

## Gyógyszerhatóanyagok polimorfizmusa

### III. Szabadalmak

Bényei Attila

Öveges József ösztöndíjas  
Debreceni Egyetem, Fizikai Kémiai Tanszék  
2007

### Tematika I

1. Bevezetés. A polimorfizmus fogalma. Történeti áttekintés. Polimorfizmus a mindennapi életben és a gyógyszergyártásban. Vizsgálati módszerek áttekintése. Rendeződési és konformációs polimorfizmus. Pszeudopolimorfizmus, szolvatopolimorfizmus? FDA, ICH, Q6A követelmények. A ritonavir és a cefuroxim esete. Irodalmi források.
2. Termodinamikai megfontolások. Termogravimetriai módszerek alapelvei és alkalmazhatóságuk polimorfok vizsgálatában. A Burger-Ramberger szabályok. Monotróp és enantiotróp polimorfok.
3. Szabadalmi alapfogalmak. Új – meglepő – hasznos. Igénypontok buktatói. Polimorfok szabadalmaztathatósága. Ranitidin hidroklorid és paroxetin hidroklorid.

### Tematika II

4. A kristályok növekedésének termodinamikája és kinetikája. Göcképződés – göcnövekedés, morfológia. A polimorfok képződésének kontrolálása. A kristályosítás technológiai kérdései. Az aszpartám esete.
5. Számítási kémia - polimorfok előfordulásának jóslása.
6. A röntgendiffrakció alapjai. A fázis probléma és megoldása. Pordiffrakció. A részecske méret hatása a pordiffrakciós felvételre. 'Preferred orientation.' Mennyiségi XRPD. Saját eredmények.
7. Egykristály röntgen diffrakció. Polimorfok szerkezeti kérdései. Hidrogén hidas szerkezetek gráfelméleti leírása. Saját eredmények.

### Tematika III

8. Szerkezet meghatározása pordiffrakciós adatokból. Az elemi cella meghatározása, intenzitás információ kinyerése, a szerkezet megoldása, Rietveld finomítás. A cimetidin szerkezete.
9. Szilárd fázisú NMR. Alkalmazhatóság polimorfok vizsgálatában. Szteroid vázas vegyületek polimorfijája.
10. FT-IR és Raman spektroszkópia, előnyök és hátrányok. ATR technikák. Saját eredmények.
11. Minőségbiztosítási kérdések.
12. Festékek, robbanóanyagok polimorfizmusa.
13. Adatbázisok a polimorfizmus kutatásában. Kristallográfiai és szabadalmi keresések.

### Szabadalom

- A kizárás joga, "...license to manufacture sell or deal in an article or commodity, to the exclusion of other persons"
- Követelmények:
  - Hasznos (35 U.S.C. § 101)
  - Új (35 U.S.C. § 102)
  - Meglepő, nem nyilvánvaló (35 U.S.C. § 103)

### Új

#### ♦35 U.S.C. § 102(a):

♦ "A person shall be entitled to a patent unless-(a) the invention was known or used *by others* in this country, or patented or described in a printed publication in this or a foreign country, before the invention thereof by the applicant."

#### ♦35 U.S.C. § 102(b) states:

♦ "A person shall be entitled to a patent unless-(b) the invention was patented or described in a printed publication in this or a foreign country or in public use or on sale in this country, more than one year prior to the date the application for patent in the United States."

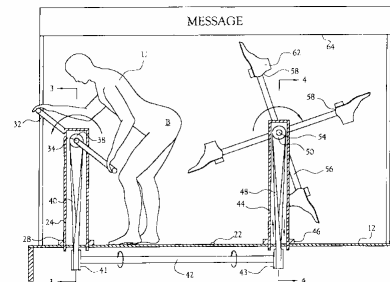
## Meglepő

### • 35 U.S.C. § 103 (Non-obviousness)

–“A patent may not be obtained...if the differences between the subject matter as a whole would have been obvious at the time the invention was made to a person having ordinary skill in the art to which said subject matter pertains.”

