelenlétéhez köthető. A cég meghatározta a vegyület szerkezetét, és kiderült, hogy egy korábban nem ismert vegyületről van szó, amelyre 1980-ban szabadalmi bejelentést is tettek (GB 2048258). A metabolitvegyület, amit később fexofenadinnak (MDL 16455) is neveztek, abban különbözik terfenadintól, hogy egy karoxilcsoportot tartalmaz a terfenadinban található metilcsoport helyén.

Amikor tehát 1992-ben a terfenadin oltalma lejárt az Egyesült Királyságban, a Merrel Dow azonnal beperelte a H. N. Norton & Co. generikus céget az aktív metabolit bitorlásáért, aminek a szabadalmi oltalma 2000-ben járt csak le. Az originátor azzal érvelt, hogy a terfenadin eladásával a generikus cég a még érvényes szabadalmi oltalom alatt álló és a terfenadin hatásáért felelős metabolitot bitorolja. A Norton ellenkérelmet nyújtott be, és újdonság hiányában a szabadalom megsemmisítését kérte. A generikus cég azzal érvelt, hogy a metabolit már ismertté vált az eredeti, terfenadinra vonatkozó szabadalomból, így azt azóta alkalmazták is, illetve hogy ők csak a lejárt alapszabadalom kitanításaiból egyértelműen levezethető megoldást hozták forgalomba.

A Lordok Háza helyt adott a Merrel Dow bitorlási keresetének. Döntését¹ többek között azzal indokolta a tárgyalás során, hogy számos módja van annak, hogy egy vegyület a technika állásának részét képezze. Az a tény ugyanis, hogy egy metabolit szerkezete nem volt

¹ House of Lords, Merrel Dow Pharmaceuticals Inc v. H.N.Norton & Co Ltd., RPC 76 (1996).

ismert a szabadalom elsőbbségének napján, még nem jelenti azt, hogy új volt. Indoklása szerint a metabolit ismertnek tekinthető, mivel az alapszabadalom elegendő kitanítást tartalmazott a terfenadin gyógyászati felhasználására vonatkozóan, ami azonban a metabolitot is magában foglalta. Az alapszabadalom egyértelműen kinyilvánította, hogy a terfenadin szedése antihisztamin hatást eredményez, amit a Lordok Háza a metabolit indirekt megnevezésével tekintett egyenértékűnek. Igaz ugyan, hogy a metabolitra vonatkozó szabadalmi bejelentés benyújtásakor a szakember nem ismerhette a metabolit kémiai szerkezetét, illetve azt a mechanizmust, ahogy a terfenadin a szervezetben lebomlik, ám a Lordok Háza szerint nem ez a lényeg, hanem az, hogy mi használható, alkalmazható a gyakorlatban. Ennek az elvnek az alátámasztására azt a példát hozták, hogy az Amazonas mellett élő indiánok ugyanazt a „találmányt”, vagyis a kininfa kérgét használták a malária kezelésére, mint azok a nyugati tudósok, akik az Amazonasban fürödtek, bár az előbbieket a gyógyító hatást a „Fa Istenségnek” tulajdonították, míg a tudósok a kinin képletét és gyógyászati hatásait is kitűnően ismerték. A szabadalmi jog szempontjából tehát nem a tudományos magyarázat számít, hanem az, hogy ugyanannak a műszaki hatásnak milyen felhasználási területei vannak.

Ugyanez az ügy megjárta a müncheni Tartományi Legfelsőbb Bíróságot² is, ahol a tárgyalás eltérő menetet vett, itt az eljárás ugyanis csak a bitorlás tárgyában folyt. (A megsemmisítésre egyébként sem ezen fórum előtt került volna sor, mivel Németországban a két eljárás két különböző bíróság előtt folyik.) A bíróság úgy döntött, hogy a bitorlás ténye nem áll fenn, mivel az alapszabadalom (vagyis a terfenadin) elsőbbségének napján ismert technika állása nem képezheti bitorlás tárgyát. A fenti végeredmény ismeretében valószínűsíthető, hogy a metabolitra vonatkozó második szabadalmat azonban megsemmisítették volna újdonság hiányában, ha egy ilyen eljárás is indult volna.

