

FAMOTIDIN – EGY ELJÁRÁS NYOMÁBAN

DR. GERMUS GÁBOR – GERMUS ÉS TÁRSAI ÜGYVÉDI IRODA

NAGY LÁSZLÓ SZABADALMI ÜGYVIVŐ

SZENTPÉTERI ZSOLT – SBGK SZABADALMI ÜGYVIVŐK

FAMOTIDIN: A KEZDETEK

Bitorlási kereset: 2000. augusztus – egy famotidin tartalmú generikus gyógyszer forgalmazásának eltiltása

Kereset alapja:

- 1. Famotidin előállítási eljárás: 194845 (1985)
- 2. Famotidin „A” kristálymódosulat: 196775 (1986)
- 3. Famotidin „B” kristálymódosulat: 197731 (1986)

ÖSSZETETT TÉNYÁLLÁS:

- Több eljárási szabadalom
- Időszakonként eltérő API beszállító, eltérő technológiákkal
- Forgalmazók személye is változik per alatt

A HATÓANYAG ÚTJA



A SZABADALMAK: 194845 (A PÉLDA JELENTŐSÉGE)

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás N-szulfamil-3-(2-guanidino-tiazol-4-il-metil-tio)-propion-amidin előállítására az S-(2-guanidino-tiazol-4-il-metil)-izotio-karbamid-dihidrokloridból lúggal in situ kapott 2-guanidino-tiazol-4-il-metil-merkaptán S-alkilezése útján, *azzal jellemezve*, hogy az alkilezést egy N-szulfamil-3-halogén-propion-amidin-hidrohalogeniddel végezzük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az alkilezést vizes és C₁-C₄ alkanolos lúgos oldatban végezzük.

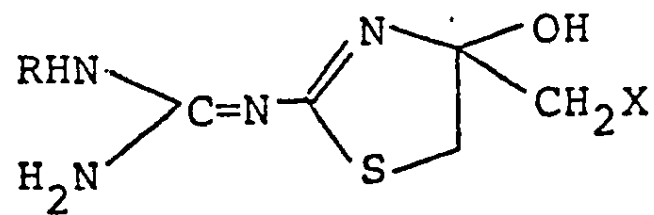
3. Az 1. és 2. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy lúgként nátrium-hidroxidot, előnyösen 40 %-os vizes oldatát használjuk és a lúgadagolást 0-50 °C-on, előnyösen 20-30 °C-on hajtjuk végre.

A TECHNIKA ÁLLÁSA I.

0 128 736

Claims:

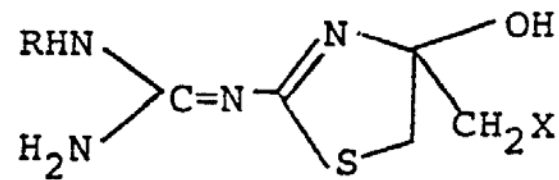
1. 2-Guanidinothiazoline compounds of the general formula



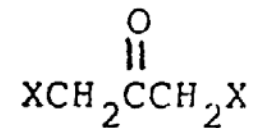
wherein R represents a hydrogen atom or a C₁-C₅ alkyl group and X represents a halogen atom, and the acid addition salts thereof.

A TECHNIKA ÁLLÁSA II

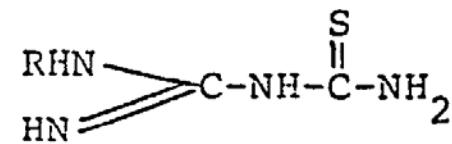
3. A process for preparing a 2-guanidinothiazoline compound of the formula



as defined in claim 1 or an acid addition salt thereof which comprises reacting 1,3-dihalogenacetone of the general formula



wherein X represents a halogen atom, and amidinothiourea of the general formula



wherein R represents a hydrogen atom or a C₁ to C₅ alkyl group.

194.845 (AMÍG JÓL MENT...I)

- A beszállító előállítási eljárása azonos kémia reakciókon alapult, de teljeskörűen nem olvasható rá a szabadalom szerinti eljárásra

„A tárgyi kör második jellemzőjének szabadalom szerinti megvalósulása, azaz a „S-(2-guanidino-tiazol-4-ilmetil)-izotiokarbamid-dihidroklorid” (*2HCl) jelenléte a Fyse eljárásban azonban vitatható. „

194.845 (AMÍG, JÓL MENT...II)

- „A szabadalmi leírás kiviteli példáján alapuló értelmezése szerint e vegyület a szabadalom igénypontjának egyik izolált állapotú kiindulási komponense és e komponens, mint az igénypont tárgyi körének egyik műszaki intézkedése azonos módon nem valósul meg a Fyse-eljárás során, mert abban egy kémiai reakció eredményeként képződik az izotiokarbamid*2HCl és alakul át a reakcióelegyben lúggal való reagálás közben az alkilezendő merkaptánná.