**Polimorf módosulat váratlan tulajdonság esetén is szabadalmaztatható**

## Hasznos U.S. Patent 6,293,874)

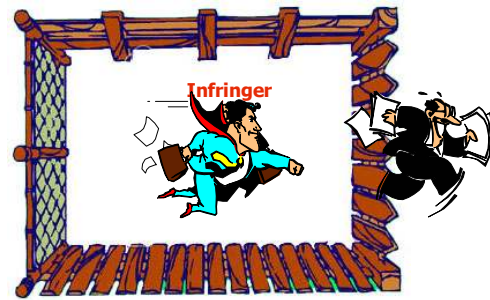


**USER-OPERATED AMUSEMENT APPARATUS FOR KICKING THE USER'S BUTTOCKS**

## Példák

- Szabadalmaztatható
  - Eljárások
  - Gépek
  - Gyártás
  - Anyag összetétel (polimorf)
- Nem szabadalmaztatható
  - Természetes anyagok
  - Tudományos elvek
  - Természeti törvények
  - Mentális folyamatok

## Igénypontok, a szellemi tulajdon határai



## 1. Eset : Ranitidin hidroklorid (Zantac)

- 1970-es évek, Allen & Hanburys Ltd., hisztamine H<sub>2</sub> receptor alapján, gyomorfekély ellen
- 1977 június, D. Collin, ranitidine hydrochloride (RHCI)
- US patent 4,128,658 ('658 patent), 1978-1995
  - Example 32 RHCI előállítás
- 1980. ápr. 15 Glaxo (véletlenül) új polimorf, F2
- (US) Patent 4,521,431 ('431 patent), 1985-2002 ('431 patent) Hasznosság: 'előnyös szűrési és száradási jellemzők ...'
- 1984-től az USA-ban is engedélyezték a Ranitidint



United States Patent 4,521,431  
Patent Number: 4,521,431  
Date of Patent: Jan. 6, 1982

Patent Documents:  
1,111,111  
1,111,112  
1,111,113  
1,111,114  
1,111,115  
1,111,116  
1,111,117  
1,111,118  
1,111,119  
1,111,120  
1,111,121  
1,111,122  
1,111,123  
1,111,124  
1,111,125  
1,111,126  
1,111,127  
1,111,128  
1,111,129  
1,111,130  
1,111,131  
1,111,132  
1,111,133  
1,111,134  
1,111,135  
1,111,136  
1,111,137  
1,111,138  
1,111,139  
1,111,140  
1,111,141  
1,111,142  
1,111,143  
1,111,144  
1,111,145  
1,111,146  
1,111,147  
1,111,148  
1,111,149  
1,111,150  
1,111,151  
1,111,152  
1,111,153  
1,111,154  
1,111,155  
1,111,156  
1,111,157  
1,111,158  
1,111,159  
1,111,160  
1,111,161  
1,111,162  
1,111,163  
1,111,164  
1,111,165  
1,111,166  
1,111,167  
1,111,168  
1,111,169  
1,111,170  
1,111,171  
1,111,172  
1,111,173  
1,111,174  
1,111,175  
1,111,176  
1,111,177  
1,111,178  
1,111,179  
1,111,180  
1,111,181  
1,111,182  
1,111,183  
1,111,184  
1,111,185  
1,111,186  
1,111,187  
1,111,188  
1,111,189  
1,111,190  
1,111,191  
1,111,192  
1,111,193  
1,111,194  
1,111,195  
1,111,196  
1,111,197  
1,111,198  
1,111,199  
1,111,200

### Example 32 of U.S. Patent 4,128,658

N-2[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furyl]methyl]thia]ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine hydrochloride

N-2[[[5-(Dimethylamino)methyl-2-furyl]methyl]thia]ethyl-N'-methyl-2-nitro-1,1-ethendiamine (50 g, 0.16 mole) was dissolved in industrial methylated spirit 74° o.p. (200 ml) containing 0.16 of an equivalent of hydrogen chloride. Ethyl acetate (200 ml) was added slowly to the solution. The hydrochloride crystallized and was filtered off, washed with a mixture of industrial methylated spirits 74° o.p. (50 ml) and ethyl acetate (50 ml) and was dried at 50°. The product (50 g) was obtained as an off-white solid m.p. 133° -134°

