



KFIR Klagenemnda for
industrielle rettigheter

AVGJØRELSE
26. august 2015
Sak PAT 13/020

Klager: **Schering Corporation et al.**

Representert ved: Tandbergs patentkontor AS

Klagenemnda for industrielle rettigheter sammensatt av følgende utvalg:

Lill Anita Grimstad, Jan Skramstad og Pål Rongved

har kommet frem til følgende:

Avgjørelse

1 Kort fremstilling av saken:

- 2 Saken gjelder klage over Patentstyrets avgjørelse av 1. august 2012 hvor patentsøknad nummer 20051647 ble avslått.
- 3 Søknaden omhandler visse pyrazolo[1,5-a]pyrimidiner med biologisk aktivitet som proteinkinase-inhibitorer, mer spesielt inhibitorer av syklinavhengige kinaser (CDK), og derigjennom med nyttig virkning som legemidler. Videre omhandler søknaden anvendelse av forbindelsene til fremstilling av medikamenter samt farmasøytisk preparat omfattende forbindelsene.
- 4 Søknaden er en videreført PCT-søknad inngitt til Patentstyret 2005.04.04 med prioritet fra 2002.09.04.
- 5 Ved søknadens avgjørelse i Patentstyret gjaldt patentkrav inngitt den 15. oktober 2011. Dette kravsettet opplyses å være det kravsettet som har ført til innvilget patent i EPO med nr. EP1537116B1, med et tillegg som består i en nærmere definisjon av alle «alkyl, alkenyl» etc. grupper.
- 6 Kravene inngitt 15. oktober 2011 er under klagesaksbehandlingen fremmet som de prinsipale krav. Krav 1, 25-29 og 30-41 er selvstendig, mens de øvrige er uselvstendige. Kravene er omfattende og vedlagt avgjørelsen som vedlegg 1.
- 7 For Klagenemnda er det også fremmet subsidiære kravsett 1-4. Disse er vedlagt avgjørelsen som vedlegg 2-5.
- 8 Under søknadsbehandlingen ble følgende publikasjoner anført av Patentstyrets Første avdeling:

D1: US 6,107,305 A
D2: WO 02/50079 A
- 9 Patentstyret skriver i sin avgjørelse at de bare delvis har foretatt en nyhetsgransking. Klagenemnda har under klagebehandlingen stanset saken og bedt Patentstyret foreta en fullstendig nyhetsgransking. Patentstyret har foretatt en nyhetsgransking av de subsidiære kravsett, men ikke funnet ytterligere relevante mothold.
- 10 Klagenemnda anser at de subsidiære kravsett ligger innenfor endringsadgangen i patentloven § 13.

11 Grunnene for Patentstyrets vedtak er oppsummert som følger:

- Patentstyret viser til at de bare har gransket krav 1 til de deler av kravet som anses å ha støtte i beskrivelsen, nemlig forbindelser som er undersøkt med henblikk på deres biologiske aktivitet, jf. tabell 87 på side 353, og de strukturmessige nærliggende analoge av disse.

