



Banská Bystrica 25.5.2015
PP 1109-2001/P 287795/I-33-2015

ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu navrhovateľa KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko, zastúpeného v konaní patentovou zástupkyňou Ing. Editou Litvákovou, LITVÁKOVÁ A SPOL., Patentová, známková a znalecká kancelária, Pluhová 78, 831 03 Bratislava (ďalej „navrhovateľ“) na zrušenie patentu č. 287795 s názvom „Kombinácia vzájomne nereagujúcich liečiv obsahujúca inhibítor HMG-CoA reductázy a inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzymu 3A4“ majiteľov AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Švédsko a SHIONOGI & CO. LTD., Osaka, Japonsko, zastúpených v konaní patentovou zástupkyňou Dagmar Čechvalovou, inventa, Patentová a známková kancelária s.r.o., Palisády 50, 811 06 Bratislava 1 (ďalej „majitelia“), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej „úrad“) podľa § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov takto:

patent č. 287795 sa zrušuje.

Odôvodnenie:

Úradu bol 17.3.2014 doručený návrh na zrušenie patentu č. 287795 s názvom „Kombinácia vzájomne nereagujúcich liečiv obsahujúca inhibítor HMG-CoA reductázy a inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzymu 3A4“ (ďalej „napadnutý patent“). Predmetný návrh bol podaný v zmysle § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej „patentový zákon“) a bol odôvodnený tým, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti v zmysle ustanovení § 5 a § 8 patentového zákona.

Predmetný návrh na zrušenie navrhovateľ opieral o nasledujúce dokumenty:

- A1:** Christians, U. et al.: Metabolism and drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in transplant Patients: Are the Statins Mechanistically similar?“, Pharmacol. Ther., Vol. 80, No. 1, 1998, p. 1-34;
- A2:** Watanabe, M. et al.: „Synthesis and Biological Activity of Methanesulfonamide Pyrimidine- and N-Methanesulfonyl Pyrrole-Substituted 3,5-Dihydroxy-6-heptenoates, a Novel Series of HMG-CoA Reductase Inhibitors“, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 2, 1997, p. 437-444;
- A3:** EP 0521471, A1, zverejnený 7.1.1993;
- A4:** Jacobsen, W. et al.: „Comparison of cytochrome P-450-Dependent Metabolism and drug Interactions of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Lovastatin and Pravastatin in the Liver“, Drug Metabolism and Disposition, Vol. 27, No. 2, 1999, p. 173-179;
- A4a:** Jacobsen, W. et al.: „Comparison of cytochrome P-450-Dependent Metabolism and drug Interactions of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Lovastatin and Pravastatin in the Liver“, Drug Metabolism and Disposition, Vol. 27, No. 2, 1999, p. 173-179 (datovaný abstrakt);
- A5:** Triscari, J. et al.: „Steady state serum concentrations of pravastatin and digoxin when given in combination“, Br J clin Pharmac, 1993, Vol. 36, p. 263-265;

A6: Kivistö. K. T. et al.: „Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin“, Br J Clin Pharmac, 1998, Vol. 46, No. 1, p. 49-53, doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00034.x;
A7: Athyros, G. et al.: „Combined Treatment with Pravastatin and Gemfibrozil in Patients with Refractory Familial Combined Hyperlipidaemia. A Clinical Study“, Drug Invest., 1994, Vol. 7, No. 3, p. 134-142;
A8: Jokubaitis, A.: „Fluvastatin in Combination with other Lipid-Lowering Agents“, Br. J. Clin. Pract., 1996, Suppl. 77A, p. 28-32;
A8a: Jokubaitis, A.: „Fluvastatin in Combination with other Lipid-Lowering Agents“, Br. J. Clin. Pract., 1996, Suppl. 77A, p. 28-32 (datovaný abstrakt);
A9: „Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction. Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro“, Dept. of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, April 1997;
A10: „Guidance for Industry. In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling“, U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, November 1998 (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Navrhovateľ v úvode uviedol, že napadnutý patent č. 287795 bol udelený na základe patentovej prihlášky PP 1109-2001 s uplatnenými právami prednosti zo 6.2.1999 (GB 9902593.4), 8.9.1999 (GB 9921063.5) a 8.9.1999 (GB 9921064.3), vzhľadom na ktoré všetky namietané dokumenty sú stavom techniky.

Navrhovateľ skonštatoval, že napadnutý patent obsahuje štyri skupiny nárokov, ktoré sú vlastne všetky závislé na hlavnom patentovom nároku, pričom prvá skupina (nároky 1 až 10) je zameraná na neinteragujúcu kombináciu liečiv obsahujúcu inhibítor HMG-CoA reductázy, ktorým je kyselina (E)-7-[4-(4-fluorofenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfon-yl)amino]pyrimidín-5-yl]-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énová (v napadnutom patente označovaná aj ako „Agens“; v návrhu na zrušenie označovaná aj ako „rosuvastatín“) alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ a liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450, ako kombinovaný produkt na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii. Na základe definície závislých patentových nárokov navrhovateľ skonštatoval, že inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 je liečivo na zníženie cholesterolu (nárok 3) vybraté zo skupiny bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, gemfibrozil a niacín (nárok 4) alebo liečivo na liečenie kardiovaskulárnych ochorení (nárok 6) vybraté zo skupiny digitoxin, diltiazem, losartan, nifedipine, quinidine, verapamil alebo warfarin (nárok 7) alebo aj liečivo na imunosupresívnu terapiu (nárok 8) vybraté zo skupiny cyklosporín, tacrolimus alebo kortikosteroid (nárok 9), pričom denná dávka rosuvastatínu predstavuje 5, 10, 20, 40 alebo 80 mg (nárok 10).

Druhú skupinu nárokov, ako uviedol navrhovateľ, tvoria patentové nároky 11 až 14 definujúce farmaceutický prípravok, ktorý obsahuje kombináciu liečiv podľa nároku 1, tretiu skupinu tvorí lieková súprava (nároky 15 až 22) rovnako obsahujúca kombináciu liečiv podľa nároku 1 a napokon štvrtú skupinu predstavuje posledný nárok 23, ktorý definuje použitie kombinácie podľa patentového nároku 1 na výrobu lieku na liečenie pacienta, ktorý vyžaduje podanie HMG-CoA reductázového inhibítora a druhého liečiva, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4. Navrhovateľ zdôraznil, že patentový nárok 23 je vo forme tzv. druhého lekárskeho použitia, avšak bez uvedenia konkrétneho ochorenia, ktoré sa má liečiť.

Navrhovateľ ďalej pristúpil k hodnoteniu vynálezcovskej činnosti predmetu riešenia definovaného v napadnutom patente, a to vzhľadom na, podľa navrhovateľa, nesprávne charakterizovaný doterajší stav techniky v opise napadnutého patentu, ako aj vzhľadom na všetky namietané dokumenty.

Čo sa týka nesprávne charakterizovaného doterajšieho stavu techniky navrhovateľ zdôraznil, že prihlasovatelia vytvorili falošné zdanie, že kombinácie opísané v napadnutom patente prekonávajú nejaké nedostatky doterajšieho stavu techniky, sú lepšie ako kombinácie známe zo stavu techniky, a ako také sú vynálezcovské. Uvedeným problémom v stave techniky sú podľa napadnutého patentu nežiaduce účinky statínov (myopatia a rabdomyolýza) vznikajúce pri ich užívaní v kombinácii s induktormi, inhibítormi alebo substrátmi enzýmu P450, čo je pravdepodobne spôsobené tým, že na metabolizme väčšiny statínov sa podieľa ten istý izoenzým 3A4 cytochrómu P450 (str. 2, riadok 53 až str. 3, riadok 11). Navrhovateľ ďalej uviedol, že podľa doterajšieho stavu techniky opísaného v napadnutom patente, pravastatín napriek nižšej účinnosti oproti napr. „superstatínu“ atorvastatínu je voľbou pre liečbu hypercholesterolémie v prípade možnej interakcie s inými liečivami hlavne preto, že rýchlosť jeho metabolizmu je dostatočne nízka, a teda menej náchylná ku klinicky významným interakciám (str. 3, riadky 20 až 26).

K uvedenému navrhovateľ dodal, že majitelia v napadnutom patente neuviedli, že zo stavu techniky bolo známe aj to, že pravastatín a fluvastatín nie sú významne metabolizované izoenzýmom 3A4 cytochrómu P450, a že niektoré kombinácie týchto statínov s inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450, ktorým je napr. cyklosporín, ketokonazol, digoxín, gemfibrozil, bezafibrát, itrakonazol alebo niacín, boli testované a uznané ako účinné a bezpečné, pretože pri kombinovanej liečbe v priebehu klinických skúšok nebola zistená ani myopatia ani rabdomyolýza. V napadnutom patente ďalej majitelia neuviedli ani skutočnosť, podľa navrhovateľa známu v stave techniky, že rosuvastatín je účinnejší ako staršie statíny, pričom je to statín s vysokou pečňovou selektivitou, na základe čoho by odborník očakával nižšie vedľajšie účinky pri klinickom použití, pretože pečň je hlavným miestom biosyntézy cholesterolu, ako aj nižší potenciál liekových interakcií, a preto nahradenie staršieho statínu rosuvastatínom sa javí ako zrejme. Navrhovateľ zhrnul, že rosuvastatín je v stave techniky známy ako účinné činidlo znižujúce cholesterol, ktoré je účinné v liečení hypercholesterolémie a aterosklerózy, a preto jeho použitie na liečenie hypercholesterolémie a kardiovaskulárnych ochorení v kombinácii s inými liečivami účinnými pri liečení hypercholesterolémie a kardiovaskulárnych ochorení je zjavne zrejme.

Navrhovateľ odôvodňoval nedostatok vynálezcovskej činnosti predmetu riešenia napadnutého patentu aj vzhľadom na všetky namietané dokumenty, ktoré podrobne ďalej analyzoval.

Namietaný dokument A1, ako uviedol navrhovateľ, sa zaoberá metabolizmom a liekovými interakciami inhibítorov HMG-CoA reduktázy u pacientov po transplantácii. Z uvedenej štúdie podľa navrhovateľa vyplýva, že v klinických skúškach pravastatín ani fluvastatín (nie sú významným substrátom CYP3A) nezmenili farmakokinetické parametre cyklosporínu (str. 13, ľavý stĺpec, r. 3 až 7) a neboli hlásené žiadne prípady rabdomyolýzy v prípade súbežného podávania pravastatínu alebo fluvastatínu s cyklosporínom alebo inými liečivami, o ktorých je známe, že sú inhibítormi a/alebo substrátmi CYP3A a p-glykoproteínov (str. 9, pravý stĺpec, r. 16 až 19). Navrhovateľ ďalej citoval zo str. 18, pravý stĺpec, r. 1 až 10, že klinická skúška liekovej interakcie itrakonazol/pravastatín u 10 zdravých dobrovoľníkov (Neuvonen et al., 1998) potvrdila závery Jacobsena et al., že metabolizmus závislý od CYP nie je významnou eliminačnou dráhou pravastatínu, a že itrakonazol, dobre známy inhibítor CYP3A (Oikkola et al., 1994; Gascon a Dayer, 1991) a p-glykoproteínov (Gupta et al., 1991; Wachter et al., 1995), nemal žiadny štatisticky významný účinok na $AUC_{0-\infty}$ pravastatínu ($152 \pm 47 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ s itrakonazolom vs. 89 ± 33 bez, priemer \pm SE), i keď v rovnakej skúške spôsobil 19-násobné zvýšenie AUC simvastatínu, pričom v porovnaní s placebom itrakonazol nezmenil ani C_{\min} ani terminálny polčas pravastatínu (Neuvonen et al., 1998).

Navrhovateľ k pravastatínu uviedol, že tento je eliminovaný hlavne ako nezmenené liečivo (hlavný neaktívny metabolit je tvorený buď pri kyslej degradácii v žalúdku alebo vo fáze II metabolizmu a degradácie; str. 24, pravý stĺpec) na rozdiel od 80 % iných statínov, ktoré sú eliminované pečňou alebo obličkami v podobe metabolitov, pričom z in vitro skúšok sa ukázalo, že afinita pravastatínu ku CYP enzýmom je rádovo nižšia oproti iným statínom, pričom existuje dôkaz z in vivo a in vitro skúšok, že metabolizmus závislý od CYP nie je významnou mierou zapojený ani do eliminácie ani do liekových interakcií pravastatínu (str. 23, ľavý stĺpec, r. 15 až 26) a nebola pozorovaná žiadna toxicita pre kostrové svalstvo v kombinácii s imunopresívami (str. 24, pravý stĺpec).

