רשם הפטנטים, המדגמים וסימני המסחר

בפני כב' רשם הפטנטים, המדגמים וסימני המסחר, ד"ר מאיר נועם

התנגדות לבקשת פטנט מספר 106693

המבקשת: **The Wellcome Foundation Ltd.**

ע"י ב"כ ריינהולד כהן ושות', עו"ד

(להלן: "המבקשת")

המתנגדת: **אוניפארם בע"מ**

(להלן: "המתנגדת")

ה ח ל ט ה

א. רקע

1. מונח לפתחי הליך התנגדות לבקשת פטנט שמספרה 106693 (להלן: "הבקשה") והיא הוגשה לרישום בלשכת הפטנטים בישראל ביום 13 באוגוסט 1993 על ידי חברת The Wellcome Foundation Ltd. (להלן: "המבקשת") תוך תביעת דין קדימה מבקשה בריטית מספר 9217295.6 מיום 14 באוגוסט 1992 (להלן: "התאריך הקובע"). שם הבקשה "טבליות שחרור מבוקר המכילות בופרופיון הידרוכלוריד". הבקשה נבחנה, קובלה ופורסמה להתנגדות הציבור ביומן הפטנטים והמדגמים מס' 3/97 בתאריך 10 ביוני 1997.

2. ביום 8 בספטמבר 1997 הגישה חברת אוניפארם בע"מ (להלן: "המתנגדת") הודעת התנגדות לבקשה. ביום 8 בפברואר 1998 הגישה המתנגדת את הרצאת טענותיה לרשם בלווית הודעה כי אין בדעתה להגיש ראיות. ביום 7 ביולי 1998 הגישה המבקשת לרשם את הרצאת טענותיה וביום 24 באוגוסט 1998 את ראיותיה בצורת תצהירו של Dr Joel Elmore Sutton מנהל חטיבת התרופות של המבקשת (להלן: "ד"ר סוטון"). ביום 25 בנובמבר 1998 הגישה המתנגדת ראיותיה בתשובה בצורת תצהירו של מנכ"ל המבקשת מר זבולון תומר. המתנגדת ניהלה את ההליך לכל אורכו כשהיא אינה מיוצגת, אלא ישירות באמצעות המנכ"ל שלה, מר זבולון תומר.

3. ביום 22 ביוני 1999 נערך דיון בו נחקרו המצהירים בפני כב' רשם הפטנטים דאז, משה ש. גולדברג. ביום 10 באוקטובר 1999 הגישה המתנגדת סיכומיה מטעמה וביום 20 בפברואר

2000 הגישה המבקשת סיכומיה. ביום 9 במרץ 2000 הגישה המתנגדת תגובתה לסיכומי המבקשת.

4. כאמור, ההליך התנהל בזמנו במלואו בפני קודמי לתפקיד. הנני פוסק בתיק זה על פי כל החומר הנמצא בתיק כולל פרוטוקול הדיון שהוקלט במלואו. הנני נותן החלטתי זו בהתאם לתקנה 202א' לתקנות הפטנטים (נוהלי הלשכה, סדרי דין, מסמכים ואגרות), תשכ"ח 1968 (להלן: "תקנות הפטנטים") הנוגעת לרציפות הדיון (תיקון תשס"ג) והקובעת כדלקמן:

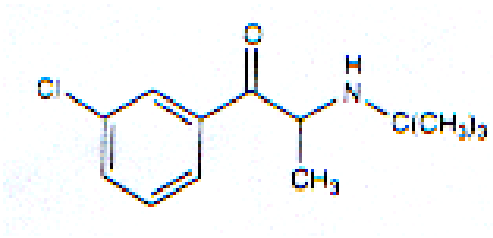
> ***"נמנע מרשם, מסגן רשם או מפוסק קניין רוחני, מכל סיבה שהיא, לסיים דיון בעניין שהחל בו (שבסעיף זה- עניין שטרם הסתיים), יחולו הוראות אלה:***
> ***(1) יחליט הרשם אם לדון בעניין שטרם הסתיים בעצמו או להעבירו לסגן רשם או לפוסק קניין רוחני;***
> ***(2) רשם וכן סגן רשם או פוסק קניין רוחני שעניין שטרם הסתיים הועבר אליו לפי פסקה (1), רשאי לנהוג בעדות שנרשמה לפי תקנות אלה כאילו הוא עצמו שמע או רשם אותה, ורשאי הוא להמשיך בדיון מן השלב שאליו הגיע קודמו."***

יתר על כן, הצדדים הביעו הסכמתם והודיעני כי הם מעוניינים בהחלטתי המנומקת ללא צורך בשמיעת ההליך מחדש. הנני מתנצל בפני הצדדים על הזמן הרב שחלף מתום הסיכומים עד למתן ההחלטה.

ב. <u>מהות הבקשה לפטנט</u>

5. הבקשה המונחת לפנינו עוסקת בטבליות שחרור מבוקר (Sustained Release) המכילות את החומר הפעיל בופרופיון הידרוכלוריד bupropion hydrochloride (להלן גם: "החומר הפעיל", או BuHCl), וכן את החומר הידרוקסיפרופיל-מתילצלולוז hydroxypropyl methylcellulose (להלן גם- "HPMC") המביא לשחרור המבוקר של החומר הפעיל (הידוע גם בשם שחרור מושהה).

6. הבופרופיון הידרוכלוריד נוסחתו היא כדלקמן:

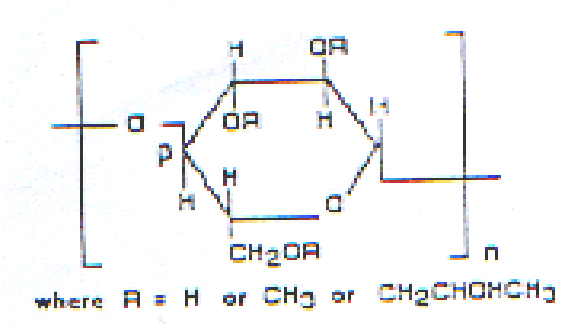


• HCL

ושמו הכימי הסיסטמטי הוא כדלקמן:

$\left(\begin{smallmatrix}+\\-\end{smallmatrix}\right)$-2-(tert-butylamino)-3'-chloropropiophenone hydrochloride

ההידרוכלוריד (HCl) של הבופרופיון דנן משולב בטבליה כאמור עם החומר הפולימרי HPMC הגורם לשחרור המבוקר שנוסחתו היא כדלקמן:



ה- HPMC הינו פרופיל 1- מתילצלולוז. התוצר היבש מכיל 19 עד 30 אחוז של קבוצת מטוקסי ($-OCH_3$) ו-3 עד 12 אחוז של קבוצת הידרוקסיפרופיל ($-OCH_2-CHOH-CH_3$). הבקשה לפטנט שבפנינו תובעת את שילוב שני החמרים הנ"ל בריכוזים מוגדרים ובתנאי שחרור מבוקר של החומר הפעיל וזאת כדי למנוע, על פי האמור בבקשה, תופעות לוואי כגון התקפי פרכוסים, כאשר נעשה שימוש בשחרור מיידי של החומר הפעיל BuHCl בצורה ישירה ובלתי מבוקרת (ראה עמוד 1 קטע 2 בבקשת הפטנט).

7. מערכת בת 21 תביעות מגדירה את היקף ההגנה המבוקשת בבקשה.
התביעה הראשית, תביעה מספר 1 מנוסחת כדלקמן:

> ***"A sustained release tablet comprising bupropion hydrochloride and hydroxypropyl methylcellulose, the amount of hydroxypropyl methylcellulose to the amount of bupropion hydrochloride being from 0.19: 1 to 1.1 : 1 respectively and the tablet being capable in water of releasing from 20 to 60 percent of the total amount of bupropion hydrochloride in 1 hour, from 50 to 95 percent of the total amount of bupropion hydrochloride in 4***

hours and not less than 75 percent of the total amount of bupropion hydrochloride in 8 hours."

ובתרגום חופשי

"טבלית שחרור מבוקר המכילה בופרופיון הידרוכלוריד והידרוקסיפרופיל מתילצלולוז, יחס כמות ההידרוקסיפרופיל מתילצלולוז לכמות הבופרופיון הידרוכלוריד נע בין 0.19:1 ל-1.1:1 בהתאמה והטבליות מסוגלות לשחרר במים -20 60 אחוז מהכמות הכללית של בופרופיון הידרוכלוריד בשעה אחת, בין 50-95 אחוז מהכמות הכללית של בופרופיון הידרוכלוריד במשך 4 שעות ולא פחות מ-75 אחוז מהכמות הכללית של בופרופיון הידרוכלוריד בשמונה שעות."

התביעות הספציפיות 2-4 שבבקשה מצמצמות את ההגדרות שהוגדרו בתביעה 1 ומגדירות את כמות החומר הפעיל בטבליה.

התביעות 7-9 בבקשה מתייחסות להוספת גליצין הידרוכלוריד או ציסטאין הידרוכלוריד לטבליה.

התביעות 10 ו-11 מתייחסות ליציבות החומר הפעיל (בופרופיון הידרוכלוריד) בטבליה המאוחסנת במשך שנה בתנאי טמפרטורה ולחות מוגדרים.

תביעה 12 מתייחסת לטבליה המצופה בציפוי פילם לשחרור מידי instant release film coating.

התביעות 13, 14 ו-15 מתייחסות לכמויות ספציפיות ביותר של החומר הפעיל (50, 100 ו-159 מיליגרם בהתאמה).

התביעות 16 עד 21 מתייחסות להיבטים ספציפיים של הטבליות מבחינת כמות החומרים והשחרור המבוקר.

ג. <u>עיקרי טענות המתנגדת</u>

8. הציר המרכזי בטענות המתנגדת הוא טענת חוסר התקדמות המצאתית לאור הידיעות שכבר נתפרסמו לפני התאריך הקובע. לטענת המתנגדת איש מקצוע בתחום, היה מנסה כדבר מובן מאליו לבצע את האמצאה לאור החומר שהיה ידוע ופורסם בפומבי לפני התאריך הקובע.

9. המתנגדת מבססת חלק ניכר מטענותיה על הפטנט האמריקאי מספר 4687660 (להלן- "הפטנט האמריקאי"). פטנט זה מאוזכר במפורש בתור ידוע קודם בעמוד 1 בבקשה.

הפטנט האמריקאי, שהתפרסם ביום 18 באוגוסט 1987 (זמן רב יחסית, לפני התאריך הקובע), מתאר טבליות לשחרור מושהה המכילות בופרופיון הידרוכלוריד.

10. המתנגדת מצטטת בכתב טענותיה קטע מבקשת הפטנט, בעמוד 1 שורות 17-19 המתייחס לפטנט האמריקאי כדלקמן:

> ***"The present invention provides an improved product in that provides sustained release of the active ingredient as well as ease of manufacture over that disclosed in U.S patent 4687660."***

לטענת המתנגדת, בקטע זה שצוטט מתוך בקשת הפטנט, המבקשת עצמה מאשרת ומודה שידועה ברבים טבליה עם החומר הפעיל, בשחרור מבוקר. מצויין בקטע זה כי יתרון הבקשה הוא בדרך הקלה של הכנת הטבליות "ease of manufacture" אולם לטענת המתנגדת יתרון זה אינו עולה מההשוואה בין בקשת הפטנט שלפנינו והפטנט האמריקאי. בבקשה שלפנינו ובפטנט האמריקאי שיטות הייצור לטענת המתנגדת הן קונבנציונליות לחלוטין, אינן נתבעות כלל ואין כל יתרון בבקשה שלפנינו לעומת הפטנט האמריקאי.

11. מוסיפה המתנגדת וטוענת כי טבליות לשחרור מושהה המכילות HPMC, ואופן ייצורן ומסיסותן היו ידועות ברבים לפני התאריך הקובע. אשר על כן, לטענת המתנגדת, לצורך הכנת טבליות בעלות שחרור מושהה המכילות כחומר פעיל BuHCl, כל איש במקצוע היה משתמש כדבר מובן מאליו בידע הקודם שפורסם לגבי שחרור מושהה שבין היתר כולל שימוש ב-HPMC.

12. לטענת המתנגדת, הפירוט שבבקשה אינו מצביע על התקדמות המצאתית לעומת הידע הקודם בכל הנודע לכמות ה-HPMC בטבליה, ליחס בין שטח הפנים לנפח (שהוא לטענת המתנגדת יחס מקובל עבור מרבית הטבליות), ביחס לכמויות הציסטאין או הגליצין, או בכל הנוגע לקצב התפרקות החומר הפעיל במים.

13. מוסיפה המתנגדת וטוענת כי פירוט הבקשה אינו עונה לדרישת תקנה 20(א)(1) לתקנות הפטנטים, שכן אין בו תיאור של מצב הידע הקודם בתחום הנוגע לאמצאה.

ד. <u>עיקרי טענות המבקשת</u>

14. לטענת המבקשת, כל הפורמולציות הידועות, עד לתאריך הקובע, פורמולציות לשחרור מיידי, או פורמולציות אחרות לשחרור מושהה, הן שונות מאלה המתוארות בבקשה. כמו כן, ניתן לאבחן את הפורמולציה לשחרור מושהה המתוארת בפטנט האמריקאי מהפורמולציה לשחרור מושהה שבבקשה שלפנינו.

15. מוסיפה המבקשת וטוענת כי אמנם טבליות לשחרור מושהה של מרכיב פעיל המכילות HPMC היו ידועות לפני התאריך הקובע, אולם אין בכך לטענת המבקשת רלוונטיות לענייננו בכל הנוגע לחידוש ולהתקדמות ההמצאתית שבטבליות הנתבעות בבקשה שלפנינו.

16. המבקשת חולקת על המתנגדת בכל הקשור לטענת חוסר התקדמות המצאתית. לטענתה איש במקצוע לא היה מגיע לאמצאה שעיקרה שילוב BuHCl עם HPMC כדבר מובן מאליו על סמך החומר שהתפרסם.

17. המבקשת גם דוחה את טענות המתנגדת ביחס לתקנה 20(א)1 לתקנות הפטנטים ומציינת שהפירוט עונה על דרישות התקנה וכי כל הידע הקודם הנדרש צויין בבקשה. המבקשת מוסיפה כי טענת המתנגדת בעניין סעיף 20(א)1 לתקנות הינה כוללנית שכן המתנגדת אינה מציינת איזה ידע קודם ספציפי היא, המבקשת, היתה צריכה להוסיף בפירוט הפטנט מעבר לאיזכור הפטנט האמריקאי, אשר אוזכר.

18. המבקשת חולקת על המתנגדת בכל הקשור ליתרונות הפורמולציות שבבקשת הפטנט דנן ביחס לפטנט האמריקאי. המבקשת טוענת כי שחרור מושהה של BuHCl תוך שימוש ב-HPMC כמתואר בבקשה הינו בעל צעד המצאתי ביחס לפטנט האמריקאי. הפטנט האמריקאי מתאר פורמולציה רוקחית הכוללת מרכיב מסיס במים המצופה בפילם בלתי מסיס במים שבו נקבוביות הממולאות בחומר מסיס במים. לפיכך, בתמיסה מימית נוצרות בפילים נקבוביות עקב התמוססות החומר המסיס במים בפילים. לטענת המבקשת פורמולציה זו קשה להשגה.

19. כמו כן מציינת המבקשת כי הדוגמאות בפטנט האמריקאי מתייחסות לשימוש בממסים אורגניים להכנת הפילם. לעומת זאת, בבקשה שלפנינו יצירת הטבליות לשחרור מושהה היא פשוטה ופחות שיטות ייצור נדרשות בהליך הייצור. בבקשה שלפנינו אין דרישה הכרחית לכיסוי בפילם (film coating), התהליך בבקשה דורש רק תמיסות מימיות.

20. המבקשת, כאמור לעיל, מאשרת כי הידע הקודם מתאר תכשירים המכילים HPMC לשחרור מושהה, אולם לטענתה אין כל רמז בידע הקודם כי תכשיר המכיל את השילוב

של החומר הפעיל BuHCl עם HPMC ייצור בהכרח טבליה בעלת שחרור מושהה עבור החומר הפעיל BuHCl.

21. המבקשת מבססת טענתה זו כדלקמן:

BuHCl (בריכוז של 20%) יוצר תמיסה חומצית בעלת pH 3 בערך. הוספת מלחי הידרוכלוריד כמסייעים לתרופה מוריד את ה-pH יותר (דהיינו- חומציות גדולה עוד יותר), כך שיש לטענת המתנגדת חשש לביקוע ה-HPMC אשר מתפרק בסביבה חומצית (בעניין זה המבקשת מפנה לקטלוג של חברת DOW אשר צורף כנספח לראיות מטעם המבקשת. קטלוג זה (להלן: "קטלוג DOW") צורף כנספח לתצהיר ד"ר סוטון מטעם המבקשת ושמו המלא של הקטלוג הוא כדלקמן:

Dow Chemical Company Catalogue: Formulating for Controlled Release with Methocel Cellulose Ethers"; pages 1 to 32, October 1989 (1987).

(הערה: ה-Methocel Cellulose Ethers הוא ה- HPMC שבו אנו עוסקים).

לפיכך, לטענת המבקשת, היה סביר להניח, כי HPMC יחד עם מלח הבופרופיון BuHCl היוצר סביבה חומצית, יתפרק בנוכחות כמות גדולה של מים וחום. לאור זאת איש במקצוע לא היה חושב לנסות לפתח מבנה יציב בשימוש ב- HPMC.

22. המבקשת מוסיפה ומציינת כי החומר הפעיל במסיסותו המימית יכול להשפיע על צמיגות הגל (gel) שעל שטח פני הטבליה, ובעניין זה היא מצטטת את הקטע הבא בעמוד 17 לקטלוג Dow.

> ***"Soluble excipients or drugs in a hydrophilic matrix may affect the gel viscosity on the tablet surface. The soluble materials will compete with polymer for the available water and can affect the viscosity of the gel".***

ה. <u>ראיות המבקשת</u>

23. המבקשת כאמור הגישה כראיה תצהיר של ד"ר סוטון. ד"ר סוטון הוא בעל תואר דוקטור ברוקחות מאוניברסיטת Iowa, ושימש בעת הגשת התכשיר כמנהל חטיבת התרופות של חברת .Glaxo Wellcome Inc. מעיון בקורות חייו של ד"ר סוטון שהוגשו כנספח לתצהירו עולה כי הוא רשום כממציא במספר פטנטים אמריקאים העוסקים בנושאים הנדונים בפנינו, ייצוב תרופות שחרור מושהה וציפוי טבליות.

24. ד"ר סוטון חוזר ומדגיש בתצהירו את הכתוב בבקשה לפטנט (בקטע אחרון בע"מ 1) כי האמצאה שלפנינו היא תוצאה של שלוש שנות מחקר וניסיונות. כמו כן הוא חוזר ומדגיש כי בבקשה דנן מדובר על מוצר משופר בכך שהוא נותן שחרור מבוקר של החומר הפעיל בשילוב ייצור קל ביחס לפטנט האמריקאי.

25. ד"ר סוטון מפנה לתביעה מס' 1 שבבקשה ואומר שבבקשה נבחר תחום של יחס כמויות בין החומר הפעיל BuHCl ובין ה-HPMC. לפי מיטב ידיעתו עד לאמצאה הנוכחית החומר הפעיל ניתן בצורת שחרור מיידי למעט טבליות שחרור מושהה שתוארו בפטנט האמריקאי ואשר ניתן לדעתו לאבחן אותן.

26. ד"ר סוטון מפרט ומסביר בתצהירו כי השיטה הקונבנציונלית של ציפוי טבליות בשכבת פילם (Film Coating) ידועה זה מכבר. הפטנט האמריקאי הוא מסובך במידה משמעותית מציפוי רגיל. ציפוי קונבנציונלי בשכבה דקה של פילם, בדרך כלל כרוך בציפוי פילם מסיס במים, והפילם מתמוסס במהירות בעת מתן התרופה. במידה והפילם אינו מושלם (contains imperfections), יש כתוצאה הבדלים במהירות התמוססותו (כגון בין 2-10 דקות בין סדרות ייצור שונות של התרופה). בפטנט האמריקאי הדרישה שפילם הכיסוי ינתן בטבליה בצורה מושלמת ע"י כך שמפזרים בו במדויק חומר מסיס במים היוצר בפילם נקבוביות, pores (pore – forming material). סיבוך נוסף הוא שבדוגמאות המתוארות בפטנט האמריקאי נעשה שימוש בסולבנטים אורגניים.

27. ד"ר סוטון מדגיש את הפשטות והנוחות בבקשת הפטנט הנוכחי ביחס לפטנט האמריקאי בכך שבבקשה יש פחות שלבי הכנה, נעשה שימוש בטכניקות קומפרסית טבליות קונבנציונאליות והכל כרוך רק בתמיסות מימיות.

28. ד"ר סוטון מאשר בתצהירו כי השימוש בתעשיה הרוקחית ב-HPMC לשחרור מבוקר עם חומר פעיל היה אמנם ידוע, אבל הקומבינציה הספציפית של BuHCl כחומר פעיל עם

HPMC לשחרור מבוקר של החומר הפעיל אינה מובנת מאליה כלל ולאיש במקצוע יהיו ספקות רציניים בנוגע להצלחה של שילוב כזה. ד"ר סוטון חוזר בתצהירו (תוך הסתמכות על קטלוג חברת DOW) על הנאמר בכתב הטענות של המבקשת בכל הנוגע לדרגת החומציות הגדולה של המערכת הכוללת BuHCl ו-HPMC, המעוררת ספקות ביחס ליציבות ה- HPMC.

29. ד"ר סוטון חוזר על טענת המבקשת בעניין צמיגות הג'ל ומציין בתצהירו תוך הסתמכות על ע"מ 17 בקטלוג DOW את העובדה שתרופות מסיסות מימית יכולות להשפיע על צמיגות הג'ל שעל פני השטח של הטבליה. (ובענייננו BuHCl הוא מסיס במים ולפיכך היינו מצפים שישפיע על צמיגות הג'ל).

ו. <u>ראיות המתנגדת</u>

30. המתנגדת, נתנה ראיותיה בצורת תצהירו של מנהלה מר זבולון תומר, כתגובה לתצהירו של ד"ר סוטון.

31. המצהיר, מר תומר, הינו בעל תואר מוסמך לרוקחות מטעם בית הספר לרוקחות שליד בית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית. מר תומר הוא אדם המצוי בתחום התרופות מאז שנת 1960. מר תומר שימש, בין היתר, כעורך וכעורך משותף של מדריכי תרופות בישראל ועורך משותף של ביטאון הרוקחים בישראל.
מר תומר שימש בסדרת תפקידים רוקחים בתעשיית התרופות בישראל ומזה כ- 30 שנה מאז שנת 1975 הוא משמש כמנכ"ל המתנגדת שעיסוקה ייצור תכשירים רפואיים באמצעות מפעלים רוקחים אחרים.

32. מר תומר חולק על קביעתו של ד"ר סוטון כי טבליות המצופות בפילם HPMC לא היו בבחינת "common general knowledge" בעת התאריך הקובע . מר תומר גם חולק על פרשנותו ומסקנותיו של ד"ר סוטון בנוגע לעמ' 17 בקטלוג DOW.

33. מר תומר קובע בתצהירו (סעיף 7) כי לאיש במקצוע לא הייתה סיבה להניח לפני התאריך הקובע, כי לא ניתן יהיה להשיג אפקט של שחרור מושהה עם טבליות שיכילו HPMC בתחום היחסים שהוגדר בבקשת הפטנט.

34. מר תומר חולק על מצהיר המבקשת גם בעניין מידת הספקות שיש לאיש במקצוע לנסות את האמצאה (כאמור בסעיף 3.9 לתצהירו של ד"ר סוטון). לעניין זה, מר תומר מפנה לעמוד 19 בקטלוג הבית DOW שבו נאמר כדלקמן:

> ***"However most matrix tablets even with hydrochloride or acid salts will be stable and should not cause any problem."***

35. לטענת מר תומר רמת החומציות של BuHCl בריכוז 20% אינה כה נמוכה כפי שקבעה המבקשת (pH 3) אלא מתקרבת ל-pH 4. מר תומר טוען כי אף אם היה מדובר ב-pH 3 אין בכך, לטענתו, להצביע כי איש במקצוע יימנע מלנסות להכין טבליה לשחרור מושהה של BuCHl עם HPMC.

ז. <u>דיון</u>

1. <u>הסוגיה שבפנינו</u>

36. על מנת שבקשת פטנט תהא כשירת פטנט, חייבים להתקיים שלושה תנאים מצטברים באמצאה (סעיף 3 לחוק הפטנטים) והם:

א. חידוש;

ב. התקדמות המצאתית;

ג. תועלת ושימוש תעשייתי;

אין חולק כי אין כל פרסום קודם לפני התאריך הקובע המתאר את האמצאה שבעניינו בשלמותה כפי שתוארה ונתבעה בבקשה. כמו כן, אין חולק בשאלת היישום התעשייתי, רוקחי שבאמצאה ובתועלת שבה. אשר על כן, יש חידוש בבקשה שלפנינו, ההתנגדות שבפנינו מתמקדת כולה בשאלת ההתקדמות ההמצאתית. בפסק דין **Hughes Aircraft** 345/87 **נ' מדינת ישראל**, פ"ד מד(4), 43, (להלן "**עניין Hughes Aircraft**"), נאמר כי ציטוטים שונים ממסמכים שונים בידע הקודם וצירופם ביחד, לא ישללו את החידוש שבאמצאה, ובמילותיו של כב' הנשיא שמגר (כתוארו אז):

> ***"כלל ראשון הוא, כי על מנת להוכיח פירסום קודם אשר יש בו כדי לשלול חידוש, <u>יש להצביע על מסמך המכיל את האמצאה כולה</u> ואין ליצור פסיפס של ידיעות המלוקטות מתוך מסמכים שונים ונפרדים, לגיבושה של תמונה כוללת אחת (ע"א 314/77 הנ"ל, בעמ' 209; ע"א 75/55, "דונג אור" נ. זיברט ואח', פד"י י', 1990, 1992-1993).***

הגיונו של הכלל הוא בכך שצירופם של דברים ידועים למכלול אחד יוצר דבר חדש."
[ההדגשה אינה במקור]

אין חולק כי אין כל פרסום קודם לפני התאריך הקובע המתאר את האמצאה בשלמותה כפי שתוארה ונתבעה בבקשה. כמו כן אין חולק בשאלת היישום התעשייתי/ רוקחי שבאמצאה והתועלת שבה. אשר על כן, יש חידוש בבקשה שלפנינו.

37. התקדמות המצאתית מוגדרת בסעיף 5 לחוק הפטנטים כדלקמן:

"התקדמות המצאתית היא התקדמות שאינה נראית כעניין המובן מאליו לבעל מקצוע ממוצע על סמך הידיעות שכבר נתפרסמו, לפני תאריך הבקשה, בדרכים האמורות בסעיף 4."

38. בפסק הדין דלעיל בעניין **Hughes Aircraft**, נאמר כי על מנת למלא אחר דרישת ההתקדמות ההמצאתית יש לעמוד בכמה תנאים: 1. יש לבחון את הידע הכולל בתחום הרלוונטי, ולשם כך מותר לצרף כמה פירסומים קודמים לתמונה כוללת. 2. ההתקדמות, או הצעד ההמצאתי שנבחן לא חייבים להיות גדולים, פשטותה של האמצאה אינה בגדר מכשול לתקפות הפטנט. 3. אסור להשתמש ולו באורח בלתי מודע במושכלות מן הפטנט הנוכחי (או מהבקשה הנוכחית במקרה שלנו), תוך כדי ניתוח הידע הקודם.
כמו כן, קיימים מבחני עזר אשר אינם מכריעים, אלא מסייעים בלבד בבחינת ההתקדמות ההמצאתית. אחד המרכזיים שביניהם הוא:
מבחן החסר המתמשך – כאשר קיים צורך או חסר בשוק שבקשת הפטנט ממלאת, תהיה נטייה להכיר בה כמקיימת את דרישת ההתקדמות ההמצאתית. בגדר מבחן זה יבחנו האם בעבר ניסו כבר למצוא פתרון לבעייה אשר קיים צורך לפתרה בשוק, בדרכים יעילות וזולות יותר מאשר הפתרונות שהיו קיימים לפני ההמצאה נשוא הדיון. לעניין זה ראה גם **ע"א יעקב סניטובסקי נ' תעמס**, פ"ד נ(2), 521; ע"א 793/86 **פורת נ' צ.מ.ל בע"מ**, פ"ד מד(4), 578; ת"א 1662/98 (ת"א) **דפוס בארי נ' וולף בע"מ**, דינים מחוזי כו(5), 566.

39. בספרו של המלומד ע' פרידמן, "פטנטים, דין פסיקה ומשפט משווה", בהוצאת פרלשטיין גינוסר, 2000, בעמ' 145, נאמר:

"חוק הפטנטים מאפשר רישום פטנטים בגין אמצאות שהן מוצר או תהליך בכל תחום טכנולוגי, לרבות פטנטים בגין מוצרים או תהליכים בתחום הכימיה.
תהליך, או מוצר כימי, העונה על תנאי הכשרות לרישום פטנט, הינו בדרך כלל מורכב ומצריך מידה רבה של מומחיות בתחום לצורך הבנתו

ויישומו. בתחום הכימיה שינוי מזערי של מרכיב או נוסחה בחומר כימי מוכר, עשוי להיות בעל השפעה כלכלית עצומה ומרחיקת לכת, ולהצדיק הענקת פטנט נפרד."

[ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

המילים - "שינוי במרכיב או בנוסחה" כוונתן לנוסחת החומר הפעיל. בענייננו אנו עוסקים בשינויים ב"תכשיר הרוקחי", להבדיל מן החומר הפעיל. בתכשירים רוקחיים מבחני ההתקדמות ההמצאתית יהיו, בדרך כלל, גבוהים יותר, אם כי ישתנו מתחום לתחום, ובתחום מורכב ומסובך יכולים אף לדמות לאלו של חומר פעיל. דהיינו, גם שינויים קטנים בתכשיר רוקחי יכולים להביא לפטנט נפרד.

40. ננסה להגדיר עתה את סוגית ההתקדמות ההמצאתית העומדת לפנינו בצורה ספציפית. בהוצאת המוץ מהתבן עולה שעיקר הסוגיה שבפנינו היא כדלקמן:

הצדדים אינם חלוקים בינהם כי לפני התאריך הקובע היו ידועים ברבים-

א. החומר הפעיל- BuHCl (בופרופיון הידרוכלוריד).

ב. פעילות- החומר הפעיל כאנטידפרסנט.

ג. השימוש- בחומר הפעיל כאנטידפרנסט ובצורת טבליה.

ד. תופעות לוואי- של החומר הפעיל בשחרור מיידי והצורך בשחרור מבוקר.

ה. שימוש- בחומר הפעיל בצורת טבליה בשחרור מבוקר כאנטידפרסנט (הפטנט האמריקאי), אך בדרך שחרור מבוקר שונה.

ו. שחרור מבוקר- של חומר פעיל (אחר) בטבליה בעזרת הפולימר HPMC (הידרוקסיפרופיל מתיל צלולוז).

אם נסכם ונמקד, הסוגיה שבפנינו אומרת כך- חומר פעיל שנסמנו A ידוע.ידועים אף, השימוש בו, תופעות הלוואי שבו, הצורך לשחרורו בצורה מבוקרת מטבליה, ושימוש בו בטבליה בשחרור מבוקר (בדרך אחרת).

גם חומר B, פולימר, ידוע וכן ידוע השימוש בו לשחרור מבוקר של חומר פעיל מטבליה.

לפיכך, לב הסוגיה שלפנינו היא האם מובן מאליו (obvious to try), לבעל מקצוע ממוצע בתחום פיתוח התרופות, על סמך הידיעות שפורסמו לפני התאריך הקובע, לנסות לייצר טבליות עם AB בתערובת, החומר הפעיל A, והפולימר B לצורך השחרור המבוקר של A מהטבליה.

ובהתייחסות לחמרים הספציפיים שלפנינו- האם מובן מאליו, לבעל מקצוע ממוצע בתחום פיתוח התרופות, על סמך הידע הקיים לפני התאריך הקובע, לנסות לייצר טבליות שחרור מבוקר כמתואר בבקשה שלפנינו המכילות את החומר הפעיל הידוע BuHCl ואת החומר HPMC שהיה כבר ידוע כיעיל בשחרור מבוקר של חומר פעיל בטבליה.

התשובה לסוגיה זו היא זו שתכריע את גורל ההתנגדות שבפנינו.

41. המתנגדת העלתה סוגיה נוספת בסעיף 11 לכתב טענותיה והיא אי עמידת המבקשת בדרישות תקנה 20(א)(1) לתקנות הפטנטים.

תקנה זו דורשת כי יכתב בפירוט הבקשה "תיאור תמציתי של מצב הידיעות בשטח המקצועי שבו נעשתה האמצאה עד כמה שהיה ידוע למבקש לאור האמצאה".

אומר מיד, הנני דוחה טענה זו של המתנגדת. המבקשת תיארה בבקשה ידע קודם רלוונטי, ואיזכרה בבקשת הפטנט את הפטנט האמריקאי מספר 4,687,660 (בעמוד 1 לבקשה) בנוגע לשחרור מושהה של החומר הפעיל, וכן איזכרה כידע קודם את קטלוג DOW (בעמוד 2 לבקשה).

ואכן הפטנט והקטלוג היוו מסמכים מרכזיים לאורך ההליך כולו, ואף המתנגדת עשתה בהם שימוש. המתנגדת העלתה טענתה זו בצורה גורפת ולא הצביעה על כל ידע נוסף ספציפי שהיה חשוב וראוי לאזכר בבקשת הפטנט והיה בידיעתה של המבקשת. אציין כי לבד באמור בכתב ההתנגדות, המתנגדת לא איזכרה עוד סוגיה זו בראיותיה ובסיכומיה.

אשר על כן, הנני, כאמור לעיל, דוחה טענה זו מכל וכל.

2. <u>שאלת ההתקדמות ההמצאתית בתכשירים לשחרור מבוקר</u>

42. אין חולק בעניננו כי <u>החומר הפעיל</u> BuHCl ידוע וכן פעילותו כחומר נגד דיכאון. מה שנתבע ושמתבקשת עליו הגנת פטנט הוא <u>התכשיר</u> (הטבליה) המכיל את החומר הפעיל יחד עם "כלי" מסויים (הפולימר HPMC) המאפשר שחרור מבוקר של החומר הפעיל.

אין חולק ה"כלי" דנן היה ידוע ככלי לשחרור מבוקר של חמרים פעילים לגוף אם כי לא היתה ידועה קומבינציה שלו כתכשיר רוקחי עם החומר הפעיל נשוא הבקשה שלפנינו.

לאור זאת, על פני הדברים, נראה לכאורה למי שאינו בקיא במקצוע כי הבקשה שלפנינו מחוסרת התקדמות המצאתית, שכן נלקח חומר ידוע עם פעילות ידועה ושילבו אותו עם "כלי" ידוע לשחרור מבוקר וזה כביכול בבחינת Obvious To Try.

אכן, נקבע בעמודים 19-18 בהחלטת הרשם מיום 24 במרץ 2005 **אוניפארם בע"מ נגד Beecham group p.l.c** בעניין התנגדות לבקשת פטנט מספר 97008 (פורסם באתר האינטרנט של רשם הפטנטים, להלן: "**עניין Beecham**"), כי הנושא של התקדמות המצאתית בתחום הכימיה שונה מהתחומים האחרים וכן צוין כי גובה הרף שיש לעבור לקביעת התקדמות המצאתית בשטח התרופות גבוה יותר, כשאנו מדברים (בניגוד לחומר הפעיל עצמו) על התוספים עם החומר הפעיל, דהיינו- על התכשיר הרוקחי.

בהחלטה ב**עניין Beecham** נקבע (בעמ' 20) כדלקמן:

> ***"בענייננו אנו עוסקים בתכשיר רוקחי בצורת קרם, או משחה, למתן על העור המכיל את החומר הפעיל הידוע בלווית תוסף בלתי פעיל הידוע כשלעצמו שהוא בבחינת "כלי רכב", או***

מוביל, שתפקידו בעניננו להמיס להוביל ו"להסיע" את החומר הפעיל ביתר קלות לתוככי העור דרך השכבה החיצונית של העור. "כלי הרכב" בעניינו היה ידוע ברבים לפני התאריך הקובע וכבר נוסה למתן על פני העור בחומר בעל מבנה דומה ובעל פעילות דומה, Acyclovir. לפיכך הנני קובע כי היה מובן מאליו לאיש במקצוע לנסות את אותו "כלי רכב" מוביל ידוע שהוכיח עצמו בעבר בהסעת חמרים לתוככי העור ולבדוק אותו ולנסות אותו באותו תפקיד בדיוק על Penciclovir."

בעניננו- "כלי הרכב" להסעה לתוך העור מתחלף ב"כלי" המאפשר שחרור מבוקר.

43. למרות כל האמור לעיל אומר כבר עתה כי בכל הנוגע לנושא השחרור המבוקר שלפנינו, מדובר בתכשיר רוקחי בעל התקדמות המצאתית לעומת הידיעות שכבר נתפרסמו לפני התאריך הקובע.

אל לנו לקבע עצמנו במסגרות נוקשות בשאלת ההתקדמות ההמצאתית, בייחוד בתחום הכימיה, עלינו לבדוק כל נושא ונושא לגופו, ועל פי מורכבותו. כפי שנראה להלן, נושא השחרור המבוקר של תרופות הוא נושא מורכב, רחב ולא פשוט כפי שיובהר להלן, ולפיכך מחוייב הרשם לבדוק ביסודיות כל פרמטר ופרמטר.

44. בפסק הדין T 0891/96, **The Boots Company PLC נ' Edward Mendell Co. Inc.** של ה-Boards of Appeal of The European Patent Office מיום 13 ביוני 2001, נקבע כי יש התקדמות המצאתית בתכשיר של שחרור מבוקר. פסק דין זה עוסק בשאלת מורכבות נושא השחרור המבוקר בתרופות. ראה עמ' 13 להחלטה:

> ***"From the release rate reported in Table 4 for the tablets disclosed in example 4 of citation (2) and, more precisely, from the dissolution profiles shown in Figure 3 of the patent in suit and the tests results provided in Tables 1,2 and Figures 1 and 2B of the McCall declaration, it may be seen that tablets containing xanthan gum as the sole hydrophilic material in combination with an inet filler such as lactose, sucrose or dextrose do not provide a sufficiently constant releasing rate of the medicament over the entire releasing period and that, in particular, an increase in the dissolution rate T_{50} would be desirable. Consequently in the light of the closest state of the art according to (2), the technical problem may be seen that providing slow release formulation for***

oral administration of a wide variety of therapeutically active medicaments in the gastrointestinal tract, allowing for an improved and more constant release of the medicament over the intire releasing period."

בעמ' 18 להחלטה מצוינות הכמויות והפרופורציות של החומרים אשר משפיעות על זמן השחרור המבוקר של התרופה:

"Similarly, all the Example 7, 10 and 11 in (2) comprise a total amount of 15% gum and are otherwise identical but for the proportion of sodium aginate substituted for xanthan gum. Nevertheless, the substiotution of increasing proportions of sodium alginate for xanthan gum causes the dissolution rate T_{50} and accordingly the release characteristics to decrease from 7.8 hours [example 7; sustained release material: 15% xanthan gum as the sole gum component], to 7 hours [example 11; sustained release material:10% xanthan gum in combination with 5% sodium alginate] and further to 5.7 hours [example 10; sustained release material: 7.5% xanthan gum in combination with 7.5% sodium alginate]."

בעמ' 23,24 להחלטה מוסבר מדוע ההמצאה היא כשירת פטנט:

"The respondent has explained during the oral proceedings to the satisfaction of the board that the specific swelling properties of the hydrophilic slow release material used in the patent in suit in combination with the particular distribution of the active drug in the matrix resulting from the provision of pre-manufactured granulated slow release excipient, jointly contribute to the improved release properties of the medicament in the gastroinstinal tract and accordingly to the successful solution of the stated problem.
There is absolutely nothing in the cited state of the art to suggest a person skilled in the art the method of blending the

powders including gums and inert ingredients in the absence of the drug, as claimed in the patent in suit, to provide a premanufactured free-flowing granulation (see claim 1), which can later be mixed with a broad variety of different drugs and subjected to direct compression to form a sustained oral dosage tablet (claims 15,19), allowing for a more constant rate of sustained delivery of the medicament on the gastrointestinal tract.
For all these reasons, the subject matter of claims 1 and 15 does involve an inventive step […]."
[ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

בשלב ראשון על מנת "לצלול" לנושא השחרור המבוקר, אסקור בכלליות את הנושא המורכב של שחרור מבוקר בתרופות. לאור סקירה זאת נוכל ללמוד, בין היתר, אילו אלטרנטיבות היו פרוסות על שולחנו של מפתח התרופות הממוצע לפני התאריך הקובע.

3. שחרור מבוקר של תרופות

45. כל דיון בסוגיית ההתקדמות ההמצאתית בעניין הספציפי שבפנינו לא יהיה יסודי בהיר וברור דיון אם לא נבחן ונסקור תחילה מהו בכלל שחרור מבוקר של תרופות ומהן השיטות הקיימות לשחרור מבוקר.
בסקירה תמציתית זו הנני מסתמך על המקורות הבאים:

a. Goodman & Gilman's "**The Pharmacological Basis of Therapeutics**", Tenth Edition Mcgraw- Hill p.6; 2001.

b. Lieberman H.A. Lachman L. Schwartz J.B. " **Pharmaceuticals Dosage Forms: Tablets Marcel Dekker, Inc.**, Vol.3 p.199-303;1990

c. Burger's "**Medical Chemistry and Drug Discovery** " Manfred E. Wolff Vol.1 Fifth Ed. p. 962-964;1995

d. Varde NK Pack DW **Expert Opin Ther.** 2004(1):35-51

e. Gul Majid Khan; **The Sciences** 1(5) :350-354;2001

f. Nemeroff CB. J.**Clin Psychiatry** 2003;64;18:25-30

46. תרופות בשחרור מבוקר (תרופות בהן חומר פעיל משתחרר לגוף בשחרור מבוקר, ולא בבת אחת) פותחו לראשונה בשנת 1938. תרופות אלו כללו טבליות מצופות שנועדו לשיחרור מבוקר. מכאן פותחו חלקיקים מצופים (חלקיקים קטנים ביותר שכל אחד מהם מצופה) לשחרור מבוקר של תרופה שהוצגו לראשונה בשנת 1950. מאז ענף זה של שחרור מבוקר של תרופות התפתח רבות ונעשו מחקרים רבים בתחום זה.

47. ישנן מספר אסטרטגיות לשחרור מבוקר של תרופה. טווח האסטרטגיות נע מטבליות המתמוססות בגוף באיטיות ועד מערכות טכנולוגיות מורכבות ומסובכות שפותחו בשנים האחרונות.

במהלך פיתוח תרופה לשחרור מבוקר יש לקחת בחשבון בין היתר את הפקטורים הבאים:

א. דרך מתן התרופה (אוראלי, טופיקלי, תוך ווריד).

ב. תכונות פיזיקליות וכימיות של התרופה.

ג. התנהגות פרמקוקינטית של התרופה.

ד. מצב המחלה.

ה. אספקת התרופה לגוף בצורה נכונה.

שחרור מבוקר, או מושהה (Sustained release) מוגדר כשחרור מוארך ומבוקר של תרופה בגוף. כלומר, מערכת שחרור מבוקר מספקת ומשחררת את התרופה בכמות המספיקה לשמור על רמת תרופה טיפולית לאורך זמן.

קצב ספיגת התרופה בגוף הניתנת בצורת טבליה (במתן אוראלי, דרך הפה) תלוי בקצב התמוססות התרופה בנוזלי הקיבה והמעי. שימוש בשחרור מבוקר הוא בדרך כלל לתכשירים רוקחיים המיועדים ליצור מצב של ספיגה אחידה ואיטית של התרופה בגופנו.

48. היתרונות של שחרור מבוקר הינן הפחתה בקצב חדירות התרופה לגוף בהשוואה לתרופות הניתנות בצורה קונבנציונלית, שמירת האפקט הטיפולי לאורך זמן (כגון לאורך הלילה) וירידה באפקטים בלתי רצויים ע"י אלימינצית השינויים בריכוז התרופה שחלים לאחר מתן התרופה בצורה קונבנציונלית, (בשחרור מידי). למעשה השחרור המבוקר נועד להבטיח ריכוז פחות או יותר קבוע של החומר הפעיל המשתחרר ולמנוע פיק של ריכוז גבוה.

49. שחרור מבוקר רצוי לשימוש בתרופות עם זמן מחצית חיים קצר (פחות מארבע שעות) אולם יש גם צורות מתן מבוקרות לתרופות עם מחצית חיים ארוכות מאוד (חודשים).

50. <u>הנדסת התוצר המיועד לשיחרור מבוקר הינה משימה מאוד קשה ומורכבת</u> עקב הקשר בין התכונות הפיזיקליות – הכימיות – והביולוגיות של כל תרופה ותרופה.

סוג אידיאלי של מוצר בשחרור מבוקר יהיה מוצר שבו קצב שחרור התרופה יהיה בהתאם לצורך המשתנה של הגוף, אולם קשה ליצור תרופה עם קצב שחרור משתנה כזה. דוגמא למערכת שחרור מבוקר שעונה על הקריטריון של מוצר אידיאלי הינה "הלבלב המלאכותי". במערכת זו משתילים אלקטרודה הבודקת את רמת הסירקולציה של גלוקוז בדם ומשחררת אינסולין בהתאם לצורך ולתנאים.
המטרה במוצרי שחרור מבוקר סטנדרטיים הינה ליצור ריכוז תרופה קבוע לאורך כל הטיפול, בדם או בריקמה. הרעיון הינו לשמר רמות קבועות של תרופה בדם ובריקמה.

תכונות התרופה שיש לקחת בחשבון ואשר משפיעות על שחרור התרופה באופן מבוקר הינן רבות ומגוונות כגון גודל המינון, יציבות התרופה, תכונות ביולוגיות (כגון: ספיגה, פיזור, מטבוליזם, משך פעילות ופעילות רפואית), מסיסות במים ו- Partition coefficient (קבוע חלוקת התמוססות שמן/מים). תרופות שמאוד מסיסות בשמן או מאוד מסיסות במים כלומר בעלות Partition coefficient קיצוני יכנסו בקצב רב או מועט מידי לגוף ולכן בדרך כלל לא יתאימו למערכת השחרור המבוקר.

השיחרור המבוקר יכול לקרות ע"י דיפוזיה, התמוססות, או אוסמוזה.

א. דיפוזיה: במקרה שהפולימר אינו מסיס במים והפרמטר החשוב הינו מסיסות התרופה בממברנה, תיווצר האפשרות לדיפוזיה. ניתן להשתמש בפולימר שמסיס במים בחלקיות או בתערובת פולימרים מסיסים ולא מסיסים במים. וכך הפולימר המסיס במים מתמוסס מחוץ לפילם ונוצרות תעלות שדרכן התרופה יכולה לעבור דיפוזיה. התעלות הקטנות יאפשרו דיפוזית מעבר קבועה ויווצרו תנאים קבועים של מעבר התרופה. כאשר התרופה מצופה בחומר פולימרי קצב ההתמוססות של הפולימר מכתיב את קצב שחרור התרופה לגוף. (כתלות בעובי ובציפוי הממברנה). קצב שחרור התרופה מושפע מקצב התמוססות ועובי השכבה המגינה.

ב. התמוססות: לעיתים התרופה משובצת בפולימר או מצופה עם פולימר מסיס במים וזה עובר דחיסה לטבליה מסיסה בצורה איטית. קצב השחרור מבוקר באמצעות קצב ההתמוססות של הפולימר והטבליה.

ג. אוסמוזה: ממברנה חדירה למחצה מסביב לטבליה, לחלקיק או לתמיסת התרופה. נוצר הפרש לחצים אוסמוטי בין פנים לחוץ הטבליה וכך נשאבת תמיסת התרופה מחוץ לטבליה דרך פתח קטן בכיסוי ופועל המנגנון לשיחרור מבוקר. ישנה שיטת אוסמוזה הכוללת ממברנה חדירה למחצה המאפשרת חלחול מים אך לא תרופה כדי להמיס את תכולתו. התרופה המומסת והמדללים (diluents), יוצרים לחץ אוסמוטי ומאלצים את התרופה לצאת דרך חרירים קטנים בציפוי הטבליה. ניתן לווסת את קצב היציאה על-ידי הרכב הציפוי.

הצורה ותהליך הציפוי של התרופה הינם חשובים ביותר למוצר השחרור המבוקר ונותנים למוצר את תכונותיו. השינויים בשיחרור התרופה כשחרור במעיים ושחרור מבוקר, תלויים בציפוי של התרופה.

51. שיטות הציפוי והצורות העדיפות לשחרור מבוקר הן רבות ומגוונות כגון:

א. ציפוי בפילם, או בדחיסה למשל שימוש בסוכר.

ב. מיקרואנקפסולציה.

ג. טבליות מצופות במטריצה (MATRIX) מסוגים שונים.

ד. מעבר התרופה בצורה "צפה" (FLOATING).

ה. אדהזיה ביולוגית או רקמתית.

ו. מיקרוספרות.

ז. גלולות.

ח. "חרוזים" (BEADS).

ט. ציפוי טבליה חיצוני EXTERIATABLET.

כאשר בונים ציפויים יש לקחת בחשבון את סוג התרופה, מסיסותה, קצב התמוססות הציפוי, עובי הציפוי, והשינויים בהתמוססות.

להלן הסבר תמציתי של השיטות הנ"ל:

1) <u>ציפוי בפילם או בדחיסה</u> - התהליך הישן ביותר הינו ציפוי סוכר לחומר הפעיל הכולל מספר שלבים בהם בונים ציפויים של סוכר. כיום תהליך זה אינו מיושם עוד לייצור תרופות בשחרור מבוקר, כיוון שהסוכר מסיס מאוד במים והחומר הפעיל ישתחרר מיד.

2) <u>מיקרואינקפסולציה</u> -בתהליך זה חלקיקים קטנים או טיפות מצופות כל אחת ואחת ע"י שכבה אחידה או מוחזקים במצע פולימר (מיקרוספרה). גודל המיקרוקפסולה מכתיב את קצב השחרור. במהלך שחרור מבוקר, כאשר הציפוי הוא בצורת אנקפסולציה, החומר הפעיל משוחרר בצורה מווסתת לאורך זמן, מימים עד חודשים. דבר זה נוח לחולה ומווסת את פעילות התרופה.

3) <u>טבליות מצופות במטריצה</u> - השחרור המבוקר הקלאסי מבוסס על מטריצת פולימר המאפשרות שחרור החומר הפעיל על ידי דיפוזיה דרך המטריצה והתבלות המטריצה. ניתן לקשור את החומר הפעיל בצורה קוולנטית לפולימר מתכלה. תחילה התרופה משוחררת משלד הפולימר ע"י הידרוליזה אנזימתית או זרז חומצה בסיס ולאחריו החומר הפעיל עובר לגוף באמצעות דיפוזיה דרך מטריצת הפולימר.

נתמקד במספר הבטים הנוגעים לטבליות מצופות במטריצה: (בבקשת הפטנט שלפנינו, אנו עוסקים בציפוי החומר הפעיל במטריצת פולימר).

א. המטרה בשיטה זו היא להעביר תרופה לעבר המטרה או לריקמה המיועדת. תרופות מטריצה נועדות למתן אורלי בשיחרור מבוקר. המטריצה הינה הנשא של החומר הפעיל. השיטה לייצור תרופה זו מבוססת על יצירת ליבה שבה נמצאת התרופה. ליבה זו מצופה והציפוי מכיל חלק מהמינון המיועד לשחרור מידי. בזמן התמוססות הציפוי בקיבה, נוזלי הקיבה חופשים לחדור לליבה ובאיטיות לפרק את הציפוי והחומר יוצא מהליבה בהדרגה על ידי דיפוזיה.

ב. שיטה נוספת ליצירת הליבה כוללת דחיסה ישירה של חלקיקי החומר הפעיל וחומר פלסטי לא מסיס וכך נוצר שלד של חומר פלסטי (מטריצה) עם חרירים, מסביב לחומר הפעיל.

ישנה שיטה שבה התרופה המומסת עוברת שילוב למטריצה והחומר עובר תהליך של יבוש. אחרי היבוש נעשית גרנולציה והחומר נדחס לטבליה.

ישנן שתי שיטות עיקריות העושות שימוש במטריצת פולימר לצורך שחרור מבוקר.

א. טבליות עם מטריצה הידרופובית (בלתי מסיסה במים). משתמשים במטריצה הידרופובית לשחרור ארוך טווח של תרופות מסיסות במים. מה שיקבע את שחרור התרופה זה הפולימר, ריכוז הפולימר, יחס תרופה פולימר וצמיגות הפולימר. בשיטה זו יש אפשרות לשבץ את התרופה בציפוי שומני.

ב. טבליות עם מטריצה הידרופילית נעשית תוך שימוש ב- HPMC כפי שנתבע בבקשת הפטנט שלפנינו או בקרבומר. סוג וכמות ה- HPMC ישפיעו על קצב שחרור החומר הפעיל מהמטריצה. בקרבומר שחרור החומר הפעיל מתבצע ע"י דיפוזיה דרך חרירים עם צמיגות נמוכה ועל ידי מנגנון הפולימר. ככל שעובי הפולימר עולה קצב שחרור התרופה יורד.

4) מעבר התרופה בצורה "צפה"- טבליות "צפות" מבוססות על כך שהן עם צפיפות שהיא קטנה מזו של מיצי העיכול וכך הם יצופו בקיבה, ישאירו את התרופה בקיבה לאורך זמן ובכך יגדילו את משך זמן השהיה במערכת העיכול. הורדת הצפיפות של הטבליות מתבצעת ע"י שימוש בפולימרים בעלי צפיפות נמוכה בטבליות.

5) אדהזיה ביולוגית או ריקמתית: ביואדהזיה הינה קישור מקרומולקולות בדרך סינטטית או ביולוגית לרקמה ביולוגית. מתקיים קישור ביולוגי עם ממברנת התא.

6) מיקרוספרות: זוהי מערכת חשובה בשחרור מבוקר. בתהליך זה, חלקיקים בגודל מיקרו של החומר הפעיל, מצופים בפילם פולימר. שטח הפנים של החלקיקים אלו הינו הפקטור העיקרי לוויסות קצב שחרור החומר הפעיל. התרופה מוחדרת לתוך הפולימר. בתהליך זה נעשית אינקפסולציה לתרופה. הבעיתיות בתרופות אלו הן הקושי בשמירת יציבות התרופה והגברת ויסות שחרור החומר הפעיל. כיום בשיטות אלו משתמשים במיקרוספר פולימרי להעביר חיסונים, פלסמיד דנ"א וחלבונים רפואיים.

7) גלולות במערכת שחרור מבוקר: גלולות במערכת שחרור מבוקר כללו חומר פעיל וציטוסטרול אלכוהול תוך שימוש באמולסיה המבוססת על המסה וקרור. קצב השחרור של התרופה ירד עם עלית זמן הקרור בזמן ההכנה. שחרור החומר הפעיל היה תוך כדי דיפוזיה.

8) חרוזים (BEADS): שחרור מבוקר באמצאות חרוזים הוכן בקפסולה ובטבליה והוכן לבדיקה IN VITRO . (נועד לצרכי בדיקת הטבליה על המדף). כמו כן יש שימוש בחרוזים בשיטה IN VIVO הכוללת ציפוי התרופה ב"גרגירים" ולאחר מכן ציפוי בשעווה המתמוססת לאט או ציפוי בפולימר עם עוביים שונים. הגרנולה או החלקיקים יכולים להיות מוחדרים לקפסולה למתן אוראלי לחולה.

9) "ציפוי טבליה חיצוני" (EXTERIATABLET) – חלק מהחומר הפעיל ממוקם בציפוי הטבליה עצמו ומתמוסס מהר עד לרמה הטיפולית. כאשר זה מתמוסס, הוא יוצר מעטפת חיצונית המאפשרת מעבר דיפוזי של התרופה מהמעטפת. (ציפו זה יעיל לתרופות לא מסיסות).

בתהליך שחרור המבוקר החומר עובר לעיתים החומר הפעיל תהליך כימי, למשל אסטריפיקציה וכך נוצר פרודראג (Prodrug) ליפופילי אשר מומס בחלקיקים. מערכת אחרת לשיחרור מבוקר של תרופה מבוססת על שחרור איטי של שארית פעילה מהתרופה שאליה היא קשורה בצורה קוולנטית.

תהליך נוסף לשחרור מבוקר כולל סינטזת המונומר עם החומר הפעיל ופולימריזציה למולקולה החדשה.

ישנה גם מערכת לחילוף יונים משרף (RESIN) במערכת לשחרור מבוקר המבוססת על חילוף יונים במערכת העיכול.

52. שיטת השחרור המבוקר מבוססת על פירוק הציפוי ושחרור החומר הפעיל. שיטת הפירוק מתיחסת לציפוי החלקיקים או הגרנולות בעוביים שונים כך שבמהלך פירוק הציפוי תשתחרר התרופה הכלולה בו לאורך זמן כתלות בשינויי עובי הציפוי. חלקיקים מצופים אלו נדחסים ישירות לטבליה או מצופים בקפסולות.

53. עיננו הרואות, נושא השחרור המבוקר של תרופות הוא נושא ייחודי, מגוון מאוד, רחב מאוד ומורכב ביותר הדורש בעת פיתוח התכשיר החדש קורלציה בין תכונות שונות- פיסיקליות, כימיות וביולוגיות. כמו כן, ניתן להבין מהאמור לעיל, כי בפני כל מי שמפתח התרופות בשחרור מבוקר יכול ויעמדו בפניו מספר אפשרויות לצעוד בהן בדרך פיתוח התרופה.

54. תרופות המיועדות לטיפול בדיפרסיה הניתנות בצורה ישירה הינן בעלות מספר תופעות לוואי, בחודש הראשון, בעיקר פרכוסים. ניתן לשפר את הטולרנטיות לתרופות אלו על ידי שימוש בתרופות לשחרור מבוקר כיוון שהן גורמות לכך שריכוז תרופה בפלסמה יהיה ברמות מכסימום נמוכות יותר מאשר בשחרור מיידי. החומר הפעיל בענינו כנגד דיפרסיה בופרופיון,

היה ידוע ברבים בשחרור מבוקר לפני התאריך הקובע, והראה יתרון לעומת תרופות עם שחרור מיידי, בהורדת תופעות לוואי.

אציין כבר כאן, עצם הפרסום הקודם וידיעת קיום הקשר בין תרופות אנטידפרסנטיות ושחרור מבוקר אינו מונע , כשלעצמו, קבלת פטנטים שונים אחרים לגבי תרופות אנטידפרסנטיות בשחרור מבוקר, ואף באותו החומר הפעיל, הכל בתנאי שהאמצאה עומדת בתנאי הכשירות (חידוש, התקדמות המצאתית ותועלת תעשייתית), לאחר בדיקה לגופו של עניין.

4. <u>בופרופיון הידרוכלוריד (BuHcl) בשחרור מבוקר – הפטנט האמריקאי</u>

55. הפטנט האמריקאי אוזכר במפורש על ידי המבקשת כידע קודם בבקשת הפטנט. גם המתנגדת התייחסה לפטנט זה וציטטה אותו כידע קודם כנגד הבקשה. בפטנט זה (שבבעלות המבקשת) מתוארת טבליה לשחרור מבוקר המכילה את החומר הפעיל BuHCl. המבקשת אינה חולקת על עובדה זו, אך טוענת כי מדובר <u>בטבליה אחרת</u> ללא מטריצת הפולימר HPMC ובה הכנת הטבליה מסובכת יותר.

56. אכן, הפורמולציה הרוקחית בפטנט האמריקאי שונה מזו שבפנינו. בפטנט האמריקאי קיימת פורמולציה מורכבת בה מרכיב מסיס במים מצופה בשכבת פילים בלתי מסיסה במים, אך שיש בה (בשכבת הפילים) נקבים הממולאים בחומר מסיס במים. לפיכך, בתמיסה המימית (שבגופנו) נפתחים הנקבים שבפילם, עקב התמוססות החומר שבהם ומתחיל דרכם השחרור המבוקר של החומר הפעיל לגופנו. הכנת הפילים הנ"ל על הנקבים וחומר המילוי שבו אינה פשוטה. הבקשה לפטנט הנדונה בפנינו אינה דורשת בהכרח כיסוי הטבליה בפילם (וגם אם יש כיסוי בפילים הוא כיסוי מסיס במים). כאמור, הפטנט האמריקאי אינו תובע תכשירים המכילים HPMC לשחרור מושהה ואף אינו מתאר אפשרות זאת כידע קודם. די לי בכך שהפטנט האמריקאי שונה במרכיביו ודרך פעולתו, בשחרור מבוקר של החומר הפעיל, מהתכשיר נשוא הבקשה שלפנינו ואין אני נזקק להעמיק בשאלה מי מהשניים הכנתו נוחה, פשוטה יותר, אין אני נזקק בישראל למה שקרוי The Best Method, אשר כידוע אינו חל בישראל. בכל זאת אציין כי, על פני הדברים, בהכנת הטבליה בבקשה שלפנינו אין שימוש בממיסים אורגניים והיא לפיכך פשוטה ונוחה יותר לייצור.

עיינתי חזור ועיין בפטנט האמריקאי ובסעיפים 3.5-3.7 בתצהיר ד"ר סוטון המתייחסים לכך. הנני קובע חד משמעית כי הפטנט האמריקאי אינו בבחינת ציטוט כנגד הבקשה, לא בשאלת החידוש ואף לא בשאלת ההתקדמות האמצאתית.

57. מר תומר המצהיר מטעם המתנגדת אומר בחקירתו הנגדית כי ציטט את הפטנט האמריקאי על-מנת להוכיח <u>שהקונספט</u> היה ידוע (פרוטוקול עמ' 124 שורות 19-20):

"ש. לא מדובר פה** (בפטנט האמריקאי – מ.נ.) **על HPMC?
ת. לא, לא מדובר, הבאתי את זה רק לצורך הקונספציה."

(ובעמ' 125 שורות 21-14 לפרוטוקול)

"ת. הפטנט הזה מתאר בופרופיון, הפטנט הזה מתאר טבליה המכילה בופרופיון סוסטנט רליז [sustained release], שהוכנה בצורה לגמרי אחרת ממטריקס של HPMC. אנחנו הבאנו את הפטנט הזה רק לצורך להראות שהקונספציה של בופרופיון משמש או יכול לשמש בטבליה כסוסטנט רליז, בהכנת סוסטנט רליז למטרה זו בלבד הבאתי בשביל להראות שהשימוש בובפרופיון, כסוסטנט רליז כבר היה ידוע, ללא שום קשר עם איך הכינו אותו. הכינו אותו בצורה אחרת לחלוטין מהבקשה."

הפטנט האמריקאי הוא בבחינת יישום מסויים ספציפי של התפיסה, של הרעיון לשחרר את החומר הפעיל BuHCl שחרור מבוקר כדי למנוע תופעות לוואי. כלל יסוד בדיני פטנטים, על רעיונות ותפיסות יסוד אין הגנה אלא על דרך יישומן. עצם העובדה כי ניתן פטנט על חומר פעיל בשחרור מבוקר בדרך מסוימת אינה פוסלת מראש קבלת פטנטים אחרים בנוגע לאותו חומר פעיל בשחרור מבוקר, אך בפורמולציה אחרת, בדרך פעולה אחרת.

לסיכום, הפטנט האמריקאי אינו מהווה ציטוט כנגד הבקשה בשאלות החידוש וההתקדמות ההמצאתית של האמצאה.

5. יישום רעיון

58.

בהחלטת רשם הפטנטים מיום 25 בספטמבר 1977, בעניין התנגדות למתן פטנט עפ"י בקשה מספר 34520 **כימיקלים לישראל בע"מ נ' ציזנר**, בפסקה 13, תחת הכותרת "עילת חוסר נשוא לאמצאה" נאמר כי כאשר מדובר בקונספציה בלבד, אין נשוא לאמצאה (Subject Matter):

"טענה נוספת שטען ב"כ המתנגדת היתה שהבקשה לפטנט הנדונה מתייחסת לקונספציה ולא לאמצאה, ולכן יש לפנינו מצב בו בהתאם לכל האמור לעיל אין נשוא (subject matter) לאמצאה.
אכן, מקבל אני גם טענה זו של ב"כ המתנגדת ולצורך כך די לנו לעיין בדבריו של ד"ר פרידמן

כפי שנאמרו בשעת חקירתו בישיבה שהתקיימה לפני ב-10.6.77 (ראה עמ' 34 לפרטיכל אותה ישיבה) שם אמר העד כדלקמן:
"אני חושב שבבקשה לפטנט יש שאיפה, יש כוונה, יש רעיון והיה ידוע לכל העוסקים בדבר. יש רצון להשיג משהו אך איך לעשות זאת? עם כל הכבוד לטוביה הוא לא ידע אז ואיננו יודע כיום."

59. בספרו של המלומד W.R. Cornish, "**Intellectual Property: Patents, Copyright, Trade Marks and Allied Rights**", 1999, Fourth Edition, בהוצאת Sweet & Maxwell נאמר מאחר שהמילה "אמצאה" אינה מוגדרת בחוק אלא הביטוי "אמצאה כשירת פטנט", והגדרה זו יכולה להיחשב כסוג אחד מהגדרה רחבה יותר, ולפיכך בתי המשפט יסיקו, שרעיון אינו אמצאה. בתי המשפט בפרשנותם את החוק הבריטי ייטו לקבוע כי רעיונות אינן בגדר המצאות. כדברי המלומד בספרו בעמ' 207:

> ***"The Act does not define "invention", but may be read to imply that "patentable inventions" are but one type in a broader class. <u>According to one view, courts may conclude that an idea is not an "invention"</u>[…]"***

60. בספרו של המלומדTERREL, **On The Law of Patents**, Twelfth Edition, בהוצאת Sweet & Maxwell, 1971 בתת הפרק "Alleged Claims to abstract principle" בעמ' 20 נאמר כי:

> ***"Jessel M.R. in the court of appeal said: "It is said that what is claimed is a principle…or, as it is sometimes termed, the 'idea' […]. Of course, that could not be patented. I do not read the patent so; I read the patent as being to the effect that the patentee tells us what there is the idea which he wishes to carry out; but he also describes other kinds of machines which will <u>carry it out</u>; and he claims to carry it out substantially by one or other of these machines. That is the subject of a patent."***

61. כבר מקדמת דנא בפסקי דין אמריקאיים מתחילת המאה הקודמת ניתן לראות החלטות רבות אשר מעבירות מסר זה שרעיון הוא לא כשיר פטנט אלא יישום הרעיון. כך ניתן לראות בהחלטה של ה-Circuit Court, N.D. New York, **Stillwell v. McPherson, Highway Comm**, 172 F. 151, 1909 U.S. App. Lexis 5673 נאמר כי:

> ***"An idea is not patentable, but new and novel means <u>to carry out a conception</u> may be."***

בהחלטת ה-COURT OF APPEALS FIRST CIRCUIT האמריקאי, **Lowe's Drive-in Theatres Inc. v. Park-in Theatres, Inc.**, 174 F.2d 547; 1949 U.S. App. Lexis 4545; 81 U.S.P.Q. (BNA) 149 יש חזרה על אותה קביעה:

> ***"It is elemaentary that however new and useful, or even revolutionary and beneficial to humanity, an idea may be, it is not of itself patentable. An idea of itself is not patentable, but a new device by which it may be made practically useful is. It is not the result, effect, or purpose to be accomplished which constitutes invention, or entitles a party to a patent, but the mechanical means or instrumentalities by which the object sought is to be attained."***

62. לעניין זה ראה גם בפסיקות בתי המשפט בישראל, ע"ש (תל-אביב-יפו) **שוניה רוזנטל נ' רשם הפטנטים**, תק-מח 96 (3), עמ' 3691:

> ***" בבקשת הפטנט שכאן, אין פירוט כלשהו לדרכי הביצוע. <u>הרעיון שהגה המערער נותר רעיון, ולא תורגם לשפת המעשה</u>, אף לא ראשיתו של תרגום שכזה."***

63. <u>בנושא המורכב של השחרור המבוקר של תרופות, לדרך היישום המעשי של האמצאה ("reduction to practice") יש חשיבות גדולה</u>. שילוב המילים המפורסם בטענת חוסר התקדמות אמצאתית, "Obvious To Try", בדרך כלל אינו עומד בפני עצמו, אלא אמור לכלול בתוכו, בייחוד בתחומים מורכבים כגון שחרור מבוקר, גם את המונח "Obvious To Solve".

64. בענייננו, בטענת חוסר התקדמות אמצאתית עצם הכוונה לעשות נסיון וללכת בכיוון מסויים בתחום המורכב של שחרור מושהה או אף לנסות שחרור תרופה בגוף באופן מבוקר במטריצה ידועה מסוימת, אינו מספיק, יש להשלים את התמונה על ידי כך שמראים שגם דרך הפתרון המסויימת שהוצעה תביא ל<u>הגשמת</u> הרעיון מבחינה מעשית. בתחום פיתוח

התרופות אנו עוסקים בתחום מדעי "נסיוני" ולא בתחום תיאורטי, עניין זה דורש לעיתים השקעת זמן, משאבים ועבודה נסיונית רבה, מה שקרוי, "reduction to practice", ועלינו לקחת מרכיב זה בחשבון בשיקול להערכת ההתקדמות האמצאתית.

65. בפסק הדין **Knapp v. Anderson**, 477 F.2d 588 , 177 uspq 688 (ccpa 1973), נפסק כי על מנת להיכנס לגדר ה-Reduction to practice ניתן לבצע בדיקות מעבדה ותוצאות הבדיקות צריכות להוכיח שההמצאה תעבוד כפי שהובטח בשלבי התכנון שלה :

> ***"Laboratory testing can be an acceptable means of proving a reduction to practice, but only when a relationship is established between the test conditions and the intended functional setting of the invention. Paivinen v. Sands, 52*** *CCPA* ***906, 918, 339 F.2d 217, 226-27, 144 USPQ 1, 9 (1964); White v. Lemmerman, 52*** *CCPA* ***968, 972, 341 F.2d 110, 113, 144 USPQ 409, 412 (1965). The test results must prove that the invention will perform satisfactorily in that intended setting. Knowles v. Tibbetts, 52*** *CCPA* ***1800, 1804, 347 F.2d 591, 594, 146 USPQ 59, 61 (1965); Koval v. Bodenschatz, 59*** *CCPA* ***, 463 F.2d 442, 447, 174 USPQ 451, 455 (1972). Here the tests would have had to establish that the lubricant compositions containing the amine sludge dispersants would function as designed during the operation of a combustion engine. From the evidence of record, we are convinced only that the sludge dispersancy bench test demonstrates a limited dispersant characteristic of the amine-containing*** *[**7]* ***lubricating oils. This property cannot be equated to and has not been adequately correlated with the contemplated useful function of the compositions."***

66. ראה בנדון החלטת רשם הפטנטים מיום 10 לאוגוסט 2004, בעניין **ורגוס בע"מ נגד נגה הנדסה בע"מ**, התנגדות לרישום פטנט מספר 105041 (פורסם באתר האינטרנט של רשם הפטנטים), שם נקבע (סעיף 13 להחלטה) :

"כמו כן, השתכנעתי מהאמור בתצהירו המפורט של מר גוסטב הירש, כי הכלי נשוא הבקשה היא תוצר של תכנון ארוך טווח שדרש, כלשונו, נסיונות רבים והשקעת משאבים, הכל כדי לענות על הדרישות המיוחדות הנובעות מהגבלות בגישה לצורך טיפול בתעלות צילינדריות והברגות פנימיות. אין כאן "התאמת זוויות" גרידא, בבחינת מעשה פשוט של בעל מלאכה.

ובסעיף 16:

"<u>העובדה שפיתוח המכשיר דרש</u> (על פי תצהיר מר הירש) <u>זמן, משאבים ונסיונות רבים של בעל המקצוע כדי להגיע למוצר החדש, מלמדת בין היתר, כי יש בהמצאה שלפנינו משום התקדמות המצאתית</u>, והפיתוח לא היה מובן מאליו על סמך ידיעות שכבר היו בתאריך הגשת הבקשה. היו מגבלות גישה להברגות הפנימיות בתעלות הצילינדריות, ואמצאה זו התגברה ופתרה את מגבלות הגישה הנ"ל."

[ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

67. המתנגדת טענה כי זמן העבודה בפיתוח התרופה כלל בעיקר נסיונות שגרתיים. כמעט כל הליך פיתוח בשטח התרופות נחלק מבחינת השקעת זמן עבודה ומשאבים לשני רכיבים:

א. רכיב הפיתוח.

ב. רכיב רוטיני.

רכיב הפיתוח הוא הרכיב העיקרי והממשי בפיתוח אמיתי של תרופה חדשה. הרכיב הרוטיני עיקרו בדיקות בהבאת תרופה שפותחה להתאמה לדרישות משרד הבריאות.

68. אין ספק בליבי, חלק משלוש שנים של הנסיונות והעבודה ליישום האמצאה שלפנינו היו, כטענת המתנגדת, נסיונות מעבדה רוטיניים מקובלים, כגון של אופטימיזציה של תהליכי ייצור, והבאת התרופה להתאמה לדרישות משרד הבריאות. נסיונות רוטיניים כאלה הם חובה וחלק בלתי נפרד מכל פיתוח תרופה אך הם כשלעצמם אינם גורעים ואינם מבטלים מהיישום הספציפי של הרעיון לתכשיר חדש, שכן עדיין חלק נכבד, אם לא הארי, של זמן הפיתוח הופנה לעצם פיתוח ויישום ההמצאה.

69. בענייננו המבקשת השקיעה זמן ניכר,שלוש שנות עבודה, בפיתוח התכשיר. המצהיר מטעם המתנגדת ד"ר סוטון השיב בחקירתו שכנגד לגבי טיב העבודה שנעשתה כדלקמן:

(פרוטוקול עמ' 11, 22, 23 ועמ' 13 שורות 8-3):

"[…] but it includes things like stability testing, making sure we could make the formulation reproducibly."

> ***"As I said previously, the scope of this work included screening formulations, screening for stability, for compatability of the ingredients, stability testing of the finished formulation, making sure that the release remained casted, involved testing in human volunteers. So that is the scope of that work."***

70. מהו אותו פיתוח שהביא ליישום האמצאה. הפיתוח היא מציאת גבולות יחסי הריכוזים המתאימים בטבליה ויחסי הריכוזים האופטימליים בין ה- BuHCl וה- HPMC המתאימים לשחרור החומר הפעיל – BuHCl בסביבה מימית באופן מבוקר דהיינו באחוזים ספציפיים מוגדרים תוך פרקי זמן מוגדרים וכפי שפורטו בבקשה (1 שעה, 4 שעות, 8 שעות).

מטבע הדברים, בתביעה הראשית מתואר מרווח יחסי הריכוזים המכסימלי האפשרי, ובתביעות התלויות תחומים ספציפיים מועדפים.

בבקשת הפטנט מתוארת יצירת הטבליות הנתבעות שעיקריה: יצירת אבקה בבלנדר של תערובת החומרים BuHCl ו-HPMC, יצירת תמיסת גרנולציה (ציסטאין או גליצין הידרוכלוריד במים) אשר מתיזים אותה על אבקת התערובת ומייבשים. מוסיפים לובריקנט (כגון מגנזיום סטראאט) ומייבשים. ניתן להכניס תוספים נוספים (כגון: עמילן, לקטוז) ועושים קומפרסיה לטבליה. ניתן, אך לא חייבים לצפות את הטבליה בשכבת פילים (film coating) המתמוססת ישירות בקיבה ואשר אינה אמורה להשפיע על קצב השתחררות החומר הפעיל מהטבליה.

בקשת הפטנט מכילה גם נתונים נסיוניים גרפים של השתחררות החומר הפעיל לאחר זמן (עד 24 שעות) במנות של 50 מ"ג, 100 מ"ג, ו-150 מ"ג וזאת על פי בדיקת ריכוז בפלאסמה.

אין ספק, עיון בבקשה כולה מגלה כי נעשתה על ידי המבקשת עבודת פיתוח מקיפה בתחום, שדרשה השקעת זמן ניכר ומחשבה ושהביאה <u>ליישום</u> הרעיון.

6. <u>האם איש המקצוע היה בוחר בעניינו ב-HPMC לשחרור מבוקר</u>

71. יכול מאן דהוא לטעון כדלקמן:

א. העובדה שאנו נמצאים ב"תחום מורכב", <u>כשלעצמה</u> אינה בהכרח מביאה למסקנה שיש "התקדמות אמצאתית" באמצאה.

ב. העובדה שהושקעו מאמצים, משאבים וזמן רב לפיתוח האמצאה, <u>כשלעצמה</u> אינה בהכרח מביאה למסקנה שיש "התקדמות אמצאתית" באמצאה.

ג. העובדה שיושם רעיון שיש בו חידוש גם הוא <u>כשלעצמו</u> אינו מספיק (המחוקק דורש התקדמות אמצאתית).

אמת הדבר, עצם היות האמצאה בתחום מסובך מסויים אינה מעניקה לה מאליה התקדמות אמצאתית. יתר על כן, על עבודה ומאמץ רב, התגמול הוא קודם כל כספי ואין הדבר מעיד בהכרח על פיתוח בעל התקדמות אמצאתית.
התשובה בענייננו הספציפי, בבחינת המקרה לגופו, היא כי שילוב שלושת הרכיבים דלעיל בתוספת "משהו נוסף", ובענייננו, ספק, אפילו קל שבקלים בבחירת "כלי" השחרור המבוקר מהווה התקדמות אמצאתית.

72. המבקשת טענה כי ניתן להכין טבליות בשחרור מבוקר בדרכים רבות וכי איש המקצוע הממוצע לא היה חושב כי ראוי להשתמש דווקא ב-HPMC להכנת טבלייה של BuHCl לשחרור מבוקר.

73. אציין כי איש המקצוע הממוצע בענייננו הוא לא הכימאי הממוצע או הרוקח הממוצע, אלא הוא איש פיתוח התרופות הממוצע (בעניין זה ראה החלטת כב' הפוסק בקניין רוחני, נח שלו שלומוביץ מיום 17 באוקטובר 2004, התנגדות לבקשת פטנט 109059 **F.Hoffmann-La Roche AG** נ' **AGIS Industries (1983) LTD** והחלטת הרשם מיום 29 במרץ 2005, בעניין התנגדות לרישום פטנט מספר 97008 **אוניפארם בע"מ** נ' **Beechem group p.l.c.**). בפני אותו איש מקצוע ממוצע "מונחות וסדורות על השולחן" טרם תחילת העבודה מגוון דרכים לצעוד בהם בהכנת תכשיר נוסף חדש של שחרור מושהה, דרכים שפורטו בסקירה לעיל עליו לבחור באחת מהדרכים ואחת מהדרכים שלפניו, ביניהן, שימוש במטריצת HPMC.

74. האם איש במקצוע פיתוח התרופות היה בוחר דווקא ב-HPMC כמטריצה בתכשיר. הנני מקבל טענת המבקשת כי מבנה מטריצת ה-HPMC שבו קשרים אתריים עלול להיפגע (שבירת הקשרים האתריים) בתנאי מים, חום ו-pH חומצי, וכי לאיש המקצוע הממוצע עלולים להיות בתקופה של טרם תחילת הפיתוח ספקות באשר להצלחת הקומבינציה HPMC ו-BuHCl. בעניין זה נאמר בקטלוג Dow בפרק העוסק ביציבות (stability) בעמ' 19 כדלקמן:

> ***"We have encountered one possible concern regarding stability of hydrophilic matrix tablets. The cellulose ethers used to control drug release are relatively stable over a wide range of pH conditions. However, we have had one experience where a customer working with very strong acid (dihydrichloride salt form) could actually reduce the polymer viscosity by breaking the ether linkages during***

storage. When combined in the matrix system, using aqueous granulation, the heat, water and acid together combined to degrade the METHOCEL product, breaking the ether linkage, and reducing the viscosity. Confirmation of this phenomenon has been proven experimentally. Thus, these tablets made with a wet granulation process resulted in faster dissolution. The reduction of water content, acid content or heat history would improve the results when practical."

[ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

דהיינו על פי קטלוג Dow הפולימרים הללו הם יחסית יציבים בשחרור מושהה אבל אנו מוזהרים כי בעבודה בחומצה היה כבר מקרה של שבירת קשרים אתריים, דגרדציה של הפולימר והורדת צמיגות הפולימר.

זהו בהחלט סוג של התראה למשתמש האומרת – יש להיזהר בשימוש בפולימר זה בתנאים חומציים.

בהמשך, עמ' 19, של הקטלוג דלעיל נאמר:

"However most matrix tablets, even with hydrochloride or acid salt drugs should not cause any problems."

[ההדגשה במקור, מ.נ.]

אמנם לפנינו יש קביעה כי במרבית המקרים הסכנה לא קיימת. יחד עם זאת, בתעשיית התרופות שבה הוצאות הפיתוח יקרות, באופן טבעי היו מתרחקים מניסיון עם פולימר זה כיוון שבפיתוח תרופה (הנכנסת בסופו של דבר למערכת הדם) יש ללכת על וודאות ודיוק ולא על סטטיסטיקה הסתברותית.

75. כל כימאי מן השורה יודע, כידע שהוא בבחינת "אלף בית", כי קיים חשש של שבירת קשרים אתריים בסביבה חומצית חזקה בתנאי חימום ותנאי סביבה מימית. כאשר איש פיתוח התרופה בשחרור מבוקר יודע מראש שיש לו מיגוון רעיונות וכיוונים אחרים שפורסמו (כפי שראינו בסקירה בנושא) וניתן לנסות אותם בפיתוח ויישום שחרור מבוקר של הבופרופיון, באופן טבעי הוא יעדיף לא להכניס עצמו מראש ל"מיטה חולה", בבחירת כניסה לדרך שיש בה "שלט אזהרה", אפילו אם הסכנה רק למיעוט המקרים.

בהליך שלפנינו, הסביבה היא חומצית למדי (pH 3-4) מימית וההכנה דורשת חימום.

בעניין זה מקובלים על דברי ד"ר סוטון בסעיף 3.10 בעמ' 5 לתצהירו:

> ***"However, the preferred process utilized to granulate the buproprion hydrochloride sustained-release tablets is an aqueous process which uses large quantities of water, and high temperatures to dry the resulting granules. <u>Thus, with a buproprion HC1 salt producing an acid environment, in the presence of large amounts of water and heat, there was considerable doubt that a practitioner skilled in the art would have elected to develop a stable dosage from using HPMC</u>."***
>
> [ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

76. מר תומר המצהיר מטעם המתנגדת הסכים שכל המרכיבים שהמבקשת טוענת לאי היציבות שלהם ב-HPMC קיימים במערכת. לעניין זה ראה דבריו של מר תומר בפרוטוקול הדיון (עמ' 110, שורה 17 ואילך, עמ' 115 ש' 23-14).

המתנגדת הביאה ראיות לטבליה המכילה חומצה אסקורבית (Ascorbic Acid) שהוכנה עם HPMC. המתנגדת הביאה זאת כראייה שאין חשש לנסות שיחרור מושהה בתנאים חומציים עם המטריצה HPMC.

בנדון זה, הנני מקבל את עמדת המבקשת ומאבחן את השילוב חומצה אסקורבית עם HPMC מהטבליה נשוא ההמצאה. המושג הידוע בכימיה הקרוי "חוזק יוני" (Ionic Strength) עניינו בכך שבכל מקום בו דנים בתמיסה חומצית, תמיסה עם יונים, יש לדון גם במה שקרוי חוזק יוני, שכן חוזק יוני משפיע על האקטיביות של היונים. בתמיסה, החוזק היוני הוא בבחינת מידה (שיש לה הגדרה בנוסחה מתמטית) המייצגת את מידת האינטרקציות של היונים של המולקולה המדוברת עם מולקולות המים שמסביבה ועם יונים אחרים בתמיסה.

בענייננו "העוצמה היונית" של תמיסת BuHcl בתכשיר של המבקשת רבה פי כמה מזו של חומצה אסקורבית ובחוזק יוני זה יש חשש לפגיעה במטריצה (ב-HPMC). ד"ר סוטון אישר בחקירתו הנגדית (עמ' 44, ש' 21) כדלקמן:

> ***"Buproprian hydrochloride is also highly ionic and ionic strength is described in some of these papers as something which will cause the HPMC to precipitate."***

גם מר תומר הסכים בחקירתו שיש להתייחס לחוזק היוני. מר תומר התייחס בתצהירו ובחקירתו לדרגת החומציות ל-pH בלבד והתעלם מההבדלים הגדולים בחוזק היוני בין ה-BuHCl והחומצה האסקורבית.

אין לאמר, "אכן היתה בזמנו אזהרה, אך היא לא היתה לרוב המקרים ולפיכך העניין מובן מאליו , ועובדה היא שאכן הפיתוח הצליח". יש לראות את המצב כפי שהיה בעיני איש הפיתוח בתקופה ההיא, בתקופת הפיתוח לפני הגשת הבקשה לפטנט. לכאורה אז יכול היה איש פיתוח מן השורה ללכת בדרכים אחרות בטוחות הרבה יותר (ללא HPMC) לשחרור מבוקר. לבחור מראש בדרך שיש בה מראש "הערת אזהרה", אפילו מסוייגת, אינו הדבר הטבעי והמובן מאליו לעשותו. בעניין זה קבע כב' השופט ברנזון ע"א 75/55 **דונג אור נ' Sievert**, פד י(2), עמוד 1994 :

> ***"קל להיות חכם לאחר מעשה ולאמר 'אין בזה כל רבותא. כל איש בקיא במקצוע יכול היה לעשות זאת ללא קושי'. אך אין להביט על העניין כפי שהוא נראה בדיעבד אחרי המצאתה של המשיבה, אלא כפי שהיה נראה לפני שנודעה האמצאה."***

77. לעניין זה של בחירה מתוך כמה אפשרויות נדרש המלומד TERREL בספרו אשר הוזכר לעיל, ובעמ' 136 נאמר כי בחירה מכמה אלטרנטיבות בקשר להתקדמות המצאתית באותו פטנט צריכה לקיים כמה תנאים על מנת שהפטנט יקובל. בין התנאים הללו התנאי החשוב ביותר הוא כי הבחירה באלטרנטיבה צריכה להיות על מנת לזכות ביתרון מסויים או על מנת להמנע מחסרון מסויים באותו הפטנט :

> ***"A selection from possible alternatives for the solution of a problem may afford subject matter for a patent, but a mere selection among possible alternatives is not subject-matter. A selection to be patentable must be a selection in order to secure some disadvantage. It must be an adaptation of means to ends impossible without exercise of the inventive faculty. It follows that in describing and ascertaining the nature of an invention consisting in the selection between possible alternatives, the advantages to be gained, or the disadvantaged to be avoided out to be reffered to. The general principles governing the validity of such patents were discussed in I.G. Farbenindustie A.G.'s patents by Maugham J., who pointed out that the following conditions must be fulfilled: (1) The selection must be based***

> ***on securing some advantages (or avoiding some disadvantages) by the use of the selected members; (2) all the selected members must possess the required advantage; but a few exceptions here and there would not be sufficient to make the patent invalid; (3) the selection must be for a 'quality of a special character' "which is peculiar to the selection group, and this quality must not be one which would be obvious to an expert. Selection patents are usually concerned with chemical processes, but the question of obviousness is not essentially different from which arises in other kinds of inventions. As Maugham J. pointed out: "If the selected compounds, being novel, possess a special property of an unexpected character… I cannot see the inventive step essentially differs from the step in producing a newresult by a new combination of well-known parts or indeed from using a common and well known factors (cranks, rods, toothed wheels and so forth) employed in mechanics in the construction of a new machine."***

היתרון שבסופו של דבר זכתה בה המבקשת בבחירת אלטרנטיבה זו דווקא היא קבלת טבליה לשחרור מבוקר של בופרופיון שדרך הכנתה קלה ופשוטה יותר (בסביבה מימית בלבד) ממה שהיה ידוע עד אז (הפטנט האמריקאי). אמנם דרך ההכנה של התכשיר לא נתבעה בבקשה וזכותה של המבקשת לא לתבוע זאת, אך בהחלט הנני רשאי לקחת מרכיב זה של דרך הכנת התכשיר בחשבון (שצויין במפורש בעמ' 1, שורות 17-19 בבקשת הפטנט).

<u>קבילות הראיות מטעם המתנגדת</u>

78. המתנגדת ניצלה זכותה ובחרה לא להגיש ראיות בהתאם להוראות תקנה 58(ג) לתקנות הפטנטים. טענה המבקשת כי מרגע שהמתנגד בחר לא להגיש ראיותיו פירושו שהוא ויתר כללית על הגשת ראיותיו.

79. תקנה 62 לתקנות הפטנטים קובעת כדלקמן:

"62.<u>המתנגד רשאי</u>, תוך שלושה חדשים מיום שהוגשו הראיות מטעם המבקש כאמור בתקנה

59(ב) או תקנה 61, להגיש לרשם ראיות בתשובה, המתייחסות לעובדות שהוכחשו במפורש על ידי המבקש בראיותיו או שהתעוררו לראשונה באותן ראיות."
[ההדגשה אינה במקור, מ.נ.]

80. על פי תקנה 62 לתקנות הפטנטים עומדת למתנגד הזכות לתת ראיות בתשובה לראיות המבקשת. אין בכך סדר הפיכת הראיות שכן המתנגד ברגע שבחר לא להגיש ראיות בשלב הראשון מצמצם עצמו רק לראיות שהם בתשובה לראיות המבקשת. אין בכך לשנות סדרי הדין, ונטל השכנוע ונטל ההוכחה בכללותו נותר על כתפי המבקשת לאורך כל הליך ההתנגדות. בהתאם לזאת, אינני מקבל טענה זו של המבקשת שהמתנגדת ויתרה כלל על ראיותיה.

דיוק בהבאת הנתונים

81. על הצדדים המופיעים לפני הרשם להקפיד להביא נתונים מדעיים מדוייקים. למגינת ליבי, המבקשת לא דייקה בהבאת נתוניה לפני ו"עיגלה" את דרגת החומציות האמיתית pH 3.85 שהתגלתה ע"י המתנגדת ל-pH 3, בשעה שהיה ראוי שתעגל זאת ל-PH 4, או לחלופין לציין את החומציות המדוייקת.

המומחה מטעם המבקשת ד"ר סוטון הודה בכך בחקירתו הנגדית בעמ' 34 לפרוטוקול:

> ***"Q: What is the range of the PH of 20% Buproprian? You said in your affidavit you find it to be 3. Is it always 3?***
> ***A: No it is, I think you responded that it is 3.85, that is approximately the correct number.***
> ***Q: So 3.85 is similar to 4 and not 3. It is more close to 4?***
> ***A: Yes."***

אציין כי החלטתי לגופו של עניין לא הייתה משתנה בין אם דרגות החומציות היו pH 3, pH 3.85, או pH 4, אך אני רואה בחומרה ומביע בזאת את מורת רוחי על הצגת נתון חשוב בצורה לא מדוייקת מצד המבקשת.

82. מדובר בפנינו על "אי דיוק" בנתון. אך, אם היה מדובר בענייננו על שינוי נתונים דרסטי או שינוי נתונים שהיו עם גילויים יכולים לשנות ההחלטה מקצה לקצה, לא הייתי מהסס לבטל את הבקשה על אתר ולהטיל בנדון הוצאות לדוגמא.

סוף דבר

83. לאור כל האמור לעיל, הנני דוחה את ההתנגדות ומורה על רישום הפטנט מס׳ 106693 בפנקס הפטנטים, זאת כיוון שהבקשה עומדת באמות המידה המעניקות כשירות לרישום פטנט.

84. המתנגדת תישא בהוצאות המבקש כולל שכ״ט עו״ד בהליך ההתנגדות בסכום של 5,000 שקל בצירוף מע״מ, בתוספת הפרשי הצמדה וריבית כחוק מהיום ועד יום התשלום בפועל.

ד״ר מאיר נועם,

רשם הפטנטים, המדגמים
וסימני המסחר

ניתן בירושלים ביום כד׳ בתמוז התשס״ה
31 ביולי 2005

F:\lishka\מאיר\החלטות\2005\פטנט מס׳ 106693.doc