



Banská Bystrica 19.9.2016  
PP 1186-2002/P 287375/I-85-2016/Ris.

## ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu navrhovateľa JUDr. Andrei Považanovej, Tobručká 6, 811 02 Bratislava, Slovenská republika (ďalej „navrhovateľ“) na čiastočné zrušenie patentu č. 287375 s názvom „Kryštalická forma N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny a spôsob jej prípravy“ majiteľa ELI LILLY AND COMPANY, Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indianapolis, Spojené štáty americké, zastúpeného v konaní patentovou zástupkyňou Ing. Zuzanou Hörmannovou, HÖRMANNOVÁ-TOMEŠ, Patentová, technická a známková kancelária, Repašského 20, 841 02 Bratislava (ďalej „majiteľ“), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej „úrad“) podľa § 46 ods. 1 a 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov takto:

**patent č. 287375 sa čiastočne zrušuje.**

**Patentové nároky sa obmedzujú a stanovujú sa v tomto rozsahu:**

1. Hydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej („heptahydrátová kryštalická forma“), ktorá má röntgenový difrakčný diagram, ktorý obsahuje nasledujúce píky, zodpovedajúce „d“ vzdialenostiam  $7,78 \pm 0,04 \text{ \AA}$ , získaným pri teplotách  $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , pri relatívnej vlhkosti okolia a pomocou medeného zdroja žiarenia.
2. Heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.
3. Heptahydrátová kryštalická forma podľa nároku 1 na použitie v terapii.
4. Spôsob prípravy lieku, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy ako je definovaná v nároku 1, s pufrom vo vodnom roztoku.
5. Spôsob prípravy farmaceutického prípravku disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, **vyznačujúci sa tým**, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej definovanej v nároku 1, s farmaceuticky prijateľným nosičom.
6. Výrobok, zahŕňajúci obalový materiál a kompozíciu, obsahujúcu heptahydrát kryštalickej formy vnútri obalového materiálu, pričom uvedená kryštalická soľ je účinná pri liečení rakoviny a pričom uvedený obalový materiál obsahuje štítok, na ktorom sa uvádza, že uvedená kryštalická soľ sa dá použiť na liečenie rakoviny.
7. Výrobok podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.
8. Zlúčenina podľa nároku 1 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny.

9. Zlúčenina podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.

10. Spôsob prípravy heptahydrátu podľa nároku 1, pri ktorom sa kryštalizuje dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej z roztoku, ktorý obsahuje dvojsodnú soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vodu a rozpúšťadlo, miešateľné s vodou; a kryštalická dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej sa suší vlhkým dusíkom.

11. Spôsob podľa nároku 10, pri ktorom je rozpúšťadlom acetón.

#### Odôvodnenie:

Úradu bol 4.11.2015 doručený návrh na čiastočné zrušenie patentu č. 287375 s názvom „Kryštalická forma N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny a spôsob jej prípravy“ (ďalej aj „napadnutý patent“). V predmetnom návrhu, ktorý bol podaný v zmysle § 46 ods. 1 písm. a) a c) a § 46 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeníach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej „patentový zákon“), navrhovateľ žiadal o zrušenie druhého patentového nároku, čo odôvodnil tým, že predmet napadnutého druhého patentového nároku nespĺňal v čase jeho udelenia podmienku novosti v zmysle § 5 a § 7 patentového zákona a presahuje obsah prihlášky v jej pôvodnom znení v zmysle ustanovenia § 45 ods. 1 patentového zákona.

Predmetný návrh na zrušenie navrhovateľ opieral o nasledujúce dokumenty:

**D1:** US 5344932, A, zverejnený 6. 9.1994,

**D2:** WO 99/16742, A1, zverejnený 8.4.1999,

**D3:** Barnett, Ch. J.: „A Practical Synthesis of Multitargeted Antifolate LY231514“, Organic Process Research & Development, Vol. 3, No. 3, 30.4.1999, p. 184-188 (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

V úvode predloženého návrhu na zrušenie navrhovateľ uviedol, že napadnutý patent je založený na medzinárodnej patentovej prihláške WO 01/62760, v ktorej je predmetom riešenia dvojsodná soľ N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny (medzinárodný nechránený názov zlúčeniny – pemetrexed) v heptahydrátovej kryštalickej forme a jej aplikácia v medicíne na rozdiel od napadnutého patentu, kde je v druhom patentovom nároku nároková samotná dvojsodná soľ pemetrexedu bez obmedzenia na heptahydrát.

