

Ár 1999, mánudaginn 5. júlí, var haldinn fundur í áfrýjunarnefnd í vörumerkja - og einkaleyfamálum á skrifstofu formanns nefndarinnar að Vegmúla 3, Reykjavík.

Fyrir var tekið.

mál nr. 1/1998:

Sigurjónsson & Thor ehf., f.h.
Vita-Invest, S.A., Spáni og
Quimica Sintetica S.A., Spáni,
vegna
ákvörðunar Einkaleyfastofunnar að
hafna einkaleyfisumsókn nr. 3976.

Kveðinn var upp svofelldur

ú r s k u r ð u r:

Með bréfi, dags. 17. apríl 1998, skutu áfrýjendur til áfrýjunarnefndar ákvörðun Einkaleyfastofunnar frá 20. febrúar 1998 um að hafna einkaleyfisumsókn þeirra nr. 3976.

I

Áfrýjendur lögðu hinn 11. febrúar 1993 inn umsókn nr. 3976 til Einkaleyfastofu um einkaleyfi fyrir "aðferð við framleiðslu á 2-karboxy-3-[2-(dimetýlamino)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð og lægri alkýlesterum þess", öðru nafni sumatriptan.

Kröfur umsóknarinnar voru svohljóðandi:

"1. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlamino)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð og litlum alkýlesterum þess, sem einkennist af því að fela í sér hvarf efnasambands samkvæmt almennri formúlu III þar sem Alk er lítill alkýlhópur og X er fráhvarfshópur, við dýmetýlamín í návist viðeigandi leysis til að fá fram dímetylamínóestersambönd samkvæmt almennri formúlu II sem síðan

við sápun mynda 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð samkvæmt formúlu I

2. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfu 1, sem einkennist af því að litli alkýlhópurinn er helst metýl- eða etýlhópur.

3. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 og 2, sem einkennist af því að fráhrarfshópurinn er halógenatóm, mesýl- eða tosýlhópur, helst tosýlhópur.

4. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 3, sem einkennist af því að efnasamböndin samkvæmt almennri formúlu III eru látin hvarfast við dímetýlamínlausn í leysi sem er alkóhól svo sem metanól, etanól eða ísóprópanól, helst etanól.

5. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 4, sem einkennist af því að hvarf efnasambanda III við dímetýlamín fer fram við hitastig á bilinu frá 0fC til 100°C, helst um það bil 75°C.

6. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 5, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram í basískri alkóhólhýdroxííðlausn eða alkóhóli í vatnslausn, helst 5% kalíumhýdroxíði í etanóllausn.

7. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 6, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram við hitastig á bilinu 20°C til 100°C, helst um það bil 75°C."

Umsóknin var send í rannsókn á nýnæmi/einkaleyfishæfi til Patentdirektoratet í Danmörku.

Með bréfi, dags. 30. nóvember 1993, tjáði Einkaleyfastofan áfrýjendum að ekki væri unnt að samþykkja umsóknina. Rannsóknin hefði leitt í ljós

að það sem óskað sé einkaleyfis á sé nýtt en að uppfirningin aðskilji sig ekki nægilega frá þekktri tækni. Frá einkaleyfinu GB 2.162.522 A sé þekkt að framleiða 3-[2-(dimetýlamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð með hvarfi á tilsvarendi efnasambandi, þar sem 3-sethópurinn sé X-CH₂-CH₂- (þar sem X sé farhópur, t.d. halógen, mesýl eða tosýl) við dimetýlamín í uppleysiefni í formi alkohóls, t.d. etanóls, og við hitastig milli 0 og 100°C. Ekki sé vitað til þess að til sé eitthvert reynslu efni sem hér eftir gæti haldið aftur af fagmanni í því að framleiða á sama hátt efnasambönd formúlu II út frá hinum tilsvarendi efnasamböndum formúlu III, þar sem 3-sethópurinn sé X-CH₂-CH₂- og hér eftir að sápa efnasambönd II til þess að fá fram 2-COOH-efnasambandið, í sjálfu sér á þekktan hátt. Ekki verði séð að með þessari aðferð sé hægt að ná fram öðru en því sem búist hafi verið við.