Loratidin/Desloratidin

Ez az eset kísértetiesen emlékeztet a terfenadin-ügyre, és nem csak a hatóanyagok hasonlósága okán. A Schering Corp. volt a jogosultja az US 4282233 lajstromszámú szabadalomnak, amely az allergiás tünetek enyhítésére szolgáló, claritin[®] nevű gyógyszer hatóanyagát, az antihisztamin hatású loratidint oltalmazta. A claritin[®] előnye az addig ismert antihisztaminokkal szemben – a terfenadinhoz hasonlóan – az volt, hogy nem okozott álmoságot. A Schering időközben tovább folytatta kutatásait az antihisztaminok területén, és néhány évvel később újabb szabadalmi bejelentést tett a loratidin egyik metabolitjára, a desloratidinra (DCL) vonatkozóan (US 4659716), ami a szervezetben a loratidin metabolizációja során keletkezik, és maga is antihisztamin hatású, ráadásul szintén nem okoz aluszékonyságot. Amikor a loratidin szabadalmi oltalmának lejártakor a generikus

² Oberlandesgericht München, 6 U 5155/92, 1993.06.06.

cégek piacra dobták loratidint tartalmazó készítményeiket, a Schering azonnal beperelte őket bitorlásért, mivel az originátor véleménye szerint a loratidin bevitelét követően minden esetben keletkezik DCL a szervezetben, amit azonban a még érvényben lévő követő szabadalom védett. Válaszul a generikusok ellenkérelmet nyújtottak be, és kérték a DCL-re vonatkozó szabadalom érvénytelenítését azzal az indokkal, hogy az US 4282233 lajstromszámú alapszabadalom tükrében a második szabadalom tárgya kézenfekvő. A bíróság³ arra a megállapításra jutott, hogy a Schering loratidinre vonatkozó szabadalma egyértelműen kinyilvánítja, hogy a betegeknek loratidint adva azok allergiás tünetei csökkennek, tehát a szakterületen jártas szakember ezt az ismeretet minden további kísérleti munka nélkül alkalmazhatta. A loratidin adagolásának azonban elengedhetetlen és velejáró következménye az is, hogy a szervezetben DCL keletkezik, vagyis a loratidinre vonatkozó szabadalom elegendő kitanítást tartalmazott a DCL előállítására és azáltal magára a DCL-re vonatkozóan, ezért érvénytelennek nyilvánította az US 4659716 lajstromszámú szabadalom bizonyos igénypontjait.

Hetacillin/ampicillin

Az ampicillin egy félszintetikus penicillinszármazék, amit a Beecham cég fejlesztett ki (US 2985648). A hetacillin (Bristol Laboratories, US 3198804) az ampicillin aceton adduktja (többben a kémiai képlet alapján kalapos vagy álruhás ampicillinnek is nevezték), amit a szervezet a beadást követően azonnal ampicillinné alakít: a hidrolízis olyan gyors, hogy vízzel érintkezve már a garatban megkezdődik a hetacillin metabolizálása, amit a gyomor tesz tökéletessé. A hetacillint a még szabadalmi oltalom alatt álló ampicillinből és acetonból lehetett előállítani, ráadásul kiderült, hogy maga a hetacillin a legkisebb antibiotikus hatással sem rendelkezik, egyetlen haszna, hogy a szervezetben ampicillinné alakul. A Beecham azonnal bitorlási pert indított a Bristol ellen. A Lordok Háza döntésében⁴ helyt adott a Beecham keresetének, és a hetacillin nagy-britanniai forgalmazását egyértelműen a Beecham ampicillint oltalmazó szabadalmának bitorlásaként értékelte. Az indoklás kiemelte, hogy ebben az esetben mindenképpen alkalmazni kell az ekvivalenciaelvet, hiszen a hetacillin ugyanazt a műszaki hatást fejt ki, mint az ampicillin, és bár szigorúan véve a hetacillin nem tartozik bele az ampicillint védő szabadalom oltalmi körébe, mégis a hetacillin aminocsoportján található acetonos „védőcsoport” vagy „maszk” az aminocsoport ekvivalensének tekinthető, ami reverzibilis módon és gyorsan eltávolítható, és ez nem más így, mint az ampicillin reprodukciója.