### Top of the Pill-Poppers Top 20 drugs, by sales, 1992

Brand	Use	Manufacturer	Annual Sales, \$ bn
Zimaco	cancer	Glaxo	2.43
Adalat/Procardia	heart	Bayer	1.74
Prozac	heart	Merck	1.59
Capoten	heart	Bristol-Myers	1.55
Mevacor	heart	Merck	1.50
Cardazam/Hasbeser	heart	Marion	1.25
Epoprolofen	anemia	Amgen	1.23
Loose	ulcer	Astra	1.22
Ventolin/Proventil	asthma	Glaxo	1.21
Ceclor	antibiotic	Eli Lilly	1.20
Voltaren	asthma	Ciba-Geigy	1.20

## Próbálkozások, 1990-1995

- Genpharm, Novopharm megpróbál előállítani a '658 patent 32-es igénypontja szerint RHCl-t
  - F2-t kapnak
- 1995-ben Genpharm, Novopharm benyújtja az ANDA-t az FDA-hoz F2-re
  - Igénypont: F2 benne van a F1 szabadalomban (Example 32)
- Glaxo vs. Genpharm  
Glaxo vs. Novopharm

## Érvek/ ellenérvek Glaxo vs Novopharm I

- Novopharm
  - '431 nem érvényes
  - F2 benne van a '658 szabadalomban
  - Glaxo sohasem végezte el pontosan a leírtak szerint Ex. 32 kísérletet
- Glaxo
  - Novopharm kísérletben F2 nyomok
  - Nem pontos Ex. 32 megismétlése
  - Ex. 32 nem mindig adja az F2-t
    - Eredeti laborjegyzőkönyvek (1976)
    - Három független kísérlet F1 előállítására Oxfordban, 1993
- **Elegendő érv a bíróságnak, hogy Ex. 32 eredménye F1 és '431 érvényes (1993 Szept. 17)**

## Következmények

- Novopharm elveszíti a pert
- World Trade Agreement kiterjeszti a '658 szabadalom érvényességét 1997 júl. 25-ig
- Glaxo v. Genpharm megegyezés
- Novopharm ANDA F1-re (1994 április, erre lejárt a védettség)
- Glaxo vs Novopharm

## Érvek/ellenérvek Glaxo vs Novopharm II

- Glaxo szerint a Novopharm termék nem tiszta F1, hanem F1 és F2 keveréke
- Novopharm: eredeti ANDA szerint, 99% polimorf tisztaság F1-re (IR)
- Kiterjesztett (meghosszabbított) ANDA-k akár 90%-os polimorf tisztaságot is engednek
- Novopharm X-ray bizonyíték, hogy a minta nem tartalmaz F2-t
- **(Ua.) bíróság: Novopharm terméke nem tartalmaz F2-t de ha igen, akkor sem elegendő a mennyisége a gyártási tulajdonságok javulásához ami sértené a '431 szabadalmat (keverék is lehet a hatóanyag)**

## Az RHCL eset kémiai tanulságai

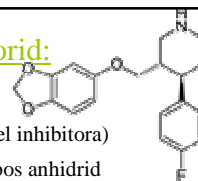
- A polimorfok véletlen felfedezése és azonosítása
- Az oldószer, melegítés stb. szerepe a polimorfok képződésében
- Az analitikai módszerek fejlődése a polimorfok jellemzésére
- A polimorfok relatív stabilitása
- Eltűnő polimorf jelensége
- A beoltás szerepe
- A polimorf azonossága (polymorphic identity) és tisztasága (polymorphic purity) közötti különbség

Saját vélemény:

F2 a szabadalom meghosszabbítása miatt kellett.

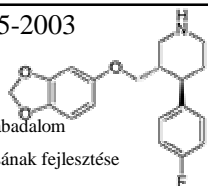
## 2. eset: Paroxetin hidroklorid:

Paxil®, Seroxat®



- ☞ Antidepresszáns (szerotonin felvétel inhibitora)
- ☞ 1970, Ferrosan (Dánia), higroszkópos anhidrid
- ☞ Beecham (most GlaxoSmithKline) ~1980
- ☞ 1984 hemihidrát feltűnése, véletlenül
- ☞ 1993 óta SKB hemihidrátot gyárt és forgalmaz
- ☞ Hemihidrát szabadalom ('723) lejárata 2006
- ☞ 2001, ca \$3.2 bn