II

Með bréfi, dags. 20. október 1994, lögðu áfrýjendur inn athugasemdir við afstöðu Einkaleyfastofunnar.

Í þeim kemur fram að áfrýjendur séu sammála því að í GB 2.162.522 sé beitt sömu aðferð og í umsókn áfrýjenda. Í umsókninni sé aðferðinni hins vegar beitt á nýtt upphafsefni og í slíku tilviki sé það almenn skoðun að um nýja aðferð sé að ræða. Áfrýjendur telja einnig að aðferðin sé verulega frábrugðin þekktri tækni. Innan lífrænnar efnafræði sé fjöldi mögulegra efnahvarfa takmarkaður og yfirleitt séu notuð áður þekkt efnahvörf. Aðferð umsóknarinnar sé beitt á önnur upphafsefni en áður og ekki sé mögulegt fyrir fagmann að segja fyrir um afrakstur lífrænna efnahvarfa. Ástæða þess sé sú að upphafsefnin hafi sérstaka eiginleika, einkum með tilliti til sethópa, sem geri það að verkum að hvorki sé fyrirjáanlegt hvernig efnahvörfin gangi fyrir sig né hvaða eiginleika lokaafurðin hafi. Þessi óvissa skapist vegna ólíkra sethópa, sem séu til staðar á upphafsefnunum, er hafi áhrif á eiginleika þeirra og breyti hvarfgirni þeirra.

Í athugasemdunum er óskað leiðréttingar á 3. málsgrein í lýsingu umsóknarinnar þannig að í stað þess að 4-hydrazino-N-metylbezenemethanesulphonamide-chloridehydrate sé getið sem upphafsefnis í aðferð umsóknarinnar skuli þessa efnasambands getið sem milliefnis sem sé nauðsynlegt til að framleiða upphafsefni umsóknarinnar.

III

Umsóknin var send í frekari nýnæmisrannsókn til Patentdirektoratet. Með bréfi 1. mars 1995 gerði Einkaleyfastofan áfrýjendum grein fyrir niðurstöðu þeirrar rannsóknar.

Samþykktar voru leiðréttingar áfrýjanda á lýsingu umsóknarinnar.

Talið var að enn væri ekki unnt að sjá að uppfinningin sé nægilega frábrugðin þekktri tækni. Færðar hafi verið sönnur á að aðferðin, sem óskað sé einkaleyfis á með 1. - 5. kröfu, sé þekkt, burtséð frá því að bæði byrjunarefnið og lokaafurðin, sem fæst með aðferð umsóknarinnar, hafi alkoxykarbonýlhóp í 2-stöðu (sá hópur lokaafurðarinnar sápast í karboxýlhóp), á meðan 2-staðan samkvæmt þekktu aðferðinni sé ósúbstítúeruð. Þeirri athugasemd áfrýjenda að ekki hafi verið vitað fyrir fram hvernig gangur hvarfsins yrði nákvæmlega þegar 2-súbstítúentinn sé til staðar er af hálfu Einkaleyfastofunnar svarað á þann hátt að þótt ekki sé hægt að vita fyrirfram með fullri vissu um hvernig efnahvarf gangi nákvæmlega fyrir sig sé engu að síður eðlileg leið fyrir fagmann, sem vilji framleiða hið 2-súbstítúeraða 3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð, að kanna hvort hægt sé að framleiða það með þeim hætti sem þekkt sé að framleiða 2-ósúbstítúerað 3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð. Niðurstaðan komi ekki á óvart sérstaklega þar sem áfrýjendur hafi ekki heldur lagt fram gögn sem bendi til hins gagnstæða.

Í bréfi Einkaleyfastofunnar er einnig tekið fram að 6. og 7. krafa fjalli um almennar sápunaraðferðir í þeim tilfellum þar sem óskað sé eftir að hafa karboxýlhóp í 2-stöðu lokaafurðarinnar en slíkt sé ekki einkaleyfishæft í sjálfu sér.

IV

Áfrýjendur sendu inn athugasemdir til Einkaleyfastofu hinn 17. ágúst 1995.