³ Schering Corp. v. Geneva Pharmaceuticals Inc., 339 F.3d 1373, 67 USPQ2d 1664 (Fed. Cir. 2003).

⁴ House of Lords, Beecham Group v. Bristol Laboratories, RPC 153 (1978).

Hidroxi-takrin/takrin-hidroklorid

A Hoechst-Roussel Pharmaceuticals fejlesztette ki a hidroxi-takrint mint az Alzheimer-kór ígéretes gyógyszerét, amire 1984-ben igényelt szabadalmi oltalmat (US 4631286). A Warner-Lambert a szintén az Alzheimer-kór kezelésére alkalmas takrin-hidrokloridra nyújtott be szabadalmi bejelentést (US 4816456), majd 1990-ben forgalombahozatali engedélyt kért az FDA-tól⁵ cognex® nevű, hatóanyagként takrin-hidrokloridot tartalmazó készítményére, amelyet 1993-ban a hatóság meg is adott. A cognex® forgalombahozatalát követően pár nappal a Hoechst-Roussel bitorlási keresetet nyújtott be az USA-ban. A Hoechst keresetében azzal érvelt, hogy a cognex® hatóanyaga, a takrin-hidroklorid a szervezetbe kerülve hidroxi-takrinná metabolizálódik, így a Warner-Lambert bitorolja a Hoechst szabadalmát. Miközben zajlott a bitorlási per, a Hoechst-Roussel az amerikai jogszabályi háttérrel kihasználva a szabadalmi oltalmi idő meghosszabbítására irányuló kérelmet nyújtott be az USPTO-hoz,⁶ ami gyakorlatilag az Európában SPC-ként (kiegészítő oltalmi tanúsítvány) ismert jogintézménynek felel meg. Mivel a forgalombahozatali engedély jogosultja nem a Hoechst-Roussel volt, ezért a kérelmét elutasították.⁷ A két cég végül peren kívül meg egyezett: a Warner-Lambert egy beleegyző nyilatkozattal elismerte, hogy a cognex® forgalmazásával bitorolja a Hoechst szabadalmának egyes igénypontjait, ennek fejében pedig a Hoechst-Roussel licenciát adott a Warner-Lambertnek.

Norgesztimát/Norgesztrel-acetát

Az American Home Products Corp. (AHP) több szabadalommal is rendelkezett, amelyek progesztogén aktivitással rendelkező szteroidokat tartalmazó orális fogamzásgátló készítményekre vonatkoztak (US 3666858, US 3959322, US 4002746), illetve a cég ilyen hatóanyagú készítményeket forgalmazott is. A készítmények aktív hatóanyaga a norgesztrel, illetve a norgesztrel-acetát volt. A Johnson & Johnson (J&J) által forgalomba hozott, szintén fogamzásgátló készítmény a norgesztrellel rokon szerkezetű norgesztimátot tartalmazott (a vegyületet az Ortho Pharmaceutical Corp. US 4027019 lajstromszámú szabadalma védte), ami nem más, mint a norgesztrel acetát-oximja. Az AHP bitorlásért perelte be a J&J-t, mivel véleménye szerint a norgesztimát a szervezetben norgesztrellé és norgesztrel-acetáttá metabolizálódik, és ezáltal az általa forgalmazott készítményt bitorolja. A tárgyalás során a bíróság többek között azt vizsgálta, hogy a norgesztimát adagolását követően valóban felszabadul-e annyi norgesztrel-acetát, ami eleget tesz az AHP szabadalmában

⁵ Food and Drug Administration.

⁶ United States Patent and Trademark Office.

⁷ Hoechst-Roussel Pharmaceuticals, Inc. v. Lehman, 109 F. 3d 756, 42 USPQ2d 1220 (Fed. Cir. 1997).

szereplő „progesztogén szempontból hatékony mennyiség”-nek. A J&J azzal érvelt, hogy a norgesztimátból csupán jelentéktelen mennyiségű norgesztrel-acetát szabadul fel, így ez a mennyiség nem elégíti ki a fenti mennyiséget. A bíróság végül megalapozottnak találta az AHP érveit, és helyt adott a bitorlási keresetnek.⁸ Indoklásában kiemelte, hogy jelen esetben bizonyítható, hogy a norgesztimát a norgesztrel, illetve a norgesztrel-acetát ekvivalensének tekinthető, ráadásul a norgesztimátra vonatkozó szabadalom jogosultja, az Ortho, a vegyületet norgesztrelből kiindulva állította elő annak ismeretében, hogy a norgesztrel fogamzásgátlásra alkalmas, és ugyanez a hatás a norgesztimát esetében is várható volt.