Navrhovateľ k patentovému nároku 2 konštatoval, že v takomto znení (bez obmedzenia na heptahydrát) predmetný nárok nie je nový vzhľadom na namietané dokumenty D1 až D3, ktoré sú všetky zverejnené pred dátumom priority napadnutého patentu, teda 25.2.2000, z nasledujúcich dôvodov:

Namietaný dokument D1, ktorý je zároveň uvádzaný ako doterajší stav techniky vzťahujúci sa k pemetrexedu (str. 2, riadok 35 napadnutého patentu), sa týka určitých derivátov N-(acyl)glutámovej kyseliny, pričom v príklade 10 (str. 17, riadky 15 až 34 dokumentu D1) je uvedená sodná soľ pemetrexedu pod synonymickým názvom N-(4-[2-(4-hydroxy-6-aminopyrolo[2,3-d]pyrimidín-3-yl)etyl]benzoyl)-L-glutámová kyselina.

Namietaný dokument D2 sa týka určitých medziproduktov 5-substituovaných pyrolo[2,3-d]pyrimidínov, pričom v príklade 8 (str. 26) je konkrétne uvedená dvojsodná soľ pemetrexedu pod názvom dvojsodná soľ N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny.

V namietanom dokumente D3 je uvedená dvojsodná soľ pemetrexedu na str. 188 v príklade 15 pod názvom dvojsodná soľ N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ zhrnul, že predmet patentového nároku 2 napadnutého patentu nie je nový vzhľadom na dokumenty D1 až D3, a preto nevyhovuje ustanoveniu § 5 a § 7 patentového zákona. Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že patentový nárok 2 napadnutého patentu nie je v súlade ani s ustanovením § 46 ods. 1 písm. c) patentového zákona, pretože jeho predmetom je akákoľvek forma dvojsodnej soli

pemetrexedu, avšak v pôvodnom znení ekvivalentnej medzinárodnej patentovej prihlášky WO 01/62760 je predmetom druhého patentového nároku heptahydrát dvojsodnej soli pemetrexedu, pričom nikde v opise pôvodného znenia nie je možné nájsť zmienku o tom, že by bola požadovaná ochrana na dvojsodnú soľ pemetrexedu, ako novú chemickú zlúčeninu, a preto predmet patentového nároku 2 presahuje obsah prihlášky v jej pôvodnom znení.

Listom úradu z 3.12.2015 bol predmetný návrh odoslaný majiteľovi na vyjadrenie.

Majiteľ napadnutého patentu spolu s vyjadrením k predmetnému návrhu, ktoré bolo doručené úradu 19.4.2016, predložil nové verzie patentových nárokov, a to verziu označenú ako „PN – hlavná žiadosť“ (zmenené nároky 2, 3 až 5, 8 a 10) a verziu označenú ako „PN-1 – pomocná žiadosť“ (zmenený len nárok 2), ku ktorých novosti vo vzťahu k namietaným dokumentom a rozsahu vo vzťahu k pôvodnému zneniu ekvivalentnej medzinárodnej patentovej prihlášky WO 01/62760 sa ďalej vyjadroval.