Þar kemur fram að upphafsefnið samkvæmt formúlu III sé nýtt efni, fengið með því að nota aðferð sem sé þekkt við framleiðslu hliðstæðra efna (aðferð A) og sem sé tiltekin í lýsingu umsóknarinnar. Aðferðin sé gagnleg við að fá fram indolafleiður setnar alkoxykarbonýlhóp í 2-stöðu og X-ethyl hóp í 3-stöðu eins og sé tilfellið í efni samkvæmt formúlu III.

Efni með sama sethóp í 3-stöðu en án sethóps í 2-stöðu eins og tilfellið sé varðandi efnin í hinni þekktu aðferð séu fengin með annarri aðferð

(aðferð B). Fagmaður myndi hvorki geta búið til efni samkvæmt formúlu III með því að nota aðferð B né búið til efni hinnar þekktu aðferðar með því að nota aðferð A. Samt sem áður myndi fagmaður, ef hann hefði efni samkvæmt formúlu III, ekki hika við að nota sömu þekktu aðferðina til að fá fram 3-dimethylaminethylindol án sethóps í 2-stöðu til þess að fá samsvarandi 2-setna afurð. Þetta sé augljóst vegna þess að það feli í sér að nota sömu efnabreytingu til að fá fram þriggreind amín með alkýlun á tvígreindu amíni sem sé alþekkt og mikið notað. X hópurinn og aðstæðurnar séu hinar sömu í báðum tilfellum en mismunandi efni séu notuð til að fá fram mismunandi lokaefni.

Áfrýjendur telja að notkun þekktra aðferða í lífrænni efnafræði sé ekki merki um skort á frumleikastigi heldur séu aðferðirnar verkfæri sem unnt sé að beita til að fá fram ný efni, upphafsefnin geti verið hvort sem er þekkt efni eða ný efni.

V

Umsókninni var hafnað af Einkaleyfastofunni hinn 20. febrúar 1998 með vísan til 16. gr. laga um einkaleyfi nr. 17/1991 með þeim rökstuðningi að umsóknin taki til hliðstæðrar aðferðar. Afurðin sé að vísu ný en án staðfestingar á tæknilegri eða læknisfræðilegri virkni. Einkaleyfi fyrir hliðstæðri aðferð eigi því ekki við í þessu tilfelli, sbr. 3. tl.viðauka II auglýsingar reglugerðar 575/1991.

VI

Í fyrrgreindri áfrýjun til áfrýjunarnefndar er gerð grein fyrir röksemdum áfrýjenda fyrir því að uppfinningin uppfylli skilyrði laga um einkaleyfi nr. 17/1991 um einkaleyfishæfi.

Áfrýjendur krefjast þess aðallega að ákvörðun Einkaleyfastofunnar um höfnun á umsókninni verði hrundið og að samþykkt verði að veita einkaleyfi á grundvelli umsóknarinnar.

Til vara krefjast áfrýjendur þess að umsóknin verði samþykkt á grundvelli nýrra krafna, svohljóðandi:

1. varakrafa:

"1. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlamino)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð og litlum alkýlesterum þess, sem e i n k e n n i s t a f því að fela í sér hvarf efnasambands samkvæmt

almennri formúlu III þar sem Alk er lítill alkýlhópur og X er fráhrarfshópur, við dýmetýlamín í návist viðeigandi leysis til að fá fram dímetýlamínóestersambönd samkvæmt almennri formúlu II sem síðan við sápun mynda 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metan-súlfonamíð samkvæmt formúlu I hvarf efnasambanda III við dímetýlamín fer fram við hitastig á bilinu frá 0°C til 100°C.

2. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfu 1, sem einkennist af því að litli alkýlhópurinn er helst metýl- eða etýlhópur.

3. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 og 2, sem einkennist af því að fráhrarfshópurinn er halógenatóm, mesýl- eða tosýlhópur, helst tosýlhópur.

4. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 3, sem einkennist af því að efnasamböndin samkvæmt almennri formúlu III eru látin hvarfast við dímetýlamínlausn í leysi sem er alkóhól svo sem metanól, etanól eða ísóprópanól, helst etanól.

5. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 4, sem einkennist af því að hvarf efnasambanda III við dímetýlamín fer fram við um 75°C.

6. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 5, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram í basískri alkóhólhýdroxíðlausn eða alkóhóli í vatnslausn, helst 5% kalíumhýdroxíði í etanóllausn.

7. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 6, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram við hitastig á bilinu 20°C til 100°C, helst um það bil 75°C."

2. varakrafa:

"1. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlamino)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð og litlum alkýlesterum þess, sem einkennist af því að fela í sér hvarf efnasambands samkvæmt almennri formúlu III þar sem Alk er lítill alkýlhópur og X er fráhrarfshópur, við dímetýlamín í návist viðeigandi leysis til að fá fram dímetýlamínóestersambönd samkvæmt almennri formúlu II sem síðan við sápun mynda 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metan-súlfonamíð samkvæmt formúlu I hvarf efnasambanda III við dímetýlamín fer fram við hitastig á bilinu frá 0°C til 100°C, litli alkýlhópurinn er metýl- eða etýlhópur.

2. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfu 1, sem einkennist af því að fráhrarfshópurinn er halógenatóm, mesýl- eða tosýlhópur, helst tosýlhópur.

3. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 2, sem einkennist af því að efnasamböndin samkvæmt almennri formúlu III eru látin hvarfast við dímetýlamínlausn í leysi sem er alkóhól svo sem metanól, etanól eða ísóprópanól, helst etanól.

4. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 3, sem einkennist af því að hvarf efnasambanda III við dímetýlamín fer fram við um 75°C.

5. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 4, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram í basískri alkóhólhýdroxíðlausn eða alkóhóli í vatnslausn, helst 5% kalíumhýdroxíði í etanóllausn.

6. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 5, sem einkennist af því að sápun dímetýlamínóesteranna II fer fram við hitastig á bilinu 20°C til 100°C, helst um það bil 75°C."

3. varakrafa:

"1. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dimetýlamino)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíð og litlum alkýlesterum þess, sem einkennist af því að fela í sér hvarf efnasambands samkvæmt almennri formúlu III þar sem Alk er lítill alkýlhópur og X er fráhrarfshópur, við dýmetýlamín í návist viðeigandi leysis til að fá fram dímetylamínóestersambönd samkvæmt almennri formúlu II sem síðan við sápun mynda 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metan-súlfonamíð samkvæmt formúlu I hvarf efnasambanda III við dímetylamín fer fram við hitastig á bilinu frá 0°C til 100°C, litli alkýlhópurinn er metýl- eða etýlhópur, fráhrarfshópurinn er halógenatóm, mesýl- eða tosýlhópur.

2. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfu 1, sem einkennist af því að fráhrarfshópurinn er tosýlhópur.

3. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 2, sem einkennist af því að efnasamböndin samkvæmt almennri formúlu III eru látin hvarfast við dímetylamínlausn í leysi sem er alkóhól svo sem metanól, etanól eða ísóprópanól, helst etanól.

4. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 3, sem einkennist af því að hvarf efnasambanda III við dímetylamín fer fram við um 75°C.

5. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 4, sem einkennist af því að sápun dímetylamínóesteranna II fer fram í basískri alkóhólhýdroxíðlausn eða alkóhóli í vatnslausn, helst 5% kalíumhýdroxíði í etanóllausn.

6. Aðferð við framleiðslu á 2-karboxý-3-[2-(dímetylamínó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfonamíði og litlum alkýlesterum þess samkvæmt kröfum 1 til 5, sem einkennist af því að sápun dímetylamínóesteranna II fer fram við hitastig á bilinu 20°C til 100°C, helst um það bil 75°C."

Í áfrýjunarbeiðni benda áfrýjendur á að höfnun umsóknarinnar virðist vera byggð á misskilningi því í bréfi Einkaleyfastofunnar frá 20. febrúar

1998 sé því haldið fram að umsóknin taki til hliðstæðrar aðferðar. Í fyrri bréfum stofnunarinnar sé því hins vegar haldið fram að umsóknin taki til nýrrar aðferðar. Stofnunin hafi ekki fyrr en með bréfinu 20. febrúar óskað eftir því að áfrýjendur staðfestu tæknilega eða læknisfræðilega virkni afurðarinnar og því sé óásættanlegt að höfnun umsóknarinnar sé byggð á því að slíka staðfestingu vanti.