Buspiron

1980-ban engedélyezte a USPTO a Bristol-Myers Squibbnek az US 4182763 lajstromszámú szabadalmat, amely buspiron alkalmazására vonatkozott szorongásos állapotok kezelésére. A cég egyúttal forgalombahozatali engedélyt kért és kapott az FDA-tól, így 1986-ban buspar[®] néven forgalomba hozta a buspiront tartalmazó készítményét. 2000-ben, egyetlen nappal a fenti szabadalom lejártát megelőzően engedélyezte az USPTO az US 6150365 lajstromszámú szabadalmat, amiben a Bristol-Myers a buspiron egyik metabolitjára, a 6-hidroxi-buspironra (a buspiron metabolizációja során keletkező, szintén szorongásgátló hatású vegyület), illetve annak szorongás kezelésére történő alkalmazására igényeltek oltalmat. Ezt követően a Bristol-Myers bejegyeztette a vegyületet az FDA-nál az ún. Orange Bookba⁹ mint a buspiron ekvivalensét. Miután ekkor a buspironra vonatkozó szabadalom már lejárt, két generikus cég (a Mylan és a Watson) is megindította a gyorsított engedélyezési eljárást az FDA-nál buspiront tartalmazó készítményeik forgalomba hozatala ügyében. A Bristol-Myers válaszként a bírósághoz fordult, illetve a forgalombahozatali engedély megtagadását kérte az FDA-tól arra hivatkozva, hogy a generikus buspironkészítmények bitorolják a 6-hidroxi-buspironra vonatkozó szabadalmat, míg a két ellenérdekű fél kérte annak megállapítását, hogy nem történik bitorlás, illetve kérte a metabolitra vonatkozó szabadalom érvénytelenítését. Az eljáró bíróság¹⁰ azt állapította meg, hogy a generikus cégek terméke nem bitorolja az US 6150365 lajstromszámú szabadalmat, mivel ez utóbbi semmilyen utalást nem tartalmaz a buspironra vagy a 6-hidroxi-buspiron bármely más prodrugjára (pl. a szintén oltalom alatt álló sóira) vonatkozóan. Ráadásul a Bristol szabadalmának igénypontjai kifejezetten a 6-hidroxi-buspiron, illetve annak gyógyászatilag elfogadható sói vagy hidrátjai emlősöknek történő szisztémás adagolására vonatkoztak, ami jól definiálható

⁸ American Home Products Corp. v. Johnson & Johnson, 979 F. 2d 216, 25 USPQ2d 1954 (Fed. Cir. 1992).

⁹ Az USA generikus gyógyszerkészítményeinek nyilvántartása.

¹⁰ In re Buspirone, 185 F. Supp. 2d 363, 2002.

hatóanyagszintet biztosít a vérben, míg a prodrugként tekinthető buspiron adagolásakor a metabolit koncentrációja a buspiron dózistól függ, vagyis változó, és előre nem meghatározható. Mindezek értelmében tehát a bíróság véleménye szerint a buspiron előállító és forgalmazó generikus cégek semmiképpen nem követnek el szabadalomtörést.

Összefoglalás

A metabolitok újdonságára vonatkozó fenti döntések tulajdonképpen a szabadalmak megadására irányuló eljárás egyfajta analízisének is tekinthetők. Visszatérve a terfenadin példájára: ha feltételezzük például, hogy az összes páciens, akit a terfenadin metabolitjával kezeltek, korábban magával a terfenadinnal is kezeltek, akkor az a tény, hogy a metabolit létezéséről tudomást szereztünk, semmilyen gyakorlati hozadékot nem eredményezett. A metabolit ugyanis valóban nem más, mint mindannak a magyarázata, amit mindenféle mélyebb ismeret nélkül korábban is alkalmaztak. Ugyanakkor a termékszabadalmak kapcsán felmerül, hogy az újdonság kérdésének megítéléséhez szükség van egy olyan vegyületre, amely által elérhető az a (gyógy)hatás, amely megalapozza a szabadalmazhatóságot: vagyis a hatás önmagában még nem elegendő ahhoz, hogy a találmány szabadalomképes legyen. Egy adott vegyület alkalmazásával elérhető gyógyászati eredmény tehát nem jelentheti automatikusan azt, hogy egy ugyanezzel a hatással rendelkező másik vegyület már ismertnek tekinthető.