Patentové nároky 2, 3 až 5, 8 a 10 predkladanej verzie „PN – hlavná žiadosť“ majú nasledujúce znenie:

2. *Heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.*

3. *Heptahydrátová kryštalická forma podľa nároku 1, alebo 2 na použitie v terapii.*

4. *Spôsob prípravy lieku, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy ako je definovaná v nároku 1, alebo 2 s pufrom vo vodnom roztoku.*

5. *Spôsob prípravy farmaceutického prípravku disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej definovanej v nároku 1, alebo 2 s farmaceuticky prijateľným nosičom.*

8. *Zlúčenina podľa nároku 1, alebo 2 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny.*

10. *Spôsob prípravy heptahydrátu podľa nároku 1, alebo 2, pri ktorom sa kryštalizuje dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej z roztoku, ktorý obsahuje dvojsodnú soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vodu a rozpúšťadlo, miešateľné s vodou; a kryštalická dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej sa suší vlhkým dusíkom.*

Patentový nárok 2 predkladanej verzie „PN-1 – pomocná žiadosť“ má nasledujúce znenie:

2. *Heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.*

K predloženej verzii „PN – hlavná žiadosť“ majiteľ uviedol, že rozsah druhého patentového nároku je obmedzený na heptahydrátovú formu a zodpovedá tak nároku 2 medzinárodnej patentovej prihlášky WO 01/62760, pričom vynechanie výrazu „heptahydrát“ v napadnutom patente bol spôsobený chybou v preklade (chyba nebola odstránená ani v priebehu konania o udelenie patentu). Podľa názoru majiteľa upravený nárok 2 spĺňa podmienku novosti vzhľadom na namietané dokumenty D1 až D3, pretože navrhovateľ spochybňoval iba novosť dvojsodnej soli pemetrexedu a predmetný nárok spĺňa aj podmienku vynálezcovskej činnosti, pretože v napadnutom patente sú dostatočne opísané výhody heptahydrátovej formy pemetrexedu.

Majiteľ ďalej uviedol, že v nárokoch 3 až 5, 8 a 10 bola doplnená závislosť aj na patentovom nároku 2 v porovnaní s pôvodným znením patentových nárokov, tak ako boli udelené, pričom dôsledkom takejto úpravy nedôjde podľa majiteľa k rozšíreniu rozsahu ochrany, a preto by navrhovaná úprava mala byť pre úrad prijateľná.

Pre prípad, že by úrad neakceptoval zmenené znenie nárokov 3 až 5, 8 a 10, majiteľ predložil verziu „PN-1 – pomocná žiadosť“, kde je vykonaná iba úprava druhého patentového nároku, ktorá je totožná so zmenou predmetného nároku verzie „PN – hlavná žiadosť“.

Vzhľadom na predložené zúženie rozsahu patentového nároku 2 iba na heptahydrátovú formu dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrol[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej vyslovil majiteľ presvedčenie, že predložené zmenené patentové nároky vyhovujú ustanoveniam patentového zákona, na základe čoho pominú dôvody na čiastočné zrušenie napadnutého patentu, a preto žiada, aby úrad na základe zmien v patentových nárokoch ponechal patent SK 287375 v platnosti v zmenenom znení.

Listom úradu z 25.4.2016 bolo predmetné vyjadrenie majiteľa napadnutého patentu, súčasťou ktorého bolo aj navrhnuté upravené znenie patentových nárokov zaslané navrhovateľovi.

Navrhovateľ predložil stanovisko k vyjadreniu majiteľa týkajúce sa predovšetkým navrhnutých zmien patentových nárokov, ktoré bolo doručené úradu mailovým podaním z 30.5.2016, a ktoré bolo doplnené písomným podaním doručeným úradu 2.6.2016.

V predmetnom podaní navrhovateľ skonštatoval, že súhlasí s obmedzením patentových nárokov podľa ktorejkoľvek verzie predloženej majiteľom, pretože tým bude odstránená chyba, ktorá vznikla vynechaním výrazu „heptahydrát“ v patentovom nároku 2 napadnutého patentu.

### **Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:**

Podľa § 53 ods. 3 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov úrad rozhoduje na základe skutkového stavu, zisteného z vykonaných dôkazov, ktoré boli účastníkmi predložené alebo navrhnuté.

Podľa ustanovenia § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov úrad zruší patent, ak sa v konaní začatom na návrh tretej osoby alebo z úradnej moci preukáže, že neboli splnené podmienky na jeho udelenie podľa § 5 až § 9.