194.845 (AMÍG, JÓL MENT...III)

- *„A szabadalommal védett eljárásban tehát az $A*2HCl$ intermedier izolált formában kerül a reaktorba beadagolásra, míg ezzel szemben a Fyse-eljárásban az $A*2HCl$ az eljárás eredményeként, magában a reaktorban keletkezik. Ebből eredően a Fyse-eljárásban több reakciólépcső megy végbe, így a rendszerben több, különböző minőségű molekula van jelen és a végtermék az át nem alakul intermediereket, valamint a reakciók során keletkezett melléktermékeket viszi magával, amelyek utóbb befolyásolják a reaktorban később lejátszódó reakciók teljességét”*

„A HARMADFOK...”

- A szabadalmi leírás valóban csak egy példán keresztül mutatja be az eljárást, azonban kifejezetten hangsúlyozza, hogy ezzel nem kívánja az oltalmi kört korlátozni (szabadalmi leírás 3. hasáb, 50-53. sor). A példa sem állítja ugyanakkor, hogy a kiinduló anyagnak minősülő $A*2HCl$ előállítási módjának bármilyen jelentősége lenne a találmányi megoldásban. Ettől eltérő értelmezés az Szt. 24. § (3) bekezdésbe ütköző módon a leírással és példával összhangban nem állóan korlátozná a szabadalom oltalmi körét. A Fyse-eljárással közvetlenül előállított és az alperes által Magyarországon forgalmazott Apo-Famotidin termék tekintetében ezért az alperes terhére az Szt. 19. § (2) bekezdés *c)* pontjára figyelemmel az Szt. 35. § (1) bekezdés, valamint (2) bekezdés *a)* pont alapján a bitorlást meg kellett állapítani.

197.731: LEFELÉ A LEJTŐN...

- Új beszállító, új technológia – új szabadalom kerül a képbe
- SZABADALMI IGÉNYPONTOK
- I. Eljárás a Famotidin [kémiai nevén: N-szulfamil-3-(2-guanidino-tiazol-4-i 1-metil-tio]-propion-amidin „B” jelű morfológiai módosulatának (IR-szinképben 3506, 3103 és 777 1/cm-nél jellegzetes elnyelési sáv, olvadás-pont: 159—162°C) előállítására, *azzal jelle-nezve*, hogy a Famotidin tetszőleges arányú morfológiai keverékét
- a) 3— 20-szoros tömegű vízben vagy víz és egy rövid szénláncú alifás alkanol elegyében melegítéssel 50 -100 C-on feloldjuk, a forrón telített oldatból a kívánt terméket 10°C/perc értéket meghaladó hűtési sebességgel hűtve kicsapjuk, vagy
- **b) 1-2 mólnyi, előnyösen 1,3-2.0 mólnyi karbonsav jelenlétében 6-12-szeres tömegű vízben szobahőmérsékleten feloldjuk, a kapott oldatot bázis, előnyösen ammónium--hidroxid vizes oldatához adagolva kicsap-juk,**
- kívánt esetben oltókristály alkalmazásával a szuszpenziót kristályosítjuk, a terméket 10 °C és 20°C közötti hőmérsékleten izoláljuk.

A LEJTŐ KÖZEPE, IRÁNY VÁLTOZATLAN...

- A „B” kristálymódosulat új, a bitorlást erre alapítják
- Alperesi álláspont: a hatóanyag A + B módosulat keveréke, vagyis az eljárások eltérnek
- Felperes az elvárható bizonyítási lépéseket az eljárás megállapítására megtette (eredménytelenül)
- Alperes védekezésének alapja: OGYI előtti eljárás, és az annak során benyújtott DMF
- LB: a bizonyítási teher megfordult mert:
 - A két eljárás szinte azonos lépéseken megy keresztül
 - Alperes nem jelölte meg az eltérő eljárási intézkedéseket, amely az A+B keveréket eredményezi, és nem bocsátott rendelkezésre tiszta hatóanyagot sem.

ÚJ ELJÁRÁS: IRÁNY INDIA!