Talán az összes ilyen ügyben hozott döntés összeolvasztása jelenthetné az ideális megoldást a hasonló esetekre a következőképpen: egy találmány nem más, mint egyfajta szabályszerűség, vagyis nemcsak egy eszköz vagy egy hatás, hanem mindkettő egyszerre. A találmányt az eszköz (jelen esetben az igénypontokban szereplő vegyületek) és a felismert biológiai hatás együttesen alkotja. Minden mást, ami ezek után következik, vagyis hogy egy már ismert vegyületről kiderül egy már ismert gyógyászati hatás, akarva vagy akaratlanul, ismertnek kell tekinteni. Olyan ez, mint amikor egy önmagában ismert eljárást egy ismert anyag esetében alkalmazunk: ilyenkor az egész eljárást ismertnek kell tekinteni még akkor is, amennyiben az eljárás részletei nem ismertek. Természetesen arra minden esetben figyelni kell, hogy az igényelt találmány tartalmaz-e valamilyen új, a gyakorlatban alkalmazható működési módot, avagy csak egy korábban már ismert hatásmód új definíciójáról van szó.

Sajnálatos módon azonban egyelőre nem ez az általános eljárás a gyógyszeripari tárgyú szabadalmak oltalmazhatóságának megítélésakor, amikor kizárólag azt vizsgálják, hogy az igénypontok tartalma új-e, a műszaki hatást pedig általában kihagyják a mérlegelés során. Ez a gyakorlatban nem jelent mást, mint hogy a metabolitokra vonatkozó termékszabadalmakat minden esetben engedélyezik, amennyiben a vegyületek kémiai szerkezete korábban nem volt ismert. Arra vonatkozóan azonban semmilyen vizsgálatot nem végeznek, hogy az igényelt kémiai képlettel leírható vegyület esetlegesen egy korábban ismertté vált vegyületből (prodrugból) képződő metabolit lehet. Mindebből az következik, hogy az érdemi vizs-

gálat során az újdonság megítélése kapcsán az az általános gyakorlat, hogy egy prodrug és egy metabolizmus kombinációja nem tekinthető a releváns technika állásához tartozónak. Ennek az a magyarázata, hogy a gyakorlatban nagyon nehéz lenne az újdonság kérdésének megítélése, ha mindezt az engedélyezési eljárás során kellene eldönteni. Ennek ellenére valószínűleg szükség szerű, hogy egy találmány gyakorlati alkalmazhatósága döntsön arról a tényről, hogy a találmány maga ismertnek tekinthető-e. Egy új vegyület ugyanannak a betegségnek a gyógyítására hasznosnak tekinthető, ám egy olyan metabolit, ami kizárólag ugyanarra alkalmazható, mint a prodrugja, nem tekinthető értékteremtő találmánynak. Az újdonság megítélésének kizárólag ezzel a szigorú szemléletével lehet megakadályozni azt, hogy a szabadalmi oltalom húsz éven túl kitolható legyen olyan új metabolitok azonosítása révén, amelyeket már régóta használunk észrevétlenül.

Irodalom

- B. Domeij*: Pharmaceutical Patents in Europe. Kluwer Law International, Norstedts Juridik, Stockholm, 2000
- C. G. Shayne (szerk.)*: Drug Discovery Handbook. Wiley-Interscience, New Jersey, 2005
- V. J. Stella et al. (szerk.)*: Prodrugs: Challenges and Rewards Part I. Springer, New York, 2007
- B. Wang et al. (szerk.)*: Drug Delivery: Principles and Applications. Wiley-Interscience, New Jersey, 2005

Európai Szabadalmi Egyezmény