Podľa ustanovenia § 46 ods. 1 písm. c) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov úrad zruší patent, ak sa v konaní začatom na návrh tretej osoby alebo z úradnej moci preukáže, že predmet patentu presahuje obsah prihlášky v jej pôvodnom znení. To isté platí aj v prípade, ak predmet patentu udeleného na základe vylúčenej prihlášky presahuje obsah pôvodného znenia prihlášky.

Podľa § 46 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, ak sa dôvody zrušenia týkajú patentu čiastočne, patent sa zruší len v rozsahu primeranom zisteným dôvodom a to zmenou patentových nárokov, opisu alebo výkresov.

Podľa § 7 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov sa vynález považuje za nový, ak nie je súčasťou stavu techniky.

Podľa § 7 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov sa za stav techniky považuje všetko, čo bolo kdekdekoľvek pred dňom, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, sprístupnené verejnosti akýmkoľvek spôsobom.

Podľa § 45 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov prihlasovateľ môže v priebehu konania o prihláške prihlášku upraviť; úpravy a zmeny vykonané v prihláške nesmú ísť nad rámec jej pôvodného podania.

Z obsahu podaného návrhu na zrušenie patentu jednoznačne vyplýva, že navrhovateľ podáva návrh na zrušenie patentu z dôvodu, že predmet chránený napadnutým presahuje obsah prihlášky v jej pôvodnom znení v zmysle ustanovenia § 45 ods. 1 patentového zákona, ako aj z dôvodu nesplnenia podmienky novosti v zmysle ustanovenia § 7 patentového zákona.

Každé z týchto kritérií je potrebné hodnotiť samostatne, pričom z celkového hodnotenia musí byť zrejmé, ktoré z kritérií nie je splnené s uvedením dôvodu a s príslušným rozborom dôkazov.

Čo sa týka požiadavky majiteľa, aby sa úrad v zrušovacom konaní zaoberal návrhom jeho prepracovaných nárokov je potrebné uviesť, že vzhľadom na ustanovenie § 46 ods. 2 patentového zákona, podľa ktorého, ak sa dôvody zrušenia týkajú patentu čiastočne, patent sa zruší len v rozsahu primeranom zisteným dôvodom, a to zmenou patentových nárokov, opisu alebo výkresov bez toho, aby zákon určoval, či ide o zmenu navrhnutú majiteľom napadnutého patentu alebo o zmenu vykonanú úradom, bude úrad v predmetnom prípade prihliadať na vyjadrenie majiteľa a prednostne posudzovať znenie patentových nárokov navrhované majiteľom napadnutého patentu. Avšak je potrebné zdôrazniť aj to, že úrad v konaní prihliada na všetky relevantné argumenty a podporné dokumenty, ktoré boli v konaní predložené obidvoma stranami.

V tejto súvislosti je zároveň potrebné poukázať na ďalšiu dôležitú skutočnosť, že formulácia patentových nárokov v konaní o udelení patentu je výlučne vecou prihlasovateľa, a preto aj po udelení patentu v konaní o návrhu na zrušenie z dôvodu, že napadnutý patent nespĺňal podmienky na jeho udelenie, je potrebné prednostne rešpektovať vôľu majiteľa, pokiaľ ide o upravené znenie patentových nárokov, za predpokladu, že majiteľom navrhované znenie spĺňa zákonné požiadavky. Presná formulácia patentových nárokov pritom môže mať vplyv aj na ďalšie prípadné konania týkajúce sa udeleného patentu.

Preto je potrebné posúdiť, či majiteľom navrhované znenie patentových nárokov vyhovuje požiadavkám stanoveným patentovým zákonom, ako aj Vyhláškou Úradu priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky č. 223/2002, ktorou sa vykonáva zákon č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej „vyhláška“), a teda či navrhované znenie patentových nárokov je dostatočne jasné, stručné a podložené opisom (§ 5 ods. 1 vyhlášky) a zároveň tým, či by takýmto znením patentových nárokov nedošlo k rozšíreniu rozsahu ochrany napadnutého patentu v porovnaní s pôvodne udeleným patentom (§ 45 ods. 1 patentového zákona). Zároveň je potrebné posúdiť, či by takéto obmedzenie rozsahu ochrany bolo primerané zisteným dôvodom pre zrušenie vyplývajúcim z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky novosti (§ 7 patentového zákona).