## Paroxetin hidroklorid ~ 1995-2003



- ☞ 1992: Ferrosan (anhidrid) '196, lejár a szabadalom
- ☞ 1995-1998: Apotex (BCI) anhidrid gyártásának fejlesztése
- ☞ 1998: Apotex (BCI) ANDA az anhidridre
- ☞ 1998: **SKB perli Apotex-et** a hemihidrátos '723 szabadalom megsértéséért, szerinte hemihidrát van az aktív hatóanyagban és a termékben, időbeli átalakulás történik. Az Apotex szerint a hemihidrát szabadalom nem érvényes, az anhidrid nem sérti azt. A beoltás 'junk science'. A csomagolás megfelelő.
- ☞ 2003: Chicago; U.S. Federal Court, Judge Richard Posner

## Paroxetin hidroklorid, 2003-as döntés

- ☞ **Hemihidrát szabadalom érvényes;**  
Claim 1 states: "Crystalline paroxetine hydrochloride hemihydrate."
- ☞ **Apotex anhidrid terméke nem sérti a '723 szabadalmat**
- ☞ **A beoltás valós jelenség, az anhidrid hemihidrattá alakul.**  
**A DÖNTÉS:**

"To summarize:  
I construe claim 1 of SmithKline's patent '723 to cover crystalline paroxetine hydrochloride hemihydrate in any commercially significant quantity, and so construed the claim is valid against the various attacks on it made by Apotex but clearly will not be infringed by Apotex's anhydrate product."

## Paroxetin hidroklorid, indoklás

- ☞ "Some conversion from anhydrate to hemihydrate is likely to occur in a seeded facility in which the anhydrate is exposed to air; BCI's plant is seeded; and the anhydrate manufactured there is exposed to nondehumidified air before it leaves the plant. The evidence is sufficient to support an inference that BCI will be making at least tiny amounts of the hemihydrate if it is permitted to manufacture the anhydrate."
- ☞ "In sum, I am not persuaded that Apotex will produce an anhydrate that has sufficient hemihydrate to be detectable by the methods in use in 1985."

Posner bíró döntését megfellebbezték a Legfelső Bíróságon (Federal Circuit)

## Paroxetine hidroklorid

Federal Circuit Decision April 23, 2004

"In summary, this court reverses the claim construction of the district court and holds that claim 1 covers any amount of crystalline paroxetine hydrochloride hemihydrate without further limitation... affirms the district court's finding that **Apotex's PHC anhydrate product will infringe claim 1** under that broad construction..."

"SmithKline's Experts Applied the Disappearing Polymorph Theory to show that Apotex's PHC anhydrate tablets inevitably convert to hemihydrate when combined with moisture, pressure, and practically ubiquitous PHC seeds."

## Paroxetin hidroklorid, kémiai és jogi tanulságok

- ☞ Anhidrid és hemihidrát gyakorlati és formális definíciója
- ☞ Az anhidrid/hemihidrát fizikai és kémiai jellemzése
- ☞ Relatív stabilitás
- ☞ Anhidrid → hemihidrát (nedvesség, hő, nyomás, beoltás) (Emberi beavatkozás nélkül lejátszódó természetes folyamat vagy mesterségesen előállított anyag összetétele változik?)
- ☞ Kristály nyomok szerepe a kristályosításban
- ☞ Kvalitatív és kvantitatív analitikai módszerek a kristály keverék összetételének meghatározására

## Aszpartám XRPD, hagyományos és köteges forma

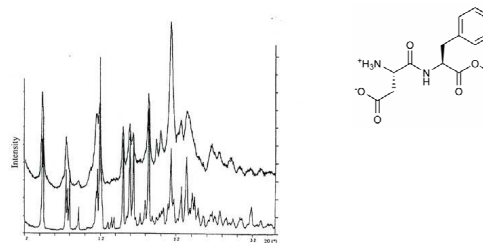


Fig. 10.3 Comparison of the measured X-ray diffraction patterns of aspartame. Upper, conventional crystals; lower, bundle-like crystals. (From Tarling 2001 with permission.)

*The Economist, 2003, 08.03.*

(Posner bíró döntéséről a Paxil esetben)

“Forget horse-racing, says one patent lawyer: ‘Patent litigation is the true sport of kings.’”

Következik

Egykristályok növekedése