Z časti „Conclusion“ navrhovateľ zhrnul, že z hľadiska mechanizmu možno inhibítory HMG-CoA reduktázy rozdeliť do troch skupín: substráty CYP3A, a to lovastatín, simvastatín, atorvastatín a cerivastatín; substrát CYP2C9, a to pravdepodobne fluvastatín a do tretej skupiny zaradený pravastatín, ktorého eliminácia významnou mierou nezávisí od CYP enzýmov. Na základe dostupných informácií sa fluvastatín a pravastatín javí priaznivo v porovnaní s inými inhibítormi HMG-CoA reduktázy, ktoré sú substrátmi CYP3A, pretože sa zdá, že nie sú spojené so zvýšeným rizikom myopatie, čo umožňuje zvýšenie dávky, pokiaľ je to potrebné. Navrhovateľ upozornil na tabuľku 3 z namietaného dokumentu A1, ktorá podľa navrhovateľa sumarizuje, že pravastatín a fluvastatín nie sú metabolizované CYP3A.

K namietanému dokumentu A1 navrhovateľ na záver uviedol, že nízku perorálnu biologickú dostupnosť pravastatínu možno vysvetliť jeho zlou absorpciou cez sliznicu ako významným metabolizmom v čreve, ktorý s najvyššou pravdepodobnosťou neovplyvňuje farmakokinetiku pravastatínu do takej miery, akú možno očakávať u statínov, ktoré sú substrátmi CYP3A.

Z namietaného dokumentu A2 je podľa navrhovateľa zrejme lepšia inhibičná účinnosť rosuvastatínu na HMG-CoA reduktázu v porovnaní s pravastatínom (zlúčenina označená „1b“) a fluvastatínom (zlúčenina označená „2“), pretože z údajov v tabuľke 1 zo str. 441 vyplýva, že vápenatá soľ rosuvastatínu (zlúčenina označená „3a“) bola účinnejším inhibítorom HMG-CoA reduktázy in vitro ako pravastatín alebo fluvastatín, pričom vápenatá soľ rosuvastatínu s hodnotou IC_{50} rovné 1,12nM bola najúčinnejším inhibítorom biosyntézy cholesterolu v hepatocytoch izolovaných z pečene potkanov, pričom bola približne 100-krát účinnejšia

v porovnaní s pravastatínom, ktorého hodnota IC₅₀ bola rovná 198 nM (str. 439, pravý stĺpec, ods. 2). Zo str. 439 (pravý stĺpec, posledné dva riadky) a str. 440 (ľavý stĺpec, prvý odsek) navrhovateľ vyzdvihol lepšiu účinnosť zlúčeniny „3a“ pri znižovaní hladín cholesterolu v plazme normolipemických bíglov a makaka jávskeho po perorálnom podaní v porovnaní s pravastatínom.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že zlúčenina „3a“ je selektívna voči pečeneovým bunkám na základe textu zo str. 439: „*Posúdenie výsledkov týchto skúšok [inhibície syntézy sterolov in vivo] ukázalo, že 3a (vápenatá soľ rosuvastatínu) pôsobila silnejšie v pečeneovom tkanive ako v periférnych tkanivách, čo bolo očakávané vzhľadom k hodnote lipofility 3a (logP = 1,62). Hodnota lipofility nižšia ako 2 sa ukázala ako dobrá pre pečeneovú selektivitu. Pečeneový selektívny inhibítor HMG-CoA reductázy nasvedčuje účinnému znižovaniu cholesterolu, a navyše, zníženým vedľajším účinkom pri klinickom použití, pretože pečeň je hlavným miestom biosyntézy cholesterolu*“, na základe čoho dospel k záveru, že pečeneovo špecifická tkanivová distribúcia je výhodou inhibítorov HMG-CoA reductázy ako je pravastatín a rosuvastatín, ktorá nasvedčuje zníženým vedľajším účinkom a nižšiemu potenciálu k liekovým interakciám.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že zo stavu techniky je všeobecne známe, že rosuvastatín je účinnejší inhibítor HMG-CoA reductázy v porovnaní s inými statínmi, ako to vyplýva aj z namietaného dokumentu A3, ktorý opisuje rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ ako zlúčeninu majúcu inhibičné účinky na HMG-CoA reductázu, teda je činidlom na zníženie cholesterolu a na liečenie hypercholesterolémie, hyperlipoproteinémie a aterosklerózy, pričom rosuvastatín je podávaný v dávkach od 0,5 do 200 mg za deň, výhodne 1 až 100 mg za deň (str. 4, r. 25 až 28). Navrhovateľ upozornil na tabuľku 4, kde zlúčenina označená „Ia-I“, ktorou je vápenatá soľ rosuvastatínu, vykazuje štyrikrát vyššiu inhibičnú účinnosť voči HMG-CoA reductáze ako sodná soľ lovastatínu (mevinolín).

Navrhovateľ uviedol, že okrem namietaného dokumentu A1 aj ďalšie namietané dokumenty opisujú neinteragujúce kombinácie statínov s liečivami, ktoré sú inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450.

Namietaný dokument A4 opisuje podľa navrhovateľa skúšku, pri ktorej sa testovali kombinácie lovastatínu alebo pravastatínu s cyklosporínom, ketokonazolom alebo troleandomycínom (všetko CYP3A špecifické inhibítory), pričom v závere bolo uvedené, že „*sa nedá očakávať, že liekové interakcie s CYP3A katalyzovaným metabolizmom pravastatínu majú klinicky významný účinok na jeho farmakokinetiku*“.

Z namietaného dokumentu A5, ktorý opisuje klinickú skúšku na posúdenie novej farmakokinetickej interakcie medzi digoxínom a pravastatínom navrhovateľ uviedol, že farmakokinetiky digoxínu a pravastatínu boli po kombinovanom podávaní nezmenené (abstrakt), pretože, ako preukázali autori dokumentu A5, pravastatín neovplyvňuje sérové koncentrácie digoxínu v ustálenom stave, čo ukazuje, že súbežné podávanie týchto dvoch liečiv nebude vyžadovať úpravu dávky žiadneho z liečiv (str. 264, posledný odsek), a preto je nepravdepodobné, že kombinovanou terapiou pravastatínom a digoxínom budú pacienti vystavení riziku (abstrakt).

K namietanému dokumentu A6 navrhovateľ uviedol, že autori po posudzovaní účinku itraconazolu na farmakokinetiky fluvastatínu a lovastatínu dospeli k názoru, že fluvastatín má omnoho nižší potenciál ako lovastatín ku klinicky významným interakciám s itraconazolom a inými inhibítormi CYP 3A4 (abstrakt, posledná veta).

Navrhovateľ ďalej uviedol, že aj autori namietaného dokumentu A7 dospeli k záveru, že kombinovaná liečba gemfibrozilom a pravastatínom je bezpečná a účinná (koniec abstraktu), pretože po podaní pravastatínu a gemfibrozilu pacientom s ťažkou vzdorujúcou familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou nebola u žiadneho z nich zaznamenaná myopatia alebo rabdomyolýza.

V namietanom dokumente A8, ako uviedol navrhovateľ, boli posudzované kombinácie fluvastatínu s bezafibrátom alebo niacínom u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, pričom neboli pozorované žiadne prípady myopatie (časť „Summary, r. 12 až 14) ani významné vzostupy hladín sérovej kreatínkinázy, aspartátaminotransferázy alebo alanínaminotransferázy (časť „Summary, r. 29 a 30), a preto by bolo pre odborníka zrejme použiť rosuvastatín ako inhibítor HMG-CoA reductázy v neinteragujúcej kombinácii s liečivom, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 vzhľadom na dokument A1 (resp. ktorýkoľvek z dokumentov A4 až A8), z ktorého vyplýva, že pravastatín a fluvastatín nie sú významne metabolizované izoenzýmom 3A4 cytochrómu P450 a metabolizmus závislý od CYP nie je významnou mierou zapojený ani do eliminácie ani do liekových interakcií pravastatínu, pričom neboli

zistené významné interakcie pravastatínu alebo fluvastatínu s liečivami, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi CYP3A4 v kombinácii s namietaným dokumentom A2, v ktorom je uvedené, že rosuvastatín, teda pečeňovo selektívny inhibítor HMG-CoA reduktázy, je účinnejší ako pravastatín alebo fluvastatín.

V ďalšej časti navrhovateľ zdôvodňoval názor, že rozsah patentových nárokov nie je dostatočne podložený opisom vzhľadom na to, že podstata napadnutého patentu spočíva v kombinácii dvoch známych zlúčenín, avšak v opisnej časti nie sú uvedené žiadne experimentálne údaje, resp. žiadne výsledky klinických skúšok nárokovanej kombinácií a ich porovnanie s kombináciami známymi zo stavu techniky. Podľa navrhovateľa v opise napadnutého patentu mali byť preukázané neočakávané, resp. výhodné výsledky dosiahnuté použitím nárokovanej kombinácie, a to aspoň pre kombinácie známe zo stavu techniky (napr. rosuvastatín / fenofibrát alebo rosuvastatín / niacín), pričom ďalej mali byť preukázané účinky kombinácie rosuvastatínu s aspoň jedným liečivom z každej nárokovanej skupiny liečiv.

K príkladu 1 v napadnutom patente (str. 6 až 11 napadnutého patentu) navrhovateľ uviedol, že z opisu protokolu na str. 7 a 8 nie je jasné, aký druh imunosupresívnej terapie pacienti prekonávali, ako ani dávka akého liečiva bola podávaná, teda v podstate nie je popísaný žiadny konkrétny príklad kombinovanej terapie podporujúci nárokováný rozsah v patentových nárokoch.

K príkladu 2 v napadnutom patente navrhovateľ uviedol, že tento sa týka len farmakokinetiky rosuvastatínu a fenofibrátu podávaných zdravým jedincom, avšak nebolo opísané žiadne reálne liečenie konkrétneho ochorenia.

Navrhovateľ napokon zhrnul, že patentové nároky 1 až 10 nie sú výsledkom vynálezcovskej činnosti vzhľadom na namietané dokumenty A1 a A2 v kombinácii s namietanými dokumentmi A3 a A4 až A8, pretože neinteragujúce kombinácie statínu, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 s inhibítormi, induktoami alebo substrátmi izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450, teda napr. s liečivom znižujúcim hladinu cholesterolu (bezafibrát, fenofibrát, gemfibrozil, niacín), s kardiovaskulárnym liečivom (digoxín) alebo s imunosupresívom (cyklosporín) boli opísané v dokumentoch A1 a A4 až A8, pričom nahradenie statínu, ako je fluvastatín alebo pravastatín rosuvastatínom, je pre odborníka zrejmy a rutinný krok, rovnako ako aj spôsob podania alebo dávkovanie prvého liečiva, keď dávkovanie zjavne spadá do rozsahu uvedeného v namietanom dokumente A3.

Rovnaké závery podľa navrhovateľa platia aj pre patentové nároky 11 až 14 (farmaceutické prípravky) vzhľadom na to, že prídavok farmaceuticky prijateľných pomocných látok, ako je nosič alebo riedidlo, ku kombináciám podľa nároku 1 patrí k rutinnej činnosti odborníka v danej oblasti techniky aj vzhľadom na to, že neboli preukázané výhodné vlastnosti kombinácií spadajúcich do rozsahu hlavného patentového nároku, a preto ani liekové súpravy definované v patentových nárokoch 15 až 22 nie sú výsledkom vynálezcovskej činnosti.

K patentovému nároku 23 zameranému na ďalšie použitie v medicíne navrhovateľ uviedol, že liečebná indikácia je definovaná veľmi široko a nejasne, a ako už bolo uvedené, kombinácie statínov s inhibítormi, induktoami alebo substrátmi izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 sa úspešne používali (dokumenty A1, A4 až A8), preto ani patentový nárok 23 nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti. Navrhovateľ pripustil splnenie podmienok patentovateľnosti len pre niektoré konkrétne kombinácie pre konkrétne ochorenia, a to len v prípade preukázania ich výhodných liečebných účinkov.