Áfrýjendur benda á að norska einkaleyfastofnunin hafi fallist á að uppfinning umsóknarinnar sé nægilega frábrugðin þekktri tækni. Aðferðin sé ekki hliðstæð aðferð eins og haldið sé fram af Einkaleyfastofunni. Eðlilegt sé að sömu viðmið séu notuð hér á landi við mat á uppfinningahæð og í Noregi.

Áfrýjendur setja síðan fram eftirfarandi röksemdir, er þeir kveða að hafi leitt til samþykktar umsóknarinnar í Noregi:

Fagmaður í greininni myndi ekki nota efnasambandið samkvæmt formúlu III í umsókninni (með CH₂-CH₂-X í 3-stöðu og með -COOEt í 2-stöðu) til að mynda efnasambönd samkvæmt formúlu II, þar sem eini möguleikinn til að fara frá III yfir í II sé meðhöndlun með dímetýlamíni en búist yrði við að hvarf dímetýlamíns við karboxýetýl-skiptihóp, í 2-stöðu gæfi af sér dýmetýlamið sem mikilvæga aukaafurð (II-amíð afurð á mynd1), því að hvarfinu að asýlera amín með esterum til að fá amíð sé vel lýst hjá Jerry March: *Advanced Organic Chemistry*, McGraw Hill, 2. útg., bls. 386 - 387.

Í rannsóknum umsækjandans við aðstæður, sem hafi verið ólíkar þeim sem krafist sé verndar fyrir, hafi líka komið í ljós hvarfgirni karbónýlesters eða laktóns í 2-stöðu á indóli gagnvart amínunum í efnahvörfum eins og Samt sem áður og þrátt fyrir að notuð hafi verið ofgnótt af dýmetýlamíni við umbreytingu efnasambands III í efnasamband II við aðstæðurnar sem sé lýst í umsókninni hafi ekki orðið vart við myndun dímetýlamíðísks efnasambands samkvæmt formúlu II-amíð (mynd 1).

VII

Einkaleyfastofan lagði fram hjá áfrýjunarnefnd greinargerð, dags. 7. september 1998.

Stofnunin bendir á að í bréfi áfrýjenda frá 18. ágúst 1995 segi svo: "The leaving groups X and the conditions of the reaction are analogous in both cases, but applied to different substrates, thus obtaining different end

products". Þarna komi fram að áfrýjendur séu sammála stofnuninni um að um hliðstætt hvarf sé að ræða. Hliðstæð efnahvörf séu ávallt ný í þeim skilningi að þeim sé beitt á ný hvarfefni og ný myndefni verði til. Stofnuninni séu í viðauka II í auglýsingu nr. 575/1991 settar skorður til veitingar einkaleyfis af þessu tagi. Efnasambandið hafi ekki eigin virkni heldur sé milliefni í efnasmíð á 3-[2-(dimetýlaminó)-etýl]-N-metýl-1H-indól-5-metansúlfon-amíði. Lokaafurðin sé þekkt lyf og milliefnið hafi ekki þá óvæntu og verðmætu eiginleika sem krafist sé, sbr. 3. tölulið viðauka II í auglýsingunni.

VIII

Áfrýjendur skiluðu athugasemdum til nefndarinnar hinn 7. október 1998. Þar er ítrekað að meta skuli frumleikastig uppfinningarinnar samkvæmt 2. gr. einkaleyfalaga. Með höfnun umsóknarinnar sé brotið gegn jafnræðisreglu stjórnarsýslulaga. Á árunum 1992 til 1995 hafi Einkaleyfastofan sent allar umsóknir, sem snúi að nýjum lyfjaafurðum, nýrri notkun á lyfjum og nýjum aðferðum við framleiðslu lyfja, í nýnæmisrannsókn. Sú framkvæmd hafi verið viðhöfð um þessa umsókn jafnvel þó bann við veitingu einkaleyfa fyrir afurðaeinkaleyfum eigi ekki við um hana vegna þess að um sé að ræða aðferð við framleiðslu á lyfi. Við afgreiðslu annarra umsókna hafi umsækjendur getað lagt inn einkaleyfi frá Norðurlöndunum og fengið útgefið íslensk einkaleyfi á grundvelli þeirra. Hefði þessi umsókn verið lögð inn fyrir 1992 eða eftir 1995 hefðu áfrýjendur væntanlega fengið gefið út einkaleyfi á grundvelli norska einkaleyfisins.