- Új forgalmazó (= új alperes) lép be a képbe
- Új bitorlási eljárás
- Új remény (\neq Star Wars IV. epizód) alperes számára (esetleges perújítás)
- Cél: technológiai eljárás beszerzése (sikeres), esetleg hatóanyag-beszerzése (sikertelen, ld. további diákat), valamennyi peres eljárás „visszafordítása”
- Végtermék (tabletta) elemzése, Nijmegeni Egyetem (Hollandia) laboratóriumi vizsgálata





SHARDA PHARMACEUTICALS PVT. LTD.
PLOT NO-452-453 VILLAGE WINDOLA
MUSOBI-INDIA (KARNATAKA) DISTRICT MYSURU

PARAMETER	UNIT	VALUE	REMARKS
PH <td></td> <td>7.5</td> <td></td>		7.5	
COLOUR <td>PCU</td> <td>10</td> <td></td>	PCU	10	
TDS <td>MG/L</td> <td>150</td> <td></td>	MG/L	150	
CHLORIDE <td>MG/L</td> <td>100</td> <td></td>	MG/L	100	
AMMONIUM NITROGEN <td>MG/L</td> <td>0.5</td> <td></td>	MG/L	0.5	
AMMONIUM PHOSPHORUS <td>MG/L</td> <td>0.5</td> <td></td>	MG/L	0.5	
AMMONIUM SULFUR <td>MG/L</td> <td>0.5</td> <td></td>	MG/L	0.5	
DISSOLVED OXYGEN <td>MG/L</td> <td>8.5</td> <td></td>	MG/L	8.5	
DO <td>MG/L</td> <td>8.5</td> <td></td>	MG/L	8.5	
TEMPERATURE <td>°C</td> <td>25</td> <td></td>	°C	25	
HAZARDOUS SUBSTANCES <td></td> <td></td> <td></td>			
ARSENIC <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
CADMIUM <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
CHROMIUM <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
COPPER <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
LEAD <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
MANGANESE <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
NICKEL <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
SILICA <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	
ZINC <td>MG/L</td> <td>0.01</td> <td></td>	MG/L	0.01	

SWANA PHARMACEUTICALS(P) LTD.,

PLOT. NO-632/633 VILLAGE. VARSOLA

NADIAD - MAHEMDAVAD HIGHWAY, MAHEMDAVAD.

PRODUCT NAME	3-2 GUANIDINO THIOZOL 4-Y METHYL THIO PROPIONITRILE BASE		
CONSENT STATUS	ORDER NO.	DATE	VALIDITY
WATER	29178	31/12/2002	13/08/2004
AIR	20412	09/12/2002	4/CC-A
AUTHORISATION	APPLIED		
AIR EMISSION STD			
FUEL	SPM < 200 mg/m ³	SO ₂ < 80 mg/m ³	NO ₂ < 80 mc/m ³
PROCESS	HCL < 200 mg/m ³	Cl ₂ < mg/m ³	
WASTE WATER DISPOSAL QTY.	6500 LTES/DAY.		
WASTE WATER DISPOSAL	MEMBER OF SEPL, SANAND. DISPOSAL THRU TANKER (ZERO DISCHARGE)		
HAZARDOUS WASTE GENERATION	100. KGS/MONTH (ETDS LUDGE)		
TSEF	MEMBER OF, SEPL, SANAND.		
HAZARDOUS CHEMICALS USE	NAME	PROPERTIES	QTY/MONTH
	ACETONE	INFLAMABLE	1.5 MT.
	IPA	INFLAMABLE	1.0 MT.
	METHANOL	INFLAMABLE	9.0 MT.
	CAUSTIC FLAKES	CORROSIVE	1.6 MT.
	HYDROCHLORIC ACID	CORROSIVE	5.0 MT.
	3-CHLORO PROPIONITRILE	INFLAMABLE	1.5 MT.









A SIKER NEM MARADHAT EL – DE MÉGIS...

- Bírósági álláspont: eredeti (Swana) hatóanyag hiányában illetve az OGYI-hoz becsatolt DMF-ekre tekintettel az új bizonyítékok a bizonytalanságokat nem tudják eloszlatni – bitorlás megállapítható
- Tanulság: megfelelő dokumentációs háttér elengedhetetlen, mivel a kémiai vizsgálatok esetén fellépő esetleges bizonytalanságok csak a megfelelő adminisztrációval eliminálhatók.

KÖSZÖNJÜK A FIGYELMET