V závere navrhovateľ poukázal na namietané dokumenty A9 a A10, aj na základe ktorých dospel k záveru, že riešenie definované v napadnutom patente nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti, pretože pre odborníka v danej oblasti techniky je rutinnou činnosťou uskutočniť in vitro a/alebo in vivo štúdiu metabolizmu liečiv a liekových interakcií a definovať metabolizmus skúšaného nového liečiva a jeho interakcie s inými liečivami ako súčasť adekvátneho hodnotenia jeho bezpečnosti a účinnosti.

Z namietaného dokumentu A9 navrhovateľ citoval, že „metabolické účinky a liekové interakcie by mali byť posudzované čo najskôr, ako aj neskôr v procese vývoja liečiva“ (str. 3, r. 22 až 23), a že „ciele pri hodnotení metabolizmu liečiv in vitro sú: (1) nájsť všetky hlavné metabolické dráhy, ktoré ovplyvňujú testované liečivo a jeho metabolity, vrátane konkrétnych enzýmov zodpovedných za elimináciu a vytváraných medziproduktov; a (2) preskúmať a predvídať účinky testovaného liečiva na metabolizmus iných liečiv a účinky iných liečiv na jeho metabolizmus. Pokiaľ je to uskutočniteľné, mali by sa tiež preskúmať farmakologické účinky testovaného liečiva a jeho hlavných metabolitov. Znalosť, že konkrétne liečivo nie je substrátom pre určitú metabolickú dráhu, je užitočná. Napríklad, pokiaľ sa včas pri vývoji liečiva zistí, že molekula nie je substrátom pre CYP450 3A4, alebo že táto dráha predstavuje iba menší podiel na celkovom

metabolizme, potom sa zníži či odpadne záujem o možnú inhibíciu 3A4 metabolizmu liečivami, ako sú ketokonazol a erytromycín alebo možnú indukciu metabolizmu liečivami, ako sú rifampín a antikonvulzíva. Štúdie in vitro môžu tiež ukázať, či samotné liečivo je či nie je inhibítorom obvyklých metabolických dráh. Potenciál liečiva inhibovať metabolizmus iných liečiv existuje takmer vždy u liečiv metabolizovaných rovnakou dráhou, ale môže existovať pre úplne oddelené dráhy, vrátane hlavnej metabolickej dráhy pre zlúčeninu“ (str. 4, kapitola III, r. 1 až 15).

Z namietaného dokumentu A10 navrhovateľ citoval, že „adekvátne hodnotenie bezpečnosti a účinnosti liečiva zahrňuje opis jeho metabolizmu a podiel metabolizmu na celkovej eliminácii. Štúdie metabolických liekových interakcií by mali zistiť, či je pravdepodobné, že skúšané činidlo významne ovplyvňuje metabolickú elimináciu liečiv, ktoré sú už na trhu, a naopak, či je pravdepodobné, že liečivá na trhu ovplyvňujú metabolickú elimináciu skúšaného liečiva. Aj liečivá, ktoré v podstate nie sú metabolizované, môžu mať významné účinky na metabolizmus sprievodných liečiv. Z tohto dôvodu by sa metabolické liekové interakcie mali skúmať aj pre skúšanú zlúčeninu, ktorá nie je významne eliminovaná pomocou metabolizmu“ (str. 3, ods. 2, r. 2 až 13).

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti navrhovateľ zhrnul, že predmet riešenia napadnutého patentu nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti, a preto navrhol, aby úrad zrušil napadnutý patent v celom rozsahu podľa ustanovenia § 46 ods. 1 písm. a) patentového zákona.

Listom úradu z 21.3.2014 bol predmetný návrh odoslaný majiteľom na vyjadrenie, pričom boli upozornení na skutočnosť, že ak sa v stanovenej lehote k predmetnému návrhu nevyjadria, úrad rozhodne podľa obsahu spisu.

Majitelia napadnutého patentu sa v stanovenej ani predĺženej lehote k predmetnému návrhu nevyjadřili.

Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:

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

Pretože patent SK 287795 bol udelený za platnosti zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „patentový zákon“) je nutné pri zrušovanom konaní preskúmať, či predmet vynálezu spĺňal podmienky na udelenie ochrany dané týmto zákonom.

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

Podľa § 8 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov sa vynález považuje za výsledok vynálezcovskej činnosti, ak pre odborníka nevyplýva zrejším spôsobom zo stavu techniky.

Z obsahu podaného návrhu na zrušenie napadnutého patentu jednoznačne vyplýva, že navrhovateľ podáva návrh na zrušenie patentu z dôvodu nesplnenia podmienky § 5, konkrétne podmienky vynálezcovskej činnosti v zmysle ustanovenia § 8 patentového zákona.

Napadnutý patent SK 287795 s právami prednosti od 6.2.1999 a od 8.9.1999 bol udelený na 23 patentových nárokov v nasledujúcom znení:

1. Neinteragujúca kombinácia liečiv, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje inhibítor HMG-CoA reduktázy, ktorým je kyselina (E)-7-{4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ, a liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4, ako kombinovaný produkt na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii.

2. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo je inhibítorom alebo induktorom P450 izoenzýmu 3A4.
3. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 alebo 2, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo sa používa na zníženie cholesterolu a je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.
4. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa nároku 3, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo je vybrané zo skupiny obsahujúcej bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, gemfibrozil a niacín.
5. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že druhým liečivom je fenofibrát.
6. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 2, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo sa používa na liečenie kardiovaskulárnych ochorení a je tiež inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.
7. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa nároku 6, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo je vybrané zo skupiny obsahujúcej digitoxin, diltiazem, losartan, nifedipine, quinidine, verapamil a warfarin.
8. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 2, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo sa používa na imunosupresívnu terapiu a je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.
9. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že druhé liečivo je vybrané zo skupiny obsahujúcej cyklosporín, tacrolimus a kortikosteroid.
10. Neinteragujúca kombinácia liečiv podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 9, **vyznačujúca sa tým**, že kyselina (E)-7-{4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énová alebo jej farmaceuticky prijateľná soľ sa podáva v dávke 5, 10, 20, 40 alebo 80 mg na deň.
11. Farmaceutický prípravok, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kyselinu (E)-7-{4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énovú alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 a farmaceuticky prijateľné riedidlo, nosič alebo adjuvans.
12. Farmaceutický prípravok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že druhé liečivo je substrátom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej acetaminofen, aldrin, aflentanil, amidorane, astemizole, benzphetamine, budenoside, carbamazepine, cyklofosfamid, cyklosporín, dapsone, digitoxin, diltiazem, diazepam, erytromycín, etoposide, flutamide, hydroxyarginín, ifosfamid, imipramine, lansoprazole, lidocaine, lovatidine, losartan, lovastatín, midrazolam, nifedipine, omeprazole, quinidine, rapamycín, kyselinu retenovú, steroidy, tacrolimus, teniposide, theophyline, toremifene, triazolam, troleandomycín, verapamil, warfarin, zatoksetron a zonisamide.
13. Farmaceutický prípravok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že druhé liečivo je inhibítorom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej clotrimazole, etinylestradiol, gestodene, itraconazole, ketoconazole, miconazole, diltiazem, naringenin, erytromycín, cyklosporín a triacetyloleandomycín.
14. Farmaceutický prípravok podľa nároku 11, **vyznačujúci sa tým**, že druhé liečivo je induktorom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej carbamazepine, dexamethasone, phenobarbital, phenytoin, rifampin, sulfadimidine, sulfiniyprazone a triacetyloleandomycín.
15. Lieková súprava, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje prvé liečivo kyselinu (E)-7-{4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énovú alebo jej farmaceuticky prijateľnú soľ, a druhé liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450.

16. Lieková súprava podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo sa používa na zníženie cholesterolu a je induktorom, inhibítorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.

17. Lieková súprava podľa nároku 16, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo je vybrané zo skupiny obsahujúcej bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, gemfibrozil a niacín.

18. Lieková súprava podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo sa používa na liečenie kardiovaskulárnych ochorení a je tiež inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.

19. Lieková súprava podľa nároku 18, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo je vybrané zo skupiny obsahujúcej digitoxin, diltiazem, losartan, nifedipine, quinidine, verapamil a warfarin.

20. Lieková súprava podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo je substrátom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej acetaminophen, aldrin, aflentanil, amidorane, astemizole, benzphetamine, budenoside, carbamazepine, cyklofosfamid, cyklosporín, dapsone, digitoxin, diltiazem, diazepam, erytromycín, etoposide, flutamide, hydroxyarginín, ifosfamid, imipramin, lansoprazol, lidokain, lovastatin, losartan, lovastatin, midazolam, nifedipine, omeprazole, quinidine, rapamycín, kyselinu retenovú, steroidy, tacrolimus, teniposide, theophylline, toremifene, triazolam, troleandomycín, verapamil, warfarin, zatosetron a zonisamide.

21. Lieková súprava podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo je inhibítorom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej clotrimazole, etinylestradiol, gestodene, itraconazole, ketoconazole, miconazole, diltiazem, naringenin, erytromycín, cyklosporín a triacetyloleandomycín.

22. Lieková súprava podľa nároku 15, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že druhé liečivo je induktorom P450 izoenzýmu 3A4 a je vybrané zo skupiny obsahujúcej carbamazepine, dexametason, phenobarbital, phenytoin, rifampin, sulfadimidine, sulfinipyrazone a triacetyloleandomycín.

23. Použitie kyseliny (E)-7-{4-(4-fluorfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}--(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énovej alebo jej farmaceuticky prijateľnej soli spolu s inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 na výrobu lieku na použitie pri liečení pacienta, ktorý vyžaduje podanie HMG-CoA reductázového inhibítora a druhého liečiva, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4.

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

A1: Christians, U. et al.: Metabolism and drug Interactions of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in transplant Patients: Are the Statins Mechanistically similar?“, Pharmacol. Ther., Vol. 80, No. 1, 1998, p. 1-34;

A2: Watanabe, M. et al.: „Synthesis and Biological Activity of Methanesulfonamide Pyrimidine- and N-Methanesulfonyl Pyrrole-Substituted 3,5-Dihydroxy-6-heptenoates, a Novel Series of HMG-CoA Reductase Inhibitors“, Bioorganic & Medicinal Chemistry, Vol. 5, No. 2, 1997, p. 437-444;

A3: EP 0521471, A1, zverejnený 7.1.1993;

A4: Jacobsen, W. et al.: „Comparison of cytochrome P-450-Dependent Metabolism and drug Interactions of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Lovastatin and Pravastatin in the Liver“, Drug Metabolism and Disposition, Vol. 27, No. 2, 1999, p. 173-179;

A4a: Jacobsen, W. et al.: „Comparison of cytochrome P-450-Dependent Metabolism and drug Interactions of the 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors Lovastatin and Pravastatin in the Liver“, Drug Metabolism and Disposition, Vol. 27, No. 2, 1999, p. 173-179 (datovaný abstrakt);

A5: Triscari, J. et al.: „Steady state serum concentrations of pravastatin and digoxin when given in combination“, Br J clin Pharmac, 1993, Vol. 36, p. 263-265;

A6: Kivistö. K. T. et al.: „Different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fluvastatin and lovastatin“, Br J Clin Pharmac, 1998, Vol. 46, No. 1, p. 49-53, doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00034.x;

A7: Athyros, G. et al.: „Combined Treatment with Pravastatin and Gemfibrozil in Patients with Refractory Familial Combined Hyperlipidaemia. A Clinical Study“, Drug Invest., 1994, Vol. 7, No. 3, p. 134-142;

A8: Jokubaitis, A.: „Fluvastatin in Combination with other Lipid-Lowering Agents“, Br. J. Clin. Pract., 1996, Suppl. 77A, p. 28-32;

A8a: Jokubaitis, A.: „Fluvastatin in Combination with other Lipid-Lowering Agents“, Br. J. Clin. Pract., 1996, Suppl. 77A, p. 28-32 (datovaný abstrakt);

A9: „Guidance for Industry. Drug Metabolism/Drug Interaction. Studies in the Drug Development Process: Studies In Vitro“, Dept. of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, April 1997;

A10: „Guidance for Industry. In Vivo Drug Metabolism/Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Recommendations for Dosing and Labeling“, U.S. Dept. of Health and Human Services, Food and Drug Administration, November 1998 (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Uvedené namietané dokumenty možno pokladať vzhľadom na dátumy priority napadnutého patentu (6.2.1999 a 8.9.1999) za skorší stav techniky v súlade s ustanovením § 7 ods. 2 citovaného patentového zákona a zároveň nepredstavujú materiály podľa § 8 ods. 2 patentového zákona, podľa ktorého sa pri posudzovaní vynálezovskej činnosti neprihliada na obsah patentových prihlášok, európskych patentových prihlášok a prihlášok úžitkových vzorov, ktoré ku dňu, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, neboli zverejnené, a teda môžu byť ďalej posudzované vo vzťahu k naplneniu podmienky vynálezovskej činnosti napadnutého patentu.