- Patentstyret finner at pyrazolo[1,5-a]pyrimidiner i henhold til foreliggende oppfinnelse ifølge det selvstendige krav 1, det farmasøytiske preparat omfattende forbindelsene (krav 41) og terapeutiske anvendelser der forbindelsene forekommer (krav 30, 33, 35 og 36) oppviser nyhet i samsvar med patentloven § 2, 1. ledd.
- D1 angår visse pyrazolo[4,4-b]pyridinderivater som CDK (syklinavhengig kinase) og D2 angår visse pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triaziner, også med CDK inhiberende aktivitet. Ingen av disse publikasjonene beskriver pyrazolo[1,5-a] pyrimidiner i henhold til foreliggende oppfinnelse.
- Det objektive tekniske problem som søkes løst ved oppfinnelsen kan i lys av den nærmest nærliggende teknikken stilling, her definert som D1 eller D2, defineres som hvordan tilveiebringe ytterligere kondenserte, bisykliske pyrazoloazinderivater med CDK inhiberende aktivitet.
- Både D1 og D2 angår begge strukturmessig nærliggende forbindelser med den samme kvalitative terapeutiske effekt som CDK inhibitorer.
- Oppfinnelsen skiller seg strukturmessig fra forbindelsene ifølge D1 og D2 hovedsakelig ved pyrazolopyrimidinkjernen i hovedstrukturformelen, jf. krav 1. D1 og D2 innehar henholdsvis en pyrazolopyridinkjerne og en pyrazolo-triazin-kjerne i molekylet. Med utgangspunkt i D2 må man for å komme frem til oppfinnelsens forbindelser, erstatte ett av nitrogenatomene (-N=) i triazinringen med en metingruppe (-CH=). De øvrige substituentene på pyrazolopyrimidinkjernen i foreliggende forbindelser anses å kunne utledes fra D2.
- Det å erstatte et ringnitrogenatom i en aromatisk, heterosyklisk gruppe med en metingruppe anses som en mindre kjemisk endring som normalt ikke endrer verken fysikalsk-kjemiske eller biologiske egenskaper. Likheten mellom benzen og pyridin, pyridin og pyrimidin samt triazin og liknende aromatiske forbindelser er ofte beskrevet i den kjemiske litteraturen. Dette anses velkjent for fagmannen innen organisk kjemi som vil kjenne læren om bioisosteri.
- Det vises ytterligere til et eksempel på forbindelser med en kondensert, bisyklisk, azaheterosykel i kjernen. I D1 er to av nitrogenatomene i pyrazolotriazinkjernen ifølge D2, eventuelt ett av nitrogenatomene i foreliggende forbindelser, erstattet med metingrupper, for derved å danne en pyrazolopyridinkjerne. Dette viser at antall nitrogenatomer i den aromatiske kjernen er uten betydning med hensyn til den kvalitative biologiske aktiviteten som CDK inhibitor. Fagmannen vil forvente at ved å erstatte et av nitrogenatomene i triazinringen ifølge D2 med en metingruppe, for derved å komme frem til foreliggende forbindelser, vil den biologiske aktiviteten opprettholdes. Det er ikke vist ved biologiske sammenligningsforsøk at søknadens forbindelser oppviser uventede og fordelaktige egenskaper sammenlignet med forbindelsene ifølge D2.
- Patentstyret påpeker videre at krav 1 mangler tilstrekkelig støtte i beskrivelsen i form av biologiske forsøksresultater som sannsynliggjør at

forbindelsene oppviser en terapeutisk effekt. Kun et lite antall forbindelser er undersøkt med henblikk på biologisk aktivitet. Dette utvalget anses ikke som representativt for den brede beskyttelsen som søkes.

12 Klager har for Klagenemnda i korte trekk gjort gjeldende:

- Klager fastholder de prinsipale kravene og viser til følgende:
- Klager anfører at oppfinnelsen har oppfinneshøyde i lys av de aktuelle mothold D1-D2, og ber om at avgjørelsen fra Patentstyret oppheves og at patent meddeles for det prinsipale eller et av de subsidiære kravsett.
- Tilsvarende søknad ved European Patent Office førte til Europeisk patent EP 1537116B1 den 7. mai 2010. Kravsettet som innkom til Patentstyret den 25. mai 2012 er ytterligere begrenset i forhold til det kravsettet som er godkjent i EPO.
- Klager er sterkt uenig i at det er innlysende for en fagperson å utlede foreliggende oppfinnelse fra D2.
- Klager viser til at D2 benytter molekyler med en annen kjernestruktur, pyrazolo-triazin, og hverken instruerer eller antyder muligheten av å bytte en pyrazolo-triazinkjerne med en pyrazolo-pyrimidinkjerne for på den måten tilveiebringe ytterligere forbindelser med CDK-inhiberende effekt. Klager mener foreliggende patentsøknad har oppfinneshøyde over D2.
- Klager fastholder de subsidiære kravsett 1-4 og viser ti følgende:
- Substituentene som er omtalt i de subsidiære patentkravene er også forskjellig fra substituentene i D2. Klager mener derfor at det ikke vil være innlysende for en fagperson at søknadsobjektet i de foreliggende krav – spesielt i de subsidiære kravsettene vil ha biologisk aktivitet uten en høy grad av utprøving.
- I og med at D2 ikke opplyser om forskjell i biologisk aktivitet mellom de få forbindelsene som er testet er det vanskelig å teoretisere over hvilke substituenters som vil ha en positiv effekt på inhibisjonen av syklinavhengige kinaser.
- Tabell over flere biologiske data er fremlagt.

13 Klagenemnda skal uttale:

14 Innledende bemerkninger:

15 Klagenemnda har gitt klager anledning til å utdype forhold som utvalget har stilt spørsmål ved gjennom skriftlig brevveksling.

16 I brev av 6. mai 2014 etterspør utvalget konkrete henvisninger til beskrivelsen for støtte for kravomfanget av de prinsipale patentkrav. Videre bes klager om å angi hvilke forbindelser det er/ikke er fremskaffet biologiske data for når det

gjelder de subsidiære kravsett 1 og 2.

17 Klager inngir sin besvarelse 20. mai 2014.

18 Klagenemnda sender et nytt brev den 26. november 2014 og orienterer om at saken er sendt tilbake til Patentstyret for fullstendig gransking ettersom søknaden bare delvis var gransket med hensyn til nyhet.