IX

Með bréfi 16. nóvember 1998 sendu áfrýjendur nefndinni reifun á dómi Oslo byrett frá 5. desember 1997. Með dómnum var veitt einkaleyfi fyrir aðferð við framleiðslu sements. Í forsendum hans er tekið fram að einkaleyfi hafði verið veitt fyrir sömu aðferð í flestum löndum þar sem umsókn hafði verið lögð inn. Einkaleyfastofunni var gefinn kostur á að tjá sig um dóminn. Í athugasemdum frá 19. janúar 1999 tók stofnunin fram að því væri ekki þannig farið að nýnæmisrannsókn og ákvörðun um einkaleyfishæfi í einu landi sé talin nægja sem grundvöllur einkaleyfis um allan heim. Á árunum 1992 til 1995 hefðu allar einkaleyfisumsóknir varðandi lyf og lyfjagerð verið sendar til Danmerkur í nýnæmisrannsókn og mat á einkaleyfishæfi en í öðrum tilvikum hefði stofnunin oft, í samræmi við 69. gr. laga nr. 17/1991 og 29. gr. reglugerðar nr. 574/1991, tekið tillit til nýnæmisrannsóknar sem gerð hefði verið í öðru landi, í seinni tíð eingöngu frá Norðurlöndunum.

Lokaákvörðun varðandi veitingu einkaleyfis liggja þó ávallt hjá íslenskum einkaleyfayfirvöldum.

Áfrýjendur óskuðu að gera athugasemdir við bréf Einkaleyfastofunnar og með bréfi 23. febrúar 1999 lögðu þeir fram hjá nefndinni álitserð dönsku einkaleyfastofnunarinnar eftir þriðju rannsókn á annarri umsókn, en í þeirri álitserð er fallist á einkaleyfishæfi þeirrar umsóknar.

Með bréfi 5. mars 1999 lögðu áfrýjendur fram hjá nefndinni reifanir á norskum dómum.

Þar sem nokkur gögn höfðu borist nefndinni eftir að eiginlegur frestur til að tjá sig um efnisatriði málsins var í raun liðinn var aðilum gefinn kostur á að tjá sig um gögnin á fundi nefndarinnar 27. apríl 1999. Hvorugur aðila mætti til þess fundar og var málið tekið til úrskurðar.

X

Niðurstaða:

Einkaleyfastofan tekur ákvarðanir um meðferð íslenskra einkaleyfaumsókna, sbr. 1. mgr. 7. gr. laga nr. 17/1991 um einkaleyfi og önnur ákvæði II. kafla laganna. 27. gr. reglugerðar nr. 574/1991 varðandi umsóknir um einkaleyfi o.fl., sem sett er skv. 1. mgr. 69. laganna, kveður á um heimild stofnunarinnar til að gera samning við erlenda einkaleyfastofnun um aðstoð við rannsókn á nýnæmi og einkaleyfishæfi umsókna. Ákvæði 2. mgr. 69. gr. laganna hefur að geyma heimildarákvæði fyrir því að ráðherra ákveði með reglugerð að Einkaleyfastofan geti við mat á einkaleyfishæfi umsóknar lagt til grundvallar rannsókn á einkaleyfishæfi, sem fram hefur farið hjá einkaleyfayfirvöldum í öðru ríki eða hjá alþjóðlegri stofnun Fjallar 3. mgr. 69. gr. laganna og 29. gr. fyrrgreindrar reglugerðar um upplýsingagjöf umsækjanda til stofnunarinnar í slíkum tilfellum. Ákvörðun um hvort rannsókn á einkaleyfishæfi, er þegar hefur farið fram sem liður í meðferð umsóknar um einkaleyfi í öðru ríki, verði án frekari rannsóknar lögð til grundvallar ákvörðun um einkaleyfishæfi samsvarandi umsóknar að íslenskum lögum er í höndum Einkaleyfastofunnar. Er meðferð stofnunarinnar á umsókn áfrýjenda í samræmi við framangreindar reglur.

Í áfrýjunarbeiðni, dags. 17. apríl 1998, gera áfrýjendur grein fyrir röksemdafærslu til norsku Einkaleyfastofnunarinnar fyrir því að uppfinningin uppfylli skilyrði um frumleikastig. Rétt er að amín, einkum eingreind (primary), hvarfast við estera og mynda amíð, og

tvígreind (secondary) reyndar líka, en þau ganga mun hægar og erfiðar, sbr. Jerry March: Advanced Organic Chemistry, 3. útg., bls. 375-376, John Wiley&Sons, N.Y. 1985, en einkum þó A.L.C. Beckwith í: The Chemistry of Amides, Zabicky (ritstj.), bls. 96-105, Interscience, N.Y., 1970. Í síðari tilvísuninni er það staðhæft að mun kröftugri aðstæðna sé krafist fyrir herra setin amín í hvarfi við estera, þ.e. tvígreind amín eins og hér koma við sögu. Það kemur því fagmanni alls ekki á óvart að hið tvígreinda dímetylamín skuli aðeins hvarfast við hið eingreinda alkyl halíð (tósylat eða mesylat) með SN2 skiptihvarfi, því aðstæður fyrir slíkt hvarf eru mjög ákjósanlegar, á meðan hinn tiltölulega hvarftregi ester er látinn óáreittur við aðstæður hvarfsins.

Dæmin tvö, sem tilgreind eru á mynd 2 í áfrýjuninni, eru augljós út frá sjónarhóli fagmanns á sviðinu. Þarna eru aðstæður þó mjög sérstakar og ekki unnt að alhæfa út frá þeim. Í fyrra dæminu er notast við eingreint amín til að skipta út farhóp af þeim toga sem umrædd aðferð gengur út á með kjarnsæknu SN2 skiptihvarfi og myndar tvígreint amín sem milliefni. Það heldur áfram að hvarfast með innansameindarhvarfi er leiðir til lokunar á 6-hring, en slíkt er jafnan mjög hagstætt. Slíkt væri hins vegar ekki inni í myndinni þegar tvígreind amín eiga í hlut eins og á við í umræddri aðferð, því milliefnið í því tilviki yrði þrígreint amín. Þrígreind amín á hinn bóginn mynda ekki amíð, hvorki með hagstæðri hringlokun né á nokkurn annan hátt.

Í seinna dæminu á mynd 2 er tvígreint dímetylamín látið hvarfast við 6-hringlaga ester, s.k. delta-laktón. Eini raunhæfi möguleikinn fyrir efnahvarfi í því tilviki yrði opnun laktónsins með kjarnsækinni árás amínsins á karbonylkolefni estersins, er leiðir til opunar hringsins og þess myndefnis sem sýnt er. Við aðstæður hvarfsins er varla annar raunhæfur möguleiki á efnahvarfi en beint á esterinn.

Með vísan til þessa tekur áfrýjunarnefndin undir með Einkaleyfastofunni að aðferðinni hafi ekki áður verið beitt á umrætt upphafsefni og sé því ný í þeim skilningi. Hins vegar telur nefndin að aðferðin sé vel þekkt og því augljóst fyrir fagmann í greininni að beita henni til að fá afurðina. Aðferðin sé því ekki nægilega frábrugðin þekktri tækni. Ber því að að staðfesta ákvörðun Einkaleyfastofunnar.

Úrskurð þennan kváðu upp Erla S. Árnadóttir, formaður áfrýjunarnefndar, Guðmundur G. Haraldsson, prófessor og Sveinbjörn Gizurarson, prófessor.

Ú r s k u r ð a r o r ð:

Óhögguð standi ákvörðun Einkaleyfastofunnar um að hafna einkaleyfisumsókn áfrýjanda nr. 3976.

Erla S. Árnadóttir

Guðmundur G. Haraldsson

Sveinbjörn Gizurarson

Rétt endurrit staðfestir:
Reykjavík, 5. júlí 1999,