Čo sa týka namietaného dokumentu A7, tento bol doručený úradu ako súčasť návrhu na zrušenie podaním zo 17.3.2014 v neúplnom znení (abstrakt a str. 135). Podaním z 26.3.2014 bol navrhovateľom predmetný dokument predložený v úplnom znení, teda v počte deväť strán. Vzhľadom na obsah uvedeného doloženého materiálu, tento úrad nepovažuje za nový dôkaz, ale len za materiál dopĺňajúci pôvodný návrh, pričom tento nejde nad rámec pôvodného podania, a teda nie je v rozpore s § 46 ods. 7 patentového zákona.

Z dôvodu zjednotenia terminológie je nutné uviesť, že inhibítory HMG-CoA reduktázy predstavujú skupinu liečiv s medzinárodným nechráneným názvom „statíny“, pričom jedným zo zástupcov uvedenej triedy je aj kyselina (E)-7-{4-(4-fluórfenyl)-6-izopropyl-2-[metyl(metylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl}-(3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-énová, teda zlúčenina, ktorá je v napadnutom patente uvádzaná aj ako „Agens“, a ktorej medzinárodný nechránený, resp. triviálny názov je „rosuvastatín“, ktorý bude ďalej v texte uvádzaný. Ďalej je potrebné uviesť, že pojmom cytochróm P450 je označená veľká skupina (superrodina) enzýmov obsahujúcich vo svojej molekule hém. Cytochróm P450 sa delí na rodiny (40 % zhoda sekvencií), podrodiny (55 % zhoda sekvencií) a na konkrétne enzýmy. Označenie konkrétneho enzýmu z rodiny P450 sa skladá z predpony CYP, nasledovanej arabskou číslicou označujúcou rodinu, veľkým písmenom pre podrodinu a ďalšou arabskou číslicou pre označenie konkrétneho enzýmu, napr. CYP3A4.

Pred samotným posúdením dôvodov pre zrušenie vyplývajúcich z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky vynálezovskej činnosti (§ 8 patentového zákona) je potrebné vyjadriť sa k argumentu navrhovateľa, že rozsah patentových nárokov nie je dostatočne podložený opisom vzhľadom na to, že podstata napadnutého patentu spočíva v kombinácii dvoch známych zlúčenín, avšak v opisnej časti napadnutého patentu nie sú uvedené žiadne experimentálne údaje, resp. žiadne výsledky klinických skúšok nárokovanej kombinácií a ich porovnanie s kombináciami známymi zo stavu techniky, pričom k príkladu 1 navrhovateľ uviedol, že nie je jasný druh imunopresívnej terapie a ani dávka podávaného liečiva, teda v podstate nie je popísaný žiadny konkrétny príklad kombinovanej terapie podporujúci nárokováný rozsah v patentových nárokoch a príklad 2, ako uviedol navrhovateľ sa týka len farmakokinetiky rosuvastatínu a fenofibrátu podávaných zdravým jedincom, pričom nebolo opísané žiadne reálne liečenie konkrétneho ochorenia.

K uvedenému je nutné uviesť, že posúdenie jasnosti a stručnosti patentových nárokov, ako aj ich podloženie opisom v zmysle ustanovenia § 5 Vyhlášky ÚPV SR č. 223/2002, ktorou sa vykonáva zákon č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „vyhláška“) nie je zákonným dôvodom pre zrušenie patentu

v zmysle ustanovenia § 46 ods. 1 písm. a) až f) patentového zákona, a preto sa ním úrad ďalej samostatne nezaoberal.

Pred samotným posúdením splnenia podmienky vynálezcovskej činnosti je potrebné pristúpiť k detailnému rozboru všetkých namietaných dokumentov.

Namietaný dokument A1 sa zaoberá metabolizmom a liekovými interakciami inhibítorov HMG-CoA reduktázy u pacientov po transplantácii, pričom cieľom štúdie bolo zistiť, či jednotlivé statíny majú podobný mechanizmus účinku („*Are the Statins Mechanically Similar?*“, str. 1, názov), ako aj preskúmať metabolizmus statínov a ich liekové interakcie so zameraním sa na vznik myopatie u pacientov po transplantácii (str. 4, posledný odsek časti „Introduction“; abstrakt). Autori štúdie porovnávali statíny, ktoré boli v tom čase schválené na používanie v USA, a to lovastatín, simvastatín, pravastatín, fluvastatín, atorvastatín a cerivastatín (Obr. 1, str. 3; abstrakt).

V prvej časti „Introduction“ autori na základe záverov množstva predchádzajúcich štúdií uviedli, že hypercholesterolémia predstavuje vysoký rizikový faktor pre vznik aterosklerózy a s ňou súvisiacich ochorení srdca, mozgu a ochorení periférnych ciev, pričom ateroskleróza predstavuje kritický faktor ovplyvňujúci dlhodobé prežívanie pacientov po transplantácii srdca a obličiek, pričom srdcové komplikácie sú najčastejšou príčinou úmrtia takýchto pacientov (str. 1, prvé dva odseky). Terapia zameraná na zníženie lipidov sa preto zdá byť užitočná v prevencii u pacientov po transplantácii srdca alebo obličiek a je povinná u pacientov s vyvinutým ochorením srdcovej tepny, čo potvrdili aj mnohé štúdie (Katznelson et al., 1996; Kobashigawa et al., 1995), z ktorých napr. vyplýva, že po podaní pravastatínu sa znížil výskyt odmietnutia štepov pravdepodobne posilnením imunosupresívnej aktivity pravastatínu (str. 2, ľavý odsek).

Autori namietaného dokumentu A1 ďalej na str. 2, pravý odsek až str. 3, ľavý odsek, porovnali šesť vybraných statínov nasledovne:

- lovastatín, simvastatín a pravastatín sú derivátmi huby *Aspergillus terreus*, pričom lovastatín je prírodný produkt a ostatné dva sú produkované semi-syntetickým postupom,
- simvastatín a pravastatín sú proliečivá, pričom simvastatín je 2,2-dimetyl butyrát analóg lovastatínu a pravastatín je produkovaný mikrobiálnou transformáciou mevastatínu (prvý izolovaný inhibítor HMG-CoA reduktázy),
- fluvastatín, atorvastatín a cerivastatín sú syntetické deriváty a majú štruktúru molekuly odlišnú od predchádzajúcich troch derivátov statínov, sú podávané ako aktívne zlúčeniny, pričom fluórofenyl indolová časť fluvastatínu je podobná molekule koenzýmu A,
- z porovnania Lenersäsa a Fagera (1997) vyplýva značne odlišná rozpustnosť jednotlivých statínov vo vode, čo má vplyv na ich rozdielne farmakokinetické charakteristiky a spôsob distribúcie do tkanív (zostupné poradie porovnávaných statínov na základe ich hydrofilných vlastností je nasledujúce: pravastatín, fluvastatín, ostatné statíny).

V poslednom odseku úvodnej časti namietaného dokumentu A1 autori uviedli, že spomedzi pacientov trpiacich hyperlipidémiou podskupina pacientov po transplantácii vyžaduje dlhotrvajúcu liečbu nie len statínmi ale aj imunosupresívami, čo je príčinou vzniku vážnych vedľajších účinkov, ako je toxicita kostrových svalov, ktorá môže viesť k myopatii až rabdomyolýze. Autori ďalej zdôraznili, že napriek tomu, že niektoré zo statínov majú podobnú štruktúru aj profil toxicity a pôsobia podobným spôsobom na znižovanie lipidov, analýzami ich farmakokinetických parametrov bolo zistené, že majú úplne rozdielne mechanizmy pôsobenia, na základe čoho vyslovili hypotézu, že niektoré špecifické statíny môžu mať menší potenciál k liekovým interakciám s imunosupresívami, čo bolo aj cieľom ich štúdie, zistiť vplyv statínov na vznik myopatie u pacientov po transplantácii.

V druhej časti štúdie „Hyperlipidemia after Organ Transplantation“ autori uviedli, že príčiny vzniku hyperlipidémie u pacientov po transplantácii sú rôzne a okrem mnohých faktorov (vek, pohlavie...) riziko vzniku hyperlipidémie závisí aj od typu transplantovaného orgánu. Vplyv imunosupresív, ako sú kortikosteroidy, cyklosporín a/alebo tacrolimus, na koncentráciu lipidov v krvi je nejasný vzhľadom na rozporuplné výsledky štúdií, avšak dá sa zhrnúť, že imunosupresívna liečba spôsobuje hyperlipidémiu u pacientov po transplantácii, či už v menšej alebo väčšej miere.

V tretej časti štúdie autori zhrnuli poznatky o vedľajších účinkoch inhibítorov HMG-CoA reduktázy (časť 3.1. „Side effects of 3-hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors“) a o výskyte myopatie u pacientov po transplantácii (časť 3.2. „Myopathy in Transplant Patients“) nasledovne: jedným z najzávažnejších vedľajších účinkov spojených s užívaním inhibítorov HMG-CoA reduktázy je hepatotoxicita, preto je limitované ich použitie po transplantácii pečene, avšak Imagawa et al. (1996)

preukázal bezpečnosť minimálne pravastatínu u takýchto pacientov. K ojedinelým, ale vážnym vedľajším účinkom inhibítorov HMG-CoA reductázy patrí myopatia, ktorá je definovaná myalgiou alebo slabosťou a viac ako desať násobným zvýšením hladiny kreatínfosfokinázy (ďalej aj „CK“). Myopatia môže mať niekedy formu rabdomyolýzy so sekundárnym akútnym renálnym zlyhaním. Výskyt myopatie je závislý od dávky statínu a jeho koncentrácie v plazme, pričom bolo preukázané, že myopatia je jediným z vedľajších účinkov užívania inhibítorov HMG-CoA reductázy, ktorý sa vyskytuje častejšie u pacientov po transplantácii v porovnaní s pacientmi, ktorí transplantáciu nepodstúpili.

Zo str. 7 (pravý stĺpec, posledný odsek) vyplýva, že pri monoterapii sú len minimálne rozdiely medzi jednotlivými statínmi vo výskyte vedľajších účinkov po ich podaní, čo však neplatí pri kombinovanej terapii, kedy je výskyt vedľajších účinkov častejší a závažnejší, a to hlavne v kombinácii inhibítorov HMG-CoA reductázy s účinnými látkami na znižovanie lipidov (fibráty, kyselina nikotínová, gemfibrozil) alebo so zlúčeninami, ktoré sú inhibítormi alebo substrátmi CYP3A/p-glykoproteínu.

Napr. rôznymi štúdiami bolo preukázané, že lovastatín zvyšuje riziko vzniku myopatie z 0,1 % na 3 % v kombinácii s kyselinou nikotínovou, na 5 % v kombinácii s erytromycínom alebo s gemfibrozilom, ďalej že trojkombinácia lovastatínu, gemfibrozilu a cyklosporínu až na 28% a pri liečbe pacientov po transplantácii lovastatínom spolu s cyklosporínom je odhadované riziko vzniku myopatie na 30 %. Z výsledkov klinických štúdií, v ktorých bol podávaný fluvastatín v kombinácii s gemfibrozilom alebo niacinom nebolo zistené zvýšené riziko myopatie.

Na základe niekoľkých in vitro štúdií autori namietaného dokumentu A1 predpokladali, že inhibícia vzniku syntézy kyseliny mevalónovej vplyvom inhibítorov HMG-CoA reductázy v priečne pruhovaných svalových bunkách môže byť príčinou vzniku myopatie (str. 8, ľavý stĺpec), napr. zo štúdie Negre-Aminou et al. (1997) vyplýva, že rast buniek (hladkého svalstva, fibroblastov, endoteliálnych buniek, myoblastov) bol inhibovaný nasledovne: cerivastatín >> lovastatín ≈ simvastatín ≈ atorvastatín ≈ fluvastatín >> pravastatín.