Napadnutý patent SK 387375 s právom prednosti od 25.2.2000 bol udelený na 11 patentových nárokov v nasledujúcom znení:

1. Hydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej („heptahydrátová kryštalická forma“), ktorá má röntgenový difrakčný diagram, ktorý obsahuje nasledujúce píky, zodpovedajúce „d“ vzdialenostiam  $7,78 \pm 0,04 \text{ \AA}$ , získaným pri teplotách  $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , pri relatívnej vlhkosti okolia a pomocou medeného zdroja žiarenia.
2. Dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.
3. Heptahydrátová kryštalická forma podľa nároku 1 na použitie v terapii.
4. Spôsob prípravy lieku, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy ako je definovaná v nároku 1, s pufrom vo vodnom roztoku.
5. Spôsob prípravy farmaceutického prípravku disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej definovanej v nároku 1, s farmaceuticky prijateľným nosičom.
6. Výrobok, zahŕňajúci obalový materiál a kompozíciu, obsahujúcu heptahydrát kryštalickej formy vnútri obalového materiálu, pričom uvedená kryštalická soľ je účinná pri liečení rakoviny a pričom uvedený

obalový materiál obsahuje štítok, na ktorom sa uvádza, že uvedená kryštalická soľ sa dá použiť na liečenie rakoviny.

7. Výrobok podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.

8. Zlúčenina podľa nároku 1 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny.

9. Zlúčenina podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.

10. Spôsob prípravy heptahydrátu podľa nároku 1, pri ktorom sa kryštalizuje dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej z roztoku, ktorý obsahuje dvojsodnú soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vodu a rozpúšťadlo, miešateľné s vodou; a kryštalická dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej sa suší vlhkým dusíkom.

11. Spôsob podľa nároku 10, pri ktorom je rozpúšťadlom acetón.

V predmetnom konaní o zrušení napadnutého patentu navrhovateľ namietal proti novosti napadnutého patentu nasledujúcimi dokumentmi:

**D1:** US 5344932, A, zverejnený 6. 9.1994,

**D2:** WO 99/16742, A1, zverejnený 8.4.1999,

**D3:** Barnett, Ch. J.: „A Practical Synthesis of Multitargeted Antifolate LY231514“, Organic Process Research & Development, Vol. 3, No. 3, 30.4.1999, p. 184-188 (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Majiteľ napadnutého patentu vo vzťahu k namietaným dokumentom predložil úradu 19.4.2016 verziu č. 1 zmenených patentových nárokov označenú ako „PN – hlavná žiadosť“ v nasledujúcom znení:

1. *Hydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej („heptahydrátová kryštalická forma“), ktorá má röntgenový difrakčný diagram, ktorý obsahuje nasledujúce píky, zodpovedajúce „d“ vzdialenostiam  $7,78 \pm 0,04 \text{ \AA}$ , získaným pri teplotách  $22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ , pri relatívnej vlhkosti okolia a pomocou medeného zdroja žiarenia.*

2. *Heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.*

3. *Heptahydrátová kryštalická forma podľa nároku 1, alebo 2 na použitie v terapii.*

4. *Spôsob prípravy lieku, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy ako je definovaná v nároku 1, alebo 2 s pufrom vo vodnom roztoku.*

5. *Spôsob prípravy farmaceutického prípravku disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej definovanej v nároku 1, alebo 2 s farmaceuticky prijateľným nosičom.*

6. *Výrobok, zahŕňajúci obalový materiál a kompozíciu, obsahujúcu heptahydrát kryštalickej formy vnútri obalového materiálu, pričom uvedená kryštalická soľ je účinná pri liečení rakoviny a pričom uvedený obalový materiál obsahuje štítok, na ktorom sa uvádza, že uvedená kryštalická soľ sa dá použiť na liečenie rakoviny.*

7. *Výrobok podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.*

8. *Zlúčenina podľa nároku 1, alebo 2 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny.*

9. Zlúčenina podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.

10. Spôsob prípravy heptahydrátu podľa nároku 1, alebo 2, pri ktorom sa kryštalizuje dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej z roztoku, ktorý obsahuje dvojsodnú soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vodu a rozpúšťadlo, miešateľné s vodou; a kryštalická dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej sa suší vlhkým dusíkom.

11. Spôsob podľa nároku 10, pri ktorom je rozpúšťadlom acetón.

Pred samotným posúdením, či by takéto obmedzenie rozsahu ochrany bolo primerané zisteným dôvodom pre zrušenie vyplývajúcim z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky novosti (§ 7 patentového zákona) je potrebné uviesť, že patentový nárok 2 predkladanej verzie „PN – hlavná žiadosť“ spĺňa ustanovenie § 5 ods. 1 vyhlášky, pretože je podložený opisom v časti „Príklady uskutočnenia“, kde je na str. 4 v príklade 1, prvý odsek popísaný spôsob prípravy heptahydrátu dvojsodnej soli pemetrexedu definovaného v nároku 2, ktorým sa získa „...filtračný koláč, obsahujúci pemetrexovaný medziprodukt...“, a z ktorého sa spôsobom uvedeným v druhom odseku pripraví heptahydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli pemetrexedu definovaná v nároku 1 a zároveň spĺňa aj ustanovenie § 45 ods. 1 patentového zákona, pretože zmenené znenie patentového nároku má oporu v opise ako aj v pôvodnom podaní ekvivalentnej medzinárodnej patentovej prihlášky WO 01/62760 (znenie druhého patentového nároku medzinárodnej prihlášky je zhodné s navrhnutým znením nároku 2 pre napadnutý patent), a teda nejde ani o rozšírenie rozsahu ochrany napadnutého patentu v porovnaní s pôvodne udeleným patentom.

Čo sa týka patentových nárokov 3 až 5, 8 a 10, v ktorých bola doplnená závislosť aj na patentovom nároku 2 v porovnaní s pôvodným znením patentových nárokov, tak ako boli udelené, je potrebné uviesť, že pre nárokovanie závislosti na patentovom nároku 2 v predmetných nárokoch 3 až 5, 8 a 10 nie je možné nájsť oporu v opise napadnutého patentu, ako ani v opise ekvivalentnej medzinárodnej patentovej prihlášky WO 01/62760, čo vyplýva z nasledujúcich citácií, ktoré sa všetky týkajú len heptahydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli pemetrexedu a nie heptahydrátu dvojsodnej soli pemetrexedu definovaného v patentovom nároku 2:

- „Vynález ďalej poskytuje použitie heptahydrátovej kryštalickej formy na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny“;
- „Vynález ďalej poskytuje spôsob výroby farmaceutického prostriedku, pri ktorom sa mieša heptahydrátová kryštalická forma vo vodnom roztoku“;
- „Vynález ďalej poskytuje formuláciu, obsahujúcu heptahydrátovú kryštalickú formu v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom“;
- „Vynález ďalej poskytuje spôsob výroby heptahydrátovej kryštalickej formy, obsahujúcej soľ N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, kryštalizujúcej z vhodného rozpúšťadla“;
- „Vynález ďalej poskytuje výrobok, obsahujúci obalový materiál a kompozíciu, obsahujúcu heptahydrátovú kryštalickú formu, obsiahnutú v uvedenom obalovom materiáli, pričom uvedená kryštalická soľ je účinná na liečenie rakoviny a označenie, ktoré indikuje, že uvedená kryštalická soľ sa dá použiť na liečenie rakoviny“;
- „Vynález tiež zahŕňa spôsoby využitia farmaceutických formulácií, ktoré obsahujú ako účinnú zložku heptahydrátovú kryštalickú formu, v kombinácii s farmaceutickými nosičmi. Odborník v odbore môže také formulácie a ich výrobu nájsť napríklad v publikácii Remington's Pharmaceutical Sciences (16. vyd. 1980). V inom uskutočnení vynález poskytuje farmaceutické prostriedky, obsahujúce terapeuticky účinné množstvo uvedených kryštálov v zmesi alebo v inej kombinácii s jedným alebo viacerými farmaceuticky prijateľnými nosičmi alebo excipientmi“;

pričom zároveň vo všetkých uvedených nárokoch 3 až 5, 8 a 10 predmetnej verzie je explicitne uvedená kryštalická forma dvojsodnej soli pemetrexedu, preto odkaz na druhý patentový nárok týkajúci sa heptahydrátu dvojsodnej soli pemetrexedu spôsobuje nejasnosť v zmysle ustanovenia § 5 ods. 1 vyhlášky, uvedený odkaz aj na druhý patentový nárok, ako bolo uvedené, nie je podložený opisom, pričom zároveň by došlo k rozšíreniu ochrany v zmysle ustanovenia § 45 ods. 1 patentového zákona (na použitie v terapii je v opise uvádzaná len heptahydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli pemetrexedu; rovnako je v opise uvedený len farmaceutický prípravok a spôsob výroby lieku, ktorých účinnou látkou je heptahydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli pemetrexedu; spôsobom výroby opísaným v nároku 10 sa získa heptahydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli pemetrexedu definovaná v nároku 1 a nie medziprodukt definovaný v nároku 2).

Vzhľadom na uvedené skutočnosti patentové nároky predkladanej verzie „PN – hlavná žiadosť“ sú neprípustné, a preto je potrebné ďalej posúdiť prípustnosť verzie č. 2 zmenených patentových nárokov predložených majiteľom napadnutého patentu 19.4.2016 označenú ako „PN-1 – pomocná žiadosť“ s nasledujúcim znením patentových nárokov:

1. *Hydrátová kryštalická forma dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej („heptahydrátová kryštalická forma“), ktorá má röntgenový difrakčný diagram, ktorý obsahuje nasledujúce píky, zodpovedajúce „d“ vzdialenostiam  $7,78 \pm 0,04$  Å, získaným pri teplotách  $22 \pm 2$  °C, pri relatívnej vlhkosti okolia a pomocou medeného zdroja žiarenia.*

2. *Heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.*

3. *Heptahydrátová kryštalická forma podľa nároku 1 na použitie v terapii.*

4. *Spôsob prípravy lieku, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy ako je definovaná v nároku 1, s pufrom vo vodnom roztoku.*

5. *Spôsob prípravy farmaceutického prípravku disodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vyznačujúci sa tým, že zahŕňa zmiešanie hydrátovej kryštalickej formy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej definovanej v nároku 1, s farmaceuticky prijateľným nosičom.*

6. *Výrobok, zahŕňajúci obalový materiál a kompozíciu, obsahujúcu heptahydrát kryštalickej formy vnútri obalového materiálu, pričom uvedená kryštalická soľ je účinná pri liečení rakoviny a pričom uvedený obalový materiál obsahuje štítok, na ktorom sa uvádza, že uvedená kryštalická soľ sa dá použiť na liečenie rakoviny.*

7. *Výrobok podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.*

8. *Zlúčenina podľa nároku 1 na výrobu farmaceutického prostriedku na liečenie rakoviny.*

9. *Zlúčenina podľa nároku 6, pričom rakovinou je mezotelióm.*

10. *Spôsob prípravy heptahydrátu podľa nároku 1, pri ktorom sa kryštalizuje dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej z roztoku, ktorý obsahuje dvojsodnú soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej, vodu a rozpúšťadlo, miešateľné s vodou; a kryštalická dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej sa suší vlhkým dusíkom.*

11. *Spôsob podľa nároku 10, pri ktorom je rozpúšťadlom acetón.*

V predloženej verzii „PN-1 – pomocná žiadosť“ bol majiteľom v porovnaní s patentovými nárokmi tak ako boli udelené upravený len patentový nárok 2, ktorého znenie sa zhoduje s nárokom 2 verzie „PN – hlavná žiadosť“, a ktorý už bol posúdený ako vyhovujúci ustanoveniu § 5 ods. 1 vyhlášky, ako aj ustanoveniu § 45 ods. 1 patentového zákona, a preto je potrebné ďalej posúdiť, či takéto obmedzenie rozsahu ochrany je primerané zisteným dôvodom pre zrušenie vyplývajúcim z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky novosti (§ 7 patentového zákona).

Ďalej je potrebné uviesť, že všetky navrhovateľom predložené namietané dokumenty D1 až D3 boli zverejnené k dátumu, ktorý je skorší než ten, od ktorého prislúcha právo prednosti napadnutému patentu, t. j. vyhovujú uvedenej podmienke a predstavujú známy stav techniky k dátumu prednosti napadnutého patentu.

Pokiaľ ide o dôkazné prostriedky, proti novosti napadnutého patentu je možné namietat' všetkým, čo bolo pred podaním prihlášky patentu súčasťou stavu techniky podľa ustanovenia § 7 patentového zákona, pričom je potrebné aktuálny obsah každého namietaného dokumentu zvažovať osobitne a nie je možné kombinovať separátne časti stavu techniky rôznych dokumentov.



V namietanom dokumente D1 sú opísané deriváty N-(acyl)glutámovej kyseliny, v ktorej je acylová skupina substituovaná so 4-hydroxypyrolo[2,3-d]-pyrimidín-3-yl skupinou a spôsob prípravy pyrolopyrolo[2,3-d]pyrimidínových antifolátov, vrátane pemetrexovaných, pričom nikde v opise, príkladoch uskutočnenia alebo patentových nárokoch nie je zverejnený heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.

V namietanom dokumente D2 sú opísané spôsoby a medziprodukty na výrobu antifolátov, kde na str. 26 v príklade 8 je opísaný spôsob prípravy dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej ako tuhej látky, pričom nikde v opise, príkladoch uskutočnenia alebo patentových nárokov nie je zverejnený heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.

V namietanom dokumente D3 je na str. 188 v poslednom odseku časti „Experimental Section“ uvedená dvojsodná soľ N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-1H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej kyseliny (označená číslom 15) vo forme hygroskopickkej pevnej látky.

Predmetom riešenia druhého patentového nároku predloženej verzie „PN-1 – pomocná žiadosť“ je heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie patentu označil predložené dokumenty D1 až D3 za prekážku novosti riešenia patentového nároku 2 napadnutého patentu (bez obmedzenia na heptahydrát), v ktorých je podľa navrhovateľa zverejnená dvojsodná soľ kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej.

Navrhovateľ ďalej v stanovisku k vyjadreniu majiteľa a k predloženému zmenenému zneniu patentového nároku 2 uviedol, že súhlasí s obmedzením patentových nárokov podľa ktorejkoľvek verzie predloženej majiteľom, pretože tým bude odstránená chyba, ktorá vznikla vynechaním výrazu „heptahydrát“ v patentovom nároku 2 napadnutého patentu.

Na základe rozboru namietaných dokumentov D1 až D3 je nutné konštatovať, že heptahydrát dvojsodnej soli kyseliny N-[4-[2-(2-amino-4,7-dihydro-4-oxo-3H-pyrolo[2,3-d]pyrimidín-5-yl)etyl]benzoyl]-L-glutámovej nie je zverejnený v ani jednom z namietaných dokumentov, a preto nezávislý patentový nárok 2 predkladanej verzie „PN-1 – pomocná žiadosť“ je nový a vyhovuje tak ustanoveniu § 7 patentového zákona, na základe čoho bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výrokovej časti tohto rozhodnutia.

#### Poučenie o opravnom prostriedku:

Podľa § 55 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov možno proti tomuto rozhodnutiu podať na úrade rozklad v lehote 30 dní od jeho doručenia. Včas podaný rozklad má odkladný účinok.

JUDr. Ingrid Maruniaková  
generálna riaditeľka  
sekcie hlavných procesov

#### Doručiť:

Ing. Zuzana Hörmannová  
HÖRMANNOVÁ-TOMEŠ  
Patentová, technická a známková kancelária  
Repašského 20  
841 02 Bratislava

JUDr. Andrea Považanová  
Tobrucká 6  
811 02 Bratislava