19 Patentstyret har den 28. januar 2015 foretatt en gransking av de subsidiære kravsett og det er ikke funnet ytterligere relevante mothold for patentsøknad 20051647.

20 I brev av 4. mai 2015 gjør utvalget sin foreløpige konklusjon hva gjelder det prinsipale kravsettet og de subsidiære kravsett 1 og 2. Når det gjelder de subsidiære kravsett 3 og 4 så etterlyser utvalget dokumentasjon på at forbindelsen som har den beste CDK2 ICC50 verdien (forbindelse fra eksempel 351 side 233 i beskrivelsen) viser uventede og fordelaktige egenskaper sammenlignet med kjente forbindelser.

21 Klager inngir sin besvarelse 22. mai 2015 og viser til at det er vanskelig å fremskaffe biologiske resultater i en 10 år gammel søknad, da mange av ansatte har sluttet i bedriften. Å fremskaffe sammenligningsdata for forbindelsen fra eksempel 351 er også et problem innen svarfristen. Klager innsender dokumentasjon for aktivitet for ytterligere 5 forbindelser som ble innsendt til USPTO ved behandling av de amerikanske patentene i patentfamilien som dekker disse forbindelsene (US 7,161,003). Søker viser videre til en senere innlevert patentsøknad NO 20064046. Klager opplyser at de begrenser seg til de subsidiære kravsett 3 eller 4 hvis den ettersendte dokumentasjonen ikke holder mål for subsidiære kravsett 1 eller 2.

22 Klagenemnda har vurdert om muntlig høring bør finne sted, men ikke funnet å etterkomme dette. Klager skriver følgende: *«Søker ønsker primært å gå for det bredeste av de innsendte kravsettene, men med mulighet for å endre dette, ev. ved muntlig høring.* Klagenemnda viser til at avgjørelsen vil omfatte både de prinsipale og subsidiære kravsettene basert på de skriftlige dokumenter i saken, og det er ikke opplyst at nye dokumenter/bevis vil fremmes i en muntlig høring.

23 Klagenemndas realitetsvurdering av saken:

24 Klagenemnda skal vurdere og ta stilling til om den omsøkte oppfinnelse slik kravene i patentet lyder, har tilstrekkelig nyhet og oppfinnelseshøyde.

25 Ved vurderingen av både nyhet og oppfinnelseshøyde skal en tenkt gjennomsnittlig fagperson brukes som målestokk. Fagpersonen er fullt ut kjent med teknikkens stand på området på søknadstidspunktet og har evne til å utnytte alt kjent materiale på en fagmessig måte. Herunder kan fagpersonen foreta nærliggende nye konstruksjoner, men er ikke i besittelse av innovative evner. Fagpersonen evner å prøve ut på en god fagmessig måte alle kombinasjonsmuligheter som både var nærliggende og ga en rimelig forventning om å lykkes.

- 26 Den relevante fagpersonen anses i foreliggende tilfelle å være et tverrfaglig team med adekvat utdanningsnivå som behersker både legemiddelkjemi, biologi og medisin.
- 27 Etter patentloven § 2 første ledd kan patent bare meddeles for oppfinnelser som er nye i forhold til hva som var kjent før patentsøknadens prioritetsdag. Vurderingen foretas ut fra patentkravene, som har som oppgave å skille oppfinnelsen fra kjent teknikk.
- 28 Klagenemnda finner at nyhetskravet er oppfylt for det prinsipale og de subsidiære kravsettene.
- 29 Det finnes en betydelig mengde prior art på 90-tallet som knytter seg til forbindelsene olomoucine og roscovitine (f.eks. Havlicek et al, J. Med. Chem 1997, Meijer et al, WO 9720842, 1997) i tillegg til mothold D1 og D2 som er fremmet under søknadsbehandlingen.
- 30 Klagenemnda er i likhet med Patentstyret kommet til at hverken D1 eller D2 beskriver pyrazolo[1,5-a]pyrimidiner i henhold til foreliggende oppfinnelse. D1 inneholder visse pyrazolo[3,4-b]pyridin-derivater som CDK inhibitorer. D2 angår visse pyrazolo[1,5-a]-1,3,5-triaziner, også med CDK inhiberende aktivitet.
- 31 Patentloven § 2 første ledd krever videre at oppfinnelsen «skiller seg vesentlig fra» det som var kjent før patentsøknadens prioritetsdag; det må foreligge oppfinnelseshøyde. Dette innebærer at oppfinnelsen ikke må ha vært nærliggende for en gjennomsnittlig fagperson som var kjent med teknikkens stand, jf. NU 1963:6 s- 127. Ved vurderingen av om kravet til oppfinnelseshøyde er oppfylt, skal teknikkens stand i sin helhet tas i betraktning, og flere mothold kan kombineres. Vurderingen av oppfinnelseshøyde skal foretas ut fra patentkravene.
- 32 En oppfinnelse anses i henhold til fast praksis for å ha vært nærliggende dersom det må legges til grunn at en fagperson som var kjent med teknikkens stand forut for søknadsdagen, ville ha forsøkt å løse problemet på den i patentkravene angitte måte med en rimelig forventning om å lykkes.
- 33 I den europeiske patentkonvensjonen (EPC) er dette i artikkel 56 første punktum formulert slik: En oppfinnelse anses å ha oppfinnelseshøyde når den for en fagmann ikke fremstår som nærliggende i forhold til teknikkens stand.
- 34 Teknikkens stilling på dette området fremgår av de mothold som er fremlagt i saken.
- 35 Det objektive tekniske problem som oppfinnelsen løser i forhold til D1/D2 er hvordan tilveiebringe ytterligere kondenserte, bisykliske pyrazolo-derivater med CDK inhiberende aktivitet.
- 36 Klagenemnda viser til at det ikke er vesentlige strukturelle forskjeller mellom patentkravene og motholdet D2 som er nærmeste kjente mothold. Når den

heteroaromatiske kjernen i klagers forbindelser sammenliknes med den tilsvarende kjernen i D2, er den eneste forskjellen at søker har tatt bort et N-atom i den kjernen han anvender. Fagmannen er på dette området vel kjent med at man kan bytte ut atomer eller atomgrupper med andre atomer eller atomgrupper i sykliske forbindelser og dermed få isostere forbindelser. Isostere forbindelser har oftest liknende biologiske egenskaper, kalt bioisostere forbindelser. Klagenemnda anser det nærliggende for fagmannen å foreta denne type substitusjon og dermed få forbindelser med lignende egenskaper, dvs. inhibitorer av CDK (syklinavhengig kinase).

- 37 Biologisk sett er det de kjemiske egenskapene til sidegruppene som er bundet til kjernen (substituentene) som vil dominere de biologiske egenskapene. Grunnen til dette er at legemidler virker ved at de legger seg inn i de aktive seter i det såkalte «target», den biologiske strukturen som er sentral i utviklingen av en sykdom. Den heteroaromatiske kjernen vil i denne situasjonen innvirke minimalt på legemidlenes egenskaper fordi de vil være sterisk skjermet av substituentene i molekylet. Det er disse substituentene som binder seg til omgivelsene i det biologiske «target», til f.eks. aminosyrer, og påvirker sykdommen. Dette prinsippet er velkjent for fagpersonen.
- 38 Dette fremkommer også i klagers biologiske data i beskrivelsen. I tabell 87, side 354-355, kan man sammenlikne IC₅₀-verdier for eksemplene 3 - 8, UC₅₀-verdiene varierer med en faktor på ca. 30 bare ved å gjøre små endringer på substituentene.
- 39 Klagers sentrale eksempel 351, har praktisk talt de samme substituentene som eksemplene 17 og 33 i motholdet D2. Det anses derfor nærliggende å velge den nevnte kjernen i sine forbindelser. Vilkåret om oppfinnelseshøyde er dermed ikke oppfylt.
- 40 Klagenemnda viser til at det kunne stilt seg annerledes dersom klager hadde demonstrert at de forbindelser som han har fremstilt, oppviste uventede eller mer verdifulle egenskaper som CDK-inhibitorer enn det som var kjent fra før.
- 41 Klager har ikke på noe tidspunkt fremlagt biologiske data som viser at klagers molekyler har lavere IC₅₀-verdier sammenliknet med teknikkens stand, eller andre biologiske fordeler.
- 42 De øvrige kravene kan heller ikke ses å inneholde elementer som tilfører søknadsgjenstanden patenterbare trekk.
- 43 Mot denne bakgrunn har Klagenemnda kommet til at patentlovens krav til oppfinnelseshøyde ikke er oppfylt.

På dette grunnlag stemmer vi for følgende

Slutning

1. Klagen forkastes.
2. Patentsøknad nr. 20051647 avslås.

Lill Anita Grimstad
(sign.)

Jan Skramstad
(sign.)

Pål Rognved
(sign.)

Vedlegg 1	Prinsipale patentkrav
Vedlegg 2	Subsidiært kravsett nr 1
Vedlegg 3	Subsidiært kravsett nr 2
Vedlegg 4	Subsidiært kravsett nr 3
Vedlegg 5	Subsidiært kravsett nr 4