Autori dokumentu A1 ďalej uviedli, že zvýšené riziko vzniku myopatie v prípade kombinácie inhibítorov HMG-CoA reductázy s inými zlúčeninami účinnými na znižovanie hladiny lipidov, napr. s fibrátmi je zapríčinené farmakodynamickými interakciami, zatiaľ čo v prípade kombinácie inhibítorov HMG-CoA reductázy so substrátmi/inhibítormi CYP3A/p-glykoproteínmi, napr. s cyklosporínom farmakokinetickými interakciami liečiv. Napr. po spoločnom podávaní lovastatínu a cyklosporínu sa u potkanov vyvinula rabdomyolýza so zlyhaním obličiek (Berens et al., 1990), avšak vysoké farmakologicky porovnateľné dávky samotného lovastatínu, simvastatínu a pravastatínu nespôsobili toxicitu svalov (Smith et al., 1991).

V závere tretej časti (str. 9, posledný odsek v ľavom stĺpci až predposledný odsek v pravom stĺpci) autori na základe rôznych štúdií zhrnuli, že pravastatín má najmenšie účinky na priečne pruhované svalové bunky, keďže lipofilnejšie inhibítory HMG-CoA reductázy ľahšie prenikajú bunkovou membránou do priečne pruhovaných svalov ako pravastatín s hydrofilnou povahou, ktorý je v pečeni transportovaný do pečeneových buniek aktívnym transportným mechanizmom špecifickým pre membránu hepatocytov. Uvedená špecifická distribúcia pečeneovými bunkami je výhodnou vlastnosťou hydrofilných inhibítorov HMG-CoA reductázy a dá sa očakávať, že na dosiahnutie intracelulárnej koncentrácie dostatočnej na poškodenie priečne pruhovaných svalových buniek je potrebná vyššia koncentrácia inhibítorov HMG-CoA reductázy v plazme s hydrofilným než s lipofilným charakterom.

V druhom odseku v pravom stĺpci na str. 9 je uvedené, že neboli zaznamenané žiadne prípady rabdomyolýzy po podaní pravastatínu alebo fluvastatínu spoločne s cyklosporínom alebo iným liečivom, ktoré je inhibítorom a/alebo substrátom CYP3A a p-glykoproteínu aj preto, že účinok inhibítorov HMG-CoA reductázy na znižovanie hodnoty lipidov je viac závislý od dávky ako od koncentrácie v plazme (str. 9, tretí odsek) a výskyt myopatie u pacientov je závislý buď od farmakodynamických interakcií, ktorých výsledkom je zvýšený účinok na zníženie cholesterolu alebo od farmakokinetických interakcií inhibítorov HMG-CoA reductázy, ak ich koncentrácia v plazme je desať násobne vyššia ako normálna hladina (str. 9, štvrtý odsek). V závere tretej časti autori namietaného dokumentu A1 uviedli, že bezpečnosť podávania inhibítorov HMG-CoA reductázy pacientom po transplantácii značne závisí od ich lipofily a od profilu liekových interakcií.

V štvrtej časti autori namietaného dokumentu A1 opísali farmakokinetiku inhibítorov HMG-CoA reductázy a liekové interakcie, pričom v časti 4.1. v Tabuľke 3 je porovnaná farmakokinetika inhibítorov HMG-CoA reductázy nasledovne:

TABLE 3. Comparison of HMG-CoA Reductase Inhibitors

Parameter	Lovastatin	Simvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	Atorvastatin	Cerivastatin
Prodrug	Yes	Yes	No	No	No	No
Crosses blood-brain barrier	Lactone	Lactone	No	No	N.A.	N.A.
Lipophilicity	Lipophilic	Lipophilic	Hydrophilic	Hydrophilic	Lipophilic	N.A.
Oral pharmacokinetics						
Dose (mg/day)	20–8	10–40 ¹	20–4	20–80	2.5–80	0.1–0.3
Absorption (%)	30	60–85	35	98	N.A.	N.A.
Bioavailability (%)	<5	<5	18	10–35 ²	12	60
Effect of food on bioavailability	↑50%	No	↓30%	↓15–25%	↓13%	Morning: ↓23%, Evening: No
t_{max}	2–6	1.3–2.4	0.9–1.6	0.5–1.5	2–4	0.5–4
Terminal half-life (hr.)	2.5–15 ³	1.9–15.6 ³	1.3–2.6	0.5–3.1	14 ⁴	1.7–2.7
Hepatic extraction (% absorbed dose)	62–69	>78	46	68	N.A.	N.A.
Renal elimination (%)	30	13	20–60	6	<2	30
Protein binding (%)	>9	>9	43–48	95–98	>95	N.A.
p-Glycoprotein substrate	Yes	N.A.	Yes	Yes ⁵	N.A.	N.A.
CYP substrate	CYP3A	CYP3A ⁶	No ⁷	CYP2C9 ⁶	CYP3A	CYP3A ⁸
Metabolites contribute to lipid-lowering effect	Yes	Yes	No	No	Yes	Yes
Mostly eliminated as	Metabolites	Metabolites	Unchanged	Metabolites	N.A.	Metabolites

¹Doses of 80 or 160 mg/day have been used in recent studies (Davidson et al., 1997), but doses of 160 mg/day caused an incidence of rhabdomyolysis of 1% (Merck Press Release, 1997).

²Dependent on specificity of the analytical method used (Lennernäs and Fager, 1997).

³Oral bioavailability is dose-dependent (Tse et al., 1992).

⁴Long-acting metabolite: estimated half-life, 30 hr (Yang et al., 1996c)

⁵Fluvastatin has not yet been identified directly as a p-glycoprotein substrate. Indirect evidence was reported by Lindahl et al. [Lindahl, A., Sandström, R., Ungell, A.-L. and Lennernäs, H. (1997) Concentration and region dependent intestinal permeability of fluvastatin in the rat. In: Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials 24:202].

⁶No direct identification of the CYP enzymes involved in metabolism reported. The involvement of specific CYP is indicated by drug interaction studies.

⁷There is no clinically significant CYP-dependent metabolism. Jacobsen et al. [Jacobsen, W., Sewing, K.F., Floren, L. C. and Christians, U. (1997) *In vitro* drug interactions with the metabolism of pravastatin and lovastatin in liver and small intestine. Final study report. Bristol-Myers Squibb, on file, 1997] showed that pravastatin is a low-affinity, low-clearance CYP3A substrate. CYP3A-dependent metabolism constitutes only a minor pathway (see Section 4.3.3).

⁸There is evidence that in addition to CYP3A, other CYP enzymes may be involved (Boberg et al., 1997).

N.A., not available.

Z časti 4.2., v ktorej sa autori venovali liekovým interakciám s imunosupresívami vyplýva, že na základe mnohých štúdií je možné dôjsť k záveru, že transport a metabolizmus v tenkom čreve môže mať väčší vplyv na farmakokinetiku liekových interakcií s imunosupresívami ako v pečeni aj vzhľadom na to, ako je uvedené na str. 11, pravý stĺpec, že nedávno bolo zistené okrem iných liečiv, ktoré sú substrátmi CYP3A, aj pre cyklosporín, že metabolizmus liečiv prebiehajúci prostredníctvom CYP3A v čreve má dôležitý vplyv na liekové interakcie (CYP1A1, 2C8-10, stopy CYP2E1, CYP3A4 a A5 boli identifikované v tenkom čreve; enzýmy CYP3A tvoria 80 % celkového enzymatického systému CYP v tenkom čreve a množstvo CYP3A v čreve je rovné 80-100 % množstva enzýmov CYP zistených v pečeni; str. 11, pravý stĺpec, tretí odsek). Na str. 12 je ďalej uvedené, že metabolizmus väčšiny statínov prebieha v tenkom čreve, preto sa dá očakávať, že metabolizmus a transport inhibítorov HMG-CoA reductázy v tenkom čreve má vplyv na ich liekové interakcie a tenké črevo je preto potenciálnym miestom liekových interakcií medzi imunosupresívami a inhibítormi HMG-CoA reductázy. Avšak je možné nájsť rozdiely medzi špecifickými inhibítormi HMG-CoA reductázy, napr. fluvastatín je menej hydrofilný než pravastatín, ale viac ako lovastatín a simvastatín, pričom fluvastatín rovnako ako pravastatín sa nezdajú byť významnými substrátmi CYP3A, preto metabolizmus v tenkom čreve neovplyvní ich farmakokinetiku v takom rozsahu, ak vôbec, ako sa predpokladá u statínov, ktoré sú substrátmi CYP3A, a teda ani pravastatín ani fluvastatín nemenia farmakokinetiku cyklosporínu.

V ďalších častiach namietaného dokumentu A1 (4.3.1. až 4.3.6.) autori na základe výsledkov rôznych štúdií zhrnuli postupne metabolizmus lovastatínu, simvastatínu, pravastatínu, fluvastatínu, atorvastatínu a cerivastatínu a ich liekové interakcie nasledovne:

lovastatín:

- vylučuje sa vo forme metabolitov (83 % stolicou a 10 % močom), jeho metabolizmus vykazuje značné rozdiely v závislosti od druhu (CYP oxidácia u ľudí a psov, β -oxidácia u hlodavcov),
- CYP3A enzýmy predstavujú hlavné enzýmy v metabolizme lovastatínu v tenkom čreve u ľudí, pričom hlavnými metabolitmi sú 6'- β -hydroxy a 6'-exometylén lovastatín, *in vitro* lovastatín inhiboval metabolizmus diklofenaku (CYP2C), dextrometofanu (CYP2D6) a midazolamu (CYP3A),
- inhibítory CYP3A (cyklosporín, ketokonazol a trolaendomycín) inhibovali *in vitro* metabolizmus lovastatínu na jeho hlavný 6'- β -hydroxy metabolit,

- niekoľko klinických štúdií potvrdilo interakcie medzi lovastatínom a liečivami, ktoré sú substrátmi a/alebo inhibítormi CYP3A a p-glykoproteínu,
- itrakonazol (inhibítor CYP3A a p-glykoproteínu) u zdravých dobrovoľníkov zvýšil hodnoty AUC_{0-24} lovastatínu 20 krát a C_{max} v priemere 13 krát v porovnaní s placebom,
- u pacientov po transplantácii obličky liečených cyklosporínom (substrát a inhibítor CYP3A) bolo zistené dvadsať násobné zvýšenie hodnoty AUC_{0-24} lovastatínu v porovnaní s pacientmi bez cyklosporínovej liečby,
- lovastatín je metabolizovaný CYP3A enzýmami v tenkom čreve a je substrátom p-glykoproteínu, preto je možné predpokladať klinicky významné interakcie medzi lovastatínom a liečivami, ktoré sú substrátmi a/alebo inhibítormi CYP3A a p-glykoproteínu;

simvastatín:

- hlavnými metabolitmi simvastatínu sú 6'- β -karboxy a 6'- β -hydroxy simvastatín spomedzi viac ako 10 metabolitov,
- CYP enzýmy zapojené do metabolizmu simvastatínu neboli okamžite identifikované, štandardné metódy na identifikáciu CYP enzýmov zapojených do metabolizmu špecifických liečiv naznačil Wrighton et al. (1993),
- napriek tomu, že štúdiou Transona et al. (1996) bola zistená interakcia simvastatínu s CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A (simvastatín inhibuje metabolizmus príslušných špecifických substrátov diklofenaku, dextrometorfanu a idazolamu), nie je z nej zrejmé, či simvastatín je alebo nie je substrátom týchto enzýmov,
- klinické štúdie liekových interakcií naznačujú dôležité zapojenie CYP3A enzýmu do metabolizmu simvastatínu, pretože boli zistené liekové interakcie medzi simvastatínom a itrakonazolom (inhibítor CYP3A a p-glykoproteínu) u zdravých dobrovoľníkov (hodnota AUC jednotkovej dávky 40 mg simvastatínu bola devätnásť krát vyššia v prítomnosti itrakonazolu a hodnota C_{max} bola zvýšená sedemnásť násobne),
- u pacientov po transplantácii obličiek liečených cyklosporínom (substrát a inhibítor CYP3A) alebo azatioprinom plus steroidmi (imunosupresívna liečba) bola hodnota AUC_{0-24} simvastatínu tri krát vyššia a hodnota C_{max} dva krát vyššia,
- lovastatín ani simvastatín však neovplyvnili vylučovanie antipyrínu (klinická štúdia Huninghake and Hibbard, 1988; Todd and Goa, 1990), vzhľadom na to, že na metabolizme antipyrínu sa podieľa aspoň šesť rôznych CYP enzýmov v pečeni človeka (CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP3A4), pričom záverom štúdií bolo, že simvastatín pravdepodobne nespôsobuje klinicky významné liekové interakcie,
- uvedený záver nie je podporený ďalšími štúdiami, pretože u pacientov liečených simvastatínom a cyklosporínom (substrát a inhibítor CYP3A) bol zaznamenaný výskyt rabdomyolýzy, čo je možné pokladať za dôkaz, že simvastatín je substrátom CYP3A, pričom nie je známe, či simvastatín je metabolizovaný v tenkom čreve, a či je substrátom p-glykoproteínu;

pravastatín:

- na rozdiel od všetkých ostatných statínov, pravastatín je eliminovaný prevažne nezmenený, pričom pre jeho elimináciu je najdôležitejšia degradácia a reakcie II. fázy (metabolizmus ostatných statínov je katalizovaný CYP enzýmami),
- 3'- α' ,5'- β -dihydroxy a 3"-hydroxy pravastatín sú dva hlavné metabolity, avšak ich koncentrácia je nízka (v klinickej štúdiu u 16 zdravých mužov bola priemerná hodnota AUC_{0-12hr} 3'- α' ,5'- β -dihydroxy pravastatínu po orálnej dávke 20 mg 20 % z priemernej hodnoty AUC pravastatínu),
- v niektorých štúdiách bolo predpokladané, že pravastatín je zväčša oxidovaný CYP3A enzýmami vzhľadom na štruktúrnu podobnosť s lovastatínom a simvastatínom,
- Transon et al. (1996) v jednej štúdiu preukázal, že pravastatín inhibuje hydroxyláciu jednak midazolamu (CYP3A) ale aj diklofenaku (CYP2C9), z čoho vyplýva, ako už bolo uvedené, že interakcia so špecifickými CYP enzýmami automaticky neznamená, že liečivo je týmito enzýmami metabolizované,
- klírens metabolitov pravastatínu produkovaných CYP enzýmami je tisícnásobne nižší ako u metabolitov lovastatínu, čo naznačuje, že metabolizmus závislý od CYP nie je významnou eliminačnou dráhou pravastatínu, čo potvrdila aj klinická štúdia na 10 zdravých dobrovoľníkoch, ktorým bol podávaný pravastatín spolu s itrakonazolom, dobre známym inhibítorom CYP3A a p-glykoproteínu, pričom itrakonazol nemal štatisticky významný účinok na $AUC_{0-\infty}$ pravastatínu ($152 \pm 47 \mu\text{g}\cdot\text{h}\cdot\text{L}^{-1}$ s itrakonazolom vs. 89 ± 33 bez itrakonazolu, priemer \pm SE), hoci v rovnakej skúške spôsobil devätnásť násobné zvýšenie AUC simvastatínu, v porovnaní s placebom itrakonazol nezmenil C_{min} ani terminálny polčas pravastatínu,
- klinicky významné interakcie pravastatínu s liečivami, ktoré sú substrátmi CYP2C9, CYP2D6 a CYP3A4 enzýmov neboli zaznamenané, napr. pravastatín nezmenil farmakokinetiku cyklosporínu;

fluvastatín:

- je takmer úplne metabolizovaný v pečeni, hlavným metabolitom v plazme človeka je neaktívny N-des-izopropyl kyseliny propiónovej a 5-hydroxy (88 %) a 6-hydroxy metabolity fluvastatínu (45 %) si

zachovávajú inhibičné účinky na HMG-CoA reductázu, ale neprispievajú k účinku fluvastatínu na znižovanie hladiny lipidov,

- 90 % fluvastatínu je absorbovaného z čreva, avšak u 19 zdravých dobrovoľníkov bola orálna biodostupnosť len 19 % vzhľadom na rozsiahly „first-pass“ metabolizmus, pričom závislosť zvýšenia biodostupnosti od dávky bola vysvetlená saturáciou „first-pass“ účinku,

- CYP enzýmy podieľajúce sa na metabolizme fluvastatínu ešte neboli identifikované,

- klinická štúdia Transona et al. (1995) preukázala kinetické interakcie medzi diklofenakom (substrát CYP2C9) a fluvastatínom u niekoľkých jedincov, pričom inhibícia bola závislá na dĺžke liečby fluvastatínom a od akumulácie jeho metabolitov v priebehu dlhodobého podávania,

- interakcie fluvastatínu s CYP2C9 boli podporené in vitro štúdiou, v ktorej fluvastatín vykazoval miernu interakciu s CYP2D6 a 3A4 a vysokú afinitu k CYP2C9, čo viedlo k domnienke, že fluvastatín môže byť substrátom CYP2C,

- v klinických štúdiách hodnota AUC fluvastatínu bola 1,9 krát vyššia u pacientov, ktorým bolo súčasne podávané 20 mg fluvastatínu a cyklosporín,

- žiadne klinicky významné interakcie fluvastatínu s liečivami, ktoré sú substrátmi alebo inhibítormi CYP3A neboli zaznamenané;

atorvastatín:

- dva hlavné metabolity para-hydroxy a orto-hydroxy atorvastatín boli zistené v in vitro štúdiách za použitia pečeneých mikrozómov, a to len pôsobením enzýmu CYP3A4, pričom obidva metabolity majú inhibičný účinok na HMG-CoA reductázu porovnateľný s atorvastatínom,

- gestodén a etinylestradiol (špecifické CYP3A inhibítory) redukovali tvorbu dvoch hlavných metabolitov atorvastatínu o 90 % a 60 %, čo potvrdzuje prítomnosť CYP3A v hlavnej metabolickej dráhe atorvastatínu,

- v ďalšej klinickej štúdií atorvastatín neinhiboval metabolizmus antipyrínu, avšak, ako už bolo uvedené v časti týkajúcej sa simvastatínu, Engel et al. (1996) preukázal, že antipyrín je metabolizovaný niekoľkými CYP enzýmami, v dôsledku čoho informácie o liekových interakciách so špecifickými CYP enzýmami sú limitované,

- v klinickej štúdií Yanga et al. (1996) sa hodnota AUC etinylestradiolu po dávke 40 mg atorvastatínu zvýšila o 30 % a hodnota AUC atorvastatínu bola o 33 % vyššia v prítomnosti erytromycínu, čo sa dá porovnať s dvadsaťnásobným zvýšením hodnoty AUC lovastatínu a simvastatínu v prítomnosti itrakonazolu, avšak erytromycín je oveľa slabší CYP3A inhibítor ako itrakonazol alebo ketakonazol,

- pri kombinácii atorvastatínu s účinnejšími CYP3A inhibítormi (cyklosporín, azolové fungicídy) je možné očakávať klinicky významné interakcie aj napriek tomu, že nie sú ešte dostupné klinické štúdie;

cerivastatín:

- inkubáciou cerivastatínu s ľudskými pečeneými chromozómami boli zistené štyri metabolity, z toho dva hlavné (demetylácia na C5' benzylmetyl éteri a hydroxylácia na 6'-izopropylvej časti), pričom inkubácia cerivastatínu so špecifickými CYP3A enzýmami viedla ku vzniku metabolitu demetyláciou, čo naznačuje, že cerivastatín je substrátom CYP3A,

- štúdie zamerané na liekové interakcie cerivastatínu s cyklosporínom a inými imunosupresívami nie sú doteraz dostupné, dá sa však predpokladať, že imunosupresíva a iné substráty/inhibítory CYP3A zvýšia orálnu biodostupnosť cerivastatínu a jeho koncentráciu v plazme,

- nie je známe, do akej miery sa na metabolizme cerivastatínu podieľajú iné enzýmy ako CYP3A.

V piatej časti „Comparison of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors in Transplant Patients“ autori namietaného dokumentu A1 na základe citovaných štúdií dospeli k záveru, že medzi jednotlivými statínmi existujú značné rozdiely v profiloch ich liekových interakcií, na základe čoho rozdelili sledované statíny do troch skupín (str. 23). Do prvej skupiny zaradili lovastatín, simvastatín, atorvastatín a cerivastatín (substráty CYP3A), u ktorých je viac ako 90 % absorbovaného liečiva vylúčené vo forme metabolitov pečeneou, pričom niektoré metabolity si zachovávajú inhibičnú aktivitu a výrazným spôsobom prispievajú ku znižovaniu hladiny lipidov. Ako bolo preukázané pre lovastatín a atorvastatín, statíny prvej skupiny sú metabolizované v črevnej stene, a preto sa dá očakávať, že metabolizmus a transport liečiva v tenkom čreve zohráva dôležitú úlohu v ich nízkej orálnej biodostupnosti a v liekových interakciách. Všetky induktory/inhibítory/substráty CYP3A môžu ovplyvňovať farmakokinetiku statínov prvej triedy, a preto spoločné podávanie inhibítorov/substrátov CYP3A s týmito statínmi zvyšuje riziko toxicity kostrového svalstva.

Viac ako 90 % fluvastatínu (pravdepodobný substrát CYP2C9), ako jediného zástupcu druhej skupiny, je vylúčené vo forme metabolitov, ktoré nemajú významný vplyv na znižovanie hladiny lipidov. Vzhľadom na to, ako uvádzajú autori dokumentu A1, že CYP2C9 je prítomný v tenkom čreve v značne menšej

koncentracii ako CYP3A, je málo pravdepodobné, že metabolizmus v tenkom čreve má významný vplyv na orálnu biodostupnosť a liekové interakcie. Všetky induktory/inhibítory/substráty CYP2C9 môžu ovplyvňovať farmakokinetiku fluvastatínu, avšak toxicita kostrového svalstva spôsobená interakciou liekov nebola zaznamenaná.

Do tretej skupiny zaradili autori namietaného dokumentu A1 pravastatín, ktorého eliminácia nie je významne závislá od CYP, pretože väčšina liečiva je vylúčená nezmenená a deriváty pravastatínu v plazme a moči sú produkované buď vplyvom kyslej degradácie v žalúdku alebo pri metabolizme a degradácii fázy II.

Pravastatín je v malom množstve metabolizovaný CYP3, avšak klinické štúdie nepreukázali klinicky významné zvýšenie koncentrácie pravastatínu v plazme v dôsledku inhibície CYP3A a toxicita kostrového svalstva spôsobená interakciou liekov nebola zaznamenaná.

Na str. 23 autori ďalej uviedli, že dávka fluvastatínu do 40 mg/deň účinne a bezpečne znížila aterogénne lipidy u pacientov po transplantácii liečených cyklosporínom. Účinný a bezpečný bol aj liečebný účinok pravastatínu pri dávke do 40 mg/deň u pacientov po transplantácii. Imagawa et al. (1996) bezpečne použili pravastatín u pacientov po transplantácii pečene, ktorí boli súčasne liečení aj cyklosporínom alebo takrolimom. Ďalej je tu uvedené, že neboli publikované žiadne klinické štúdie zamerané na pacientov po transplantácii, ktorým by boli podávané statíny, a to atorvastatín alebo cerivastatín, preto ich postavenie v terapii hypercholesterolémie po transplantácii zostáva ako problém pre ďalšie štúdie.

Na str. 24 (ľavý stĺpec) v namietanom dokumente A1 je ďalej uvedené, že hoci účinok inhibítorov HMG-CoA reductázy na znižovanie hladiny lipidov závisí od dávky, toxicita však súvisí s farmakokinetikou v plazme. Napr. u pacientov po transplantácii obličiek liečených cyklosporínom, ktorým bol zároveň podávaný lovastatín v dávke 20 mg/deň, teda v dávke, ktorá bola vyhlásená za bezpečnú u pacientov po transplantácii, sa zvýšila hodnota AUC lovastatínu dvadsať násobne oproti pacientom bez cyklosporínovej liečby a zvyšovala sa po viacnásobných dávkach.

Autori ďalej uviedli, že interakcie fluvastatínu s CYP3A substrátmi nie sú klinicky významné, avšak účinok fluvastatínu v porovnaní s lovastatínom, simvastatínom alebo pravastatínom je nižší a vhodný len na liečenie stredne ťažkej hypercholesterolémie.

V poslednej šiestej časti „Conclusion“ autori namietaného dokumentu A1 na základe všetkých citovaných štúdií a záverov z nich vyplývajúcich pripomenuli existenciu stratégií na znižovanie vzniku rizika toxicity kostrového svalstva u pacientov po transplantácii, ktorým sú podávané inhibítory HMG-CoA reductázy.

Namietaný dokument A2 opisuje novo syntetizovanú skupinu metánsulfoamid pyrimidínových a N-metansulfonyl pyrolových zlúčenín, pri ktorých bola vyhodnocovaná schopnosť inhibovať aktivitu enzýmu HMG-CoA reductázy in vitro, pričom zlúčenina označená ako „3a, S-4522“ (rosuvastatín), bola štyrikrát účinnejšia ako sodná soľ lovastatínu, teda sa ukázala ako najúčinnejší inhibitor biosyntézy cholesterolu spomedzi sledovaných statínov, napr. účinnosť rosuvastatínu bola stokrát väčšia v porovnaní s pravastatínom (abstrakt; str. 440; „Conclusion“). V úvode namietaného dokumentu A2 je uvedené, že východiskom pre vývoj nových zlúčenín bol poznatok, že zlúčeniny s hodnotou lipofility < 2 vykazujú pečennú selektivitu, a preto autori vyskúšali zavedenie stabilnej sulfónamidovej hydrofilnej skupiny do štruktúry statínov. Z výsledkov in vivo testovania inhibície syntézy sterolov v rôznych tkanivách potkana sa zistilo, že zlúčenina „3A“ (vápenatá soľ rosuvastatínu) pôsobila účinnejšie v pečeni než v periférnych tkanivách, ako to bolo aj očakávané vzhľadom na hodnotu lipofility zlúčeniny „3A“ rovnú 1,62.

V predposlednom odseku na str. 439 (pravý stĺpec) je uvedené, že pečenná selektivita inhibítora HMG-CoA reductázy naznačuje, že bude účinný na znižovanie hladiny cholesterolu a navyše je možné očakávať redukciu vedľajších účinkov v klinickom použití, pretože pečeň je hlavným miestom biosyntézy cholesterolu. V závere je ďalej uvedené, že vzhľadom na oveľa vyššiu účinnosť zlúčeniny „3A“ v porovnaní so sodnou soľou lovastatínu, s pravastatínom a fluvastatínom, novo syntetizované zlúčeniny sú sľubnými kandidátmi na vývoj antiarterosklerotických liečiv, pričom prebiehajú aj klinické skúšky s rosuvastatínom.

Namietaný dokument A3 opisuje pyrimidínové deriváty a ich farmaceuticky prijateľné soli, ktoré inhibujú HMG-CoA reductázu a následne potláčajú biosyntézu cholesterolu, a preto sa používajú na liečenie hypercholesterolémie, hyperlipoproteinémie a aterosklerózy. Na str. 2 v druhom odseku je uvedené, že prvou generáciou liečiv na liečenie aterosklerózy inhibíciou aktivity HMG-CoA reductázy sú nasledujúce statíny, ktoré sú fermentačnými derivátmi, a to mevinolín (sodná soľ lovastatínu), sodná soľ pravastatínu a simvastatín. Medzi druhú generáciu statínov patria syntetické deriváty, ako fluvastatín a BMY 22089. V príklade 1 dokumentu A1 je opísaná sodná soľ rosuvastatínu označená ako zlúčenina „Ia-1“ a v príklade 7 je opísaná vápenatá soľ zlúčeniny „I^{a-1}“. V experimente na strane 13 je sledovaná biologická aktivita statínov, teda ich inhibičných účinkov na aktivitu HMG-CoA reductázy, ktorá je zhrnutá do výsledkov

v Tabuľke 4, podľa ktorej bola zlúčenina „Ia-1“ najúčinnějšía spomedzi sledovaných statínov vzhľadom na referenčné hodnoty účinnosti mevinolinu.

V namietanom dokumente A4 autori porovnávali v in vitro štúdií metabolizmus inhibítorov HMG-CoA reduktázy, a to lovastatínu a pravastatínu v pečeni, ich závislosť na cytochróme P450 3A (ďalej aj „CYP3A“) a liekové interakcie s liekmi, ktoré sú inhibítormi/substrátmi CYP3A. Ich cieľom bolo identifikovať CYP enzýmy podieľajúce sa na metabolizme pravastatínu, jeho porovnanie s metabolizmom lovastatínu, ako aj porovnanie ich liekových interakcií s liečivami závislými na CYP (str. 174). V časti „Results“ (str. 176 až 178) je uvedené, že po inkubácii lovastatínu s ľudskými pečenevými mikrozómami sa tvorili dva metabolity, a to 6'β-hydroxy a 6'-exometylén lovastatín a po inkubácii s pravastatínom boli vytvorené metabolity v nízkej koncentrácii, a preto nebolo možné presne identifikovať ich štruktúru, avšak na základe ďalších postupov boli identifikované dva hlavné metabolity, a to hydroxy pravastatín a 3' α,5' β,6' β-trihydroxy pravastatín.

V abstrakte namietaného dokumentu A4 sú uvedené nasledujúce hodnoty Michaelisovej konštanty (ďalej „K_m“) pre jednotlivé metabolity: 6'β-hydroxy lovastatín: $7,8 \pm 2,7 \mu\text{M}$; 6'-exometylén lovastatín $10,3 \pm 2,6 \mu\text{M}$; 3' α, 5' β,6' β-trihydroxy pravastatín $4,887 \pm 2,185 \mu\text{M}$; hydroxy pravastatín $20,987 \pm 9,389 \mu\text{M}$. Pomocou špecifických enzýmov boli identifikované CYP enzýmy podieľajúce sa na metabolizme pravastatínu, pričom bolo zistené, že len nifedipín (CYP3A) mal značný účinok na tvorbu metabolitov a podstatný účinok nemali inhibítory CYP1A1/2 (fenacetín), CYP2A6 (kumarín), CYP2C8/9 (tolbutamid), CYP2C19 [S-(+)-mefenyotín], CYP2D6 (debrisoquin) a CYP2E1 (chlórzoazon) (str. 177, ľavý stĺpec). Čo sa týka liekových interakcií, cyklosporín, ketokonazol a troleandomycín podstatne znížili tvorbu oboch metabolitov lovastatínu. Čo sa týka pravastatínu, cyklosporín a troleandomycín značne inhibovali tvorbu hydroxy pravastatínu, avšak nemali podstatný vplyv na tvorbu 3' α,5' β,6' β-trihydroxy pravastatínu, zatiaľ čo ketokonazol rovnako ako nifedipín inhibovali tvorbu oboch metabolitov pravastatínu, hoci v prítomnosti $10 \mu\text{M}$ ketokonazolu sa netvoril žiaden hydroxy pravastatín, pri koncentrácii ketokonazolu viac ako $500 \mu\text{M}$ nedošlo k úplnej inhibícii tvorby 3' α,5' β,6' β-trihydroxy pravastatínu.

Porovnaním vplyvu pravastatínu a lovastatínu na metabolizmus cyklosporínu je na str. 177, pravý stĺpec, posledný odsek uvedené, že v prítomnosti $1000 \mu\text{M}$ lovastatínu neboli zistené žiadne metabolity cyklosporínu, na rozdiel od pravastatínu, ktorý ani v koncentrácii väčšej ako $5000 \mu\text{M}$ nemal vplyv na tvorbu metabolitov cyklosporínu AM1 a AM9.

V poslednom odseku na str. 179 namietaného dokumentu A4 je uvedený záver vyplývajúci z in vitro štúdie, že inhibícia metabolizmu pravastatínu katalyzovaného CYP3A by nemala mať významný vplyv na jeho farmakokinetiku.

Namietaný dokument A5 predstavuje klinickú, randomizovanú štúdiu s tromi spôsobmi skríženia liečby, v ktorej boli vyhodnocované farmakokinetiky pravastatínu (20 mg) a digoxínu (0,2 mg) v ustálenom stave u 18 zdravých dobrovoľníkov (muži) po podaní každého liečiva samotného alebo v kombinácii počas 9 dní. V závere abstraktu je uvedené, že farmakokinetiky digoxínu a pravastatínu sa nezmenili po kombinovanom podávaní liečiv, a teda je nepravdepodobné, že kombinovanou terapiou s uvedenými liečivami budú pacienti vystavení riziku v porovnaní s podávaním samotného pravastatínu. V úvode namietaného dokumentu je uvedené, že cieľom predmetnej štúdie bolo zistiť, či pacienti dlhodobo liečení digoxínom a trpiaci súčasne aj hypercholesterolémiou môžu byť zároveň liečení aj inhibítorom HMG-CoA reduktázy, pretože bola zistená interakcia simvastatínu s digoxínom. Z výsledkovej časti na str. 264, pravý stĺpec vyplýva, že nebol zaznamenaný žiaden významný účinok pravastatínu na hodnoty AUC, C_{max} alebo t_{max} digoxínu a rovnako nebol zistený žiaden významný účinok digoxínu na strednú hodnotu AUCs pravastatínu. Autori štúdie na záver zhrnuli, že vzhľadom na zistenú interakciu simvastatínu s digoxínom a vzhľadom na výsledky predmetnej štúdie (pravastatín neinteraguje významne s digoxínom) sa zdá, že inhibítory HMG-CoA reduktázy sa líšia v ich možných interakciách s inými liečivami. Hoci bolo zaznamenané nepatrné zvýšenie hodnoty AUC a C_{max} pravastatínu pri kombinovanom podávaní s digoxínom, tieto hodnoty boli v rozsahu hodnôt zistených po podaní jednej alebo viacnásobných terapeutických dávok pravastatínu a nemali by ovplyvňovať účinok (str. 264, časť „Discussion“).

Cieľom dvoch oddelených randomizovaných, placebo kontrolovaných, skrížených štúdií na desiatich zdravých dobrovoľníkoch uvedených v namietanom dokumente A6 bolo sledovanie účinkov itrakonazolu na farmakokinetiky fluvastatínu a lovastatínu, teda dvoch inhibítorov HMG-CoA reduktázy s rozdielnymi farmakokinetickými vlastnosťami (abstrakt). V abstrakte sú uvedené nasledujúce výsledky: itrakonazol nemal žiaden významný účinok na hodnoty C_{max} alebo celkovú hodnotu AUC fluvastatínu v porovnaní s placebo, avšak hodnoty t_{1/2,z} fluvastatínu boli nepatrne predĺžené pôsobením itrakonazolu; hodnoty C_{max} a celková hodnota AUC lovastatínu boli zvýšené približne pätnásť násobne pôsobením itrakonazolu

a predmetné hodnoty kyseliny lovastatínu dvanásť násobne. Na základe zistených výsledkov autori v abstrakte zhrnuli, že dokonca aj malá denná dávka 100 mg itrakonazolu značne zvýši koncentráciu proliečiva lovastatínu a jeho aktívneho metabolitu v plazme, a preto by lovastatín nemal byť používaný súčasne s itrakonazolom a inými účinnými inhibítormi CYP3A4 na rozdiel od fluvastatínu, ktorého koncentrácia nebola významne zvýšená itrakonazolom, čo naznačuje, že možnosť vzniku liekových interakcií fluvastatínu s itrakonazolom alebo inými účinnými inhibítormi CYP3A4 je v porovnaní s lovastatínom oveľa menšia. V úvode namietaného dokumentu A6 je zhrnuté, že oxidačný metabolizmus lovastatínu je závislý predovšetkým od CYP3A4 a farmakokinetika fluvastatínu sa značne líši od lovastatínu vzhľadom na to, že fluvastatín nie je proliečivo a jeho metabolizmus sa zdá byť závislý od CYP2D9.

V namietanom dokumente A7 je uvedená štúdia zameraná na kombinovanú liečbu s pravastatínom a gemfibrozilom u pacientov trpiacich ťažkou vzdorujúcou familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou. V závere abstraktu je uvedené, že sledovaná liečba je bezpečná a účinná, ale mala by byť aplikovaná len u pacientov trpiacich ťažkou kombinovanou hyperlipidémiou. V časti „Results“ na str. 138, pravý stĺpec je uvedené, že žiaden pacient nebol vylúčený zo štúdie z dôvodu vedľajších účinkov a ani u jedného pacienta sa nevyskytli príznaky myopatie (myalgia a zvýšenie sérovej hladiny kreatínfosfokinázy minimálne na desaťnásobok hornej hranice normy). V časti „Discussion“ na str. 14, pravý stĺpec autori namietaného dokumentu A7 uviedli, že patogenéza vzniku myopatie vplyvom inhibítorov HMG-CoA reduktázy nie je stále jasná a možnou príčinou môže byť zníženie hladiny koenzýmu Q, ktorý je nevyhnutný pre správnu funkciu mitochondrií svalových buniek. Autori ďalej uviedli, že pravastatín je hydrofílny inhibítor HMG-CoA reduktázy, ktorý na rozdiel od lovastatínu a simvastatínu vykazuje vyššiu pečenoú selektivitu, čo môže vysvetľovať nižšiu náchylnosť na vznik myopatie dokonca aj v kombinácii s derivátmi kyseliny fibrovej. Na str. 141, ľavý stĺpec sú opísané aj výsledky predchádzajúcich štúdií, ako napr. Yeshurum et al. (1993), podľa ktorej kombinovaná liečba bezafibrátom s lovastatínom u pacientov s familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou bola dobre tolerovaná, účinná a bez vedľajších účinkov alebo štúdia Easta et al. (1988), podľa ktorej kombinovaná liečba lovastatínom s gemfibrozilom u pacientov s familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou bola rovnako účinná ako liečba v predmetnej štúdii podľa dokumentu A7. V závere autori napriek ich úspešnej štúdii odporučili vykonanie rozsiahlejších a dlhšie trvajúcich štúdií pred zavedením používania sledovanej kombinácie liečiv do praxe.

V namietanom dokumente A8 bol sledovaný účinok liečby fluvastatínom v kombinácii s inými účinnými látkami modifikujúcimi lipidy, ako sú deriváty kyseliny fibrovej (bezafibrát), živice (cholestyramín) a niacín, u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou. Ako vyplýva z abstraktu, kombinácia bola dobre tolerovaná, s výrazným účinkom na profil lipidov, pričom nebol hlásený žiaden výskyt myopatie alebo významné zvýšenie hladiny kreatínkinázy alebo pečenej transaminázy.

Namietaný dokument A9 opisuje metodiku pre priemysel na uskutočňovanie in vitro štúdií zameraných na získavanie informácií o metabolizme liečiv a ich interakciách v priebehu vývoja liečiv, pretože, ako je uvedené v úvode na str. 1, je dôležité zistiť v rannom štádiu vývoja, či liečivo je eliminované primárne nezmenené exkréciou alebo cestou metabolizmu, kedy by mali byť zistené hlavné cesty metabolizmu, čo pomôže v identifikovaní rozdielov u jednotlivcov a čo hrá dôležitú úlohu v interakciách liečiv. Na str. 2 v úvodnej časti je ďalej uvedené, že ako v prípade všetkých metodík vydaných FDA, návrhy nepredstavujú požiadavky, ale ponúkajú vedcom zaoberajúcim sa vývojom liečiv na zváženie možné spôsoby. Hoci oblasť in vitro stanovovania metabolizmu liečiv a ich interakcií sa rozvíja dostatočne rýchlo na prípravu takejto metodiky, úplná a vyčerpávajúca charakteristika in vitro metabolizmu liečiv si vyžaduje ďalšiu prácu s častými revíziami metodiky. Na str. 3 je ďalej uvedené, že in vitro štúdie popísané v dokumente A9 predstavujú len jeden z mnohých prístupov na získavanie informácií o metabolizme a interakciách liečiv. V tretej časti dokumentu sú uvedené ciele pri hodnotení in vitro metabolizmu liečiva, pričom ako príklad je uvedené zistenie, že ak sledovaná molekula nie je substrátom CYP3A4 alebo táto dráha predstavuje iba menší podiel na celkovom metabolizme, potom sa zníži či odpadne záujem o možnú inhibíciu 3A4 metabolizmu liečivami, ako sú ketokonazol a erytromycín alebo možnú indukciu metabolizmu liečivami, ako sú rifampín a antikonvulzíva. Metodika v namietanom dokumente A9 sa ďalej zaoberá koreláciou medzi in vivo a in vitro skúškami, správnym načasovaním štúdií zameraných na metabolizmus a označovaním a zaraďovaním liečiv do určitých skupín, ako napr. silné inhibítory (quinidín pre CYP2D6 alebo ketokonazol pre CYP3A4), ktoré budú pravdepodobne ovplyvňovať všetky liečivá metabolizované danou cestou. Preto, ak sa u nového liečiva zistí, že je substrátom určitého enzýmu P450, potom sa predpokladá aj výskyt interakcií napriek tomu, že nie sú k dispozícii žiadne špecifické údaje. Rovnako by bolo užitočné vedieť, ktorá metabolická cesta nie je zahrnutá v eliminácii liečiva. Na str. 9 sú ďalej uvedené príklady zatriedovania liečiv na základe výsledkov in vitro štúdií: „*Hoci neboli vykonané klinické štúdie, na základe*

metabolizmu tohto liečiva pomocou CYP3A4, ketokonazol, itrakonazol, erytromycín a grapefruitová šťava pravdepodobne ovplyvnia jeho metabolizmus. Okrem toho, rifampin, dexametazon a určité antikonvulzíva (fenytoín, fenobarbital, karbamazepin) môžu indukovať metabolizmus tohto liečiva. A tak, ak je pacient titrovaný na stabilnú dávku tohto liečiva a v priebehu liečby začne užívať aj jeden z týchto induktorov alebo inhibítorov, je dôvodné očakávať, že bude nutné prispôsobiť dávku, aby sa predišlo toxicite alebo neúspešnej liečbe“.

Namietaný dokument A10 predstavuje len návrh metodiky pre priemysel na uskutočňovanie in vivo štúdií zameraných na získavanie informácií o metabolizme liečiv a ich interakciách v priebehu vývoja liečiv, ktorý bol distribuovaný len na pripomienkovanie a nie je určený na zavedenie do praxe. Pre objasnenie je v časti II „Background“ uvedené, že žiaduce aj nežiaduce účinky liečiva vyplývajú z ich koncentrácie v mieste účinku a súvisia s podaným množstvom (dávku) alebo výslednou koncentráciou v krvi, ktorá je závislá od absorpcie, distribúcie, metabolizmu a/alebo exkrécie liečiva. Eliminácia liečiva alebo jeho metabolitov sa uskutočňuje buď metabolizmom (zvyčajne pečeňou) alebo ekréciou (zvyčajne obličkami). Pečeňová eliminácia sa uskutočňuje primárne rodinou enzýmov cytochrómu P450, ktoré sa nachádzajú v pečeňových mikrozómoch, ale môže sa uskutočňovať aj inými enzýmovými systémami, ako napr. N-acetyl a glukuronozyl transferázami. Vplyv súčasného podávania liečiv na pečeňový a črevný metabolizmus je oveľa zložitejší, ak liečivo, vrátane proliečiva, je metabolizované na jeden alebo viac aktívnych metabolitov.

Z opisnej časti zo str. 2 (časť „Oblasť techniky“) a zo str. 3 (časť „Podstata vynálezu“), ako aj zo samotnej definície patentových nárokov vyplýva, že predmetom ochrany napadnutého patentu sú neinteragujúce kombinácie liečiv obsahujúce rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4, ako kombinovaný produkt na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii (pri liečení hyperlipidémie u ľudí, ktorí sa podrobujú imunosupresívnej chemoterapii; patentové nároky 1 až 10), farmaceutický prípravok obsahujúci rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 a farmaceuticky prijateľné riedidlo, nosič alebo adjuvans (patentové nároky 11 až 14), lieková súprava obsahujúca prvé liečivo rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a druhé liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 (patentové nároky 15 až 22) a použitie rosuvastatínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli spolu s inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 na výrobu lieku na použitie pri liečení pacienta, ktorý vyžaduje podanie HMG-CoA reduktázového inhibítora a druhého liečiva, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4.

Cieľom vynálezu chráneného napadnutým patentom bolo zistiť metabolickú cestu rosuvastatínu, teda [¹⁴C]-značeného „Agens“ in vitro v ľudských hepatocytoch a stanoviť špecifický izoenzým podieľajúci sa na metabolizme rosuvastatínu (str. 5, riadky 1 až 3 napadnutého patentu) a ďalej poskytnúť uvedené bezpečné neinteragujúce kombinácie na použitie v terapii na zníženie cholesterolu u pacientov, ktorí absolvujú imunosupresívnu chemoterapiu (str. 6, riadky 40 až 43), teda kombinácie, ktoré pri podávaní nemajú na pacienta škodlivé účinky v dôsledku metabolizmu liečiva izoenzýmom 3A4 cytochrómu P450 (str. 4, riadky 3 až 5), kedy rosuvastatín neovplyvňuje metabolizmus imunosupresív a naopak (str. 7, riadky 35 a 36), pričom obe liečivá predmetnej kombinácie sú podávané buď spoločne v tom istom farmaceutickom prípravku alebo oddelene, a to súčasne alebo postupne (str. 4, riadky 11 až 13). Cieľom vynálezu bolo aj poskytnutie bezpečnej neinteragujúcej kombinácie obsahujúcej rosuvastatín a fibrátové liečivo alebo niacín na použitie v terapii na zníženie lipidov u pacientov trpiacich zmiešanou hyperlipidémiou a hypertriglyceridémiou (str. 11, riadky 32 až 34) a napokon, ako to vyplýva zo šiesteho závislého patentového nároku a zo str. 4, aj poskytnutie bezpečnej neinteragujúcej kombinácie obsahujúcej rosuvastatín a kardiovaskulárne liečivo.

Pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti úrad postupoval v zmysle zásad metódy „problém – riešenie“, na základe ktorej je v maximálnej možnej miere zachovaná objektívnosť v procese hodnotenia tohto kritéria patentovateľnosti, t.j. hodnotenie vynálezcovskej činnosti na základe stanovenia objektívneho technického problému. Vlastný postup hodnotenia vynálezcovskej činnosti na základe tejto metódy je možné rozdeliť na nasledujúce časti:

- identifikácia najbližšieho stavu techniky,
- definovanie objektívneho technického problému, ktorý mal byť vyriešený napadnutým patentom na základe technických účinkov dosiahnutých technickými znakmi napadnutého patentu, ktoré sú rozdielne od technických znakov najbližšieho stavu techniky,

- posúdenie, či predmetné riešenie napadnutého patentu je, resp. nie je zrejmé pre odborníka v danej oblasti techniky na základe stavu techniky a objektívneho technického problému.

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie patentu označil predložené dokumenty A1 a A2 v kombinácii s namietanými dokumentmi A3 a A4 až A8 za relevantné na preukázanie nedostatku vynálezcovskej činnosti neinteragujúcich kombinácií rosuvastatínu s liečivom, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4, konkrétne s liečivom znižujúcim hladinu cholesterolu, s kardiovaskulárnym liečivom alebo s imunosupresívom, farmaceutických prípravkov a liekových súprav obsahujúcich predmetné kombinácie, ako aj na preukázanie nedostatku vynálezcovskej činnosti ďalšieho použitia v medicíne definovaného v patentovom nároku 23.

Dokument predstavujúci najbližší stav techniky, ktorý je základom pre posúdenie otázky zrejmosti v zmysle rozhodnutia sťažnostného senátu T606/89 by mal patriť do rovnakej alebo príbuznej oblasti techniky ako napadnutý patent, mať podobný cieľ/účel alebo účinok, zodpovedať podobnému použitiu a musí mať s napadnutým patentom čo najviac spoločných znakov.

Z definície nezávislých patentových nárokov je zrejmé, že v napadnutom patente konkrétne ide o ochranu neinteragujúcej kombinácie liečiv ako kombinovaného produktu na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii (hlavný patentový nárok), o ochranu farmaceutického prípravku obsahujúceho dve neinteragujúce liečivá spolu s farmaceuticky prijateľným riedidlom, nosičom alebo adjuvansom (nezávislý patentový nárok 11), ďalej o ochranu liekovej súpravy obsahujúcej dve neinteragujúce liečivá (nezávislý patentový nárok 15) a o ochranu použitia dvoch neinteragujúcich liečiv na výrobu lieku na použitie pri liečení pacienta, ktorý vyžaduje podanie HMG-CoA reduktázového inhibítora a druhého liečiva, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4 (nezávislý patentový nárok 23), pričom samotné liečivá obsiahnuté v kombinovaných prípravkoch definovaných v patentových nárokoch (nezávislých aj závislých) a ich medicínske použitie je známe zo stavu techniky (agens – str. 3, riadky 31 až 33; liečivá na zníženie cholesterolu – str. 4, riadky 16 až 19; kardiovaskulárne liečivá – str. 3, riadky 20 až 23; imunosupresívne liečivá - str. 6, riadky 20, 21 a str. 7, riadky 47 až 51; substráty, inhibítory a induktory P450 3A4 - str. 3, riadky 37 až 49).

Pre hlavný patentový nárok boli v napadnutom patente identifikované nasledujúce technické znaky: neinteragujúca kombinácia liečiv ako kombinovaný produkt na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii, rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ a liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.

Po preskúmaní všetkých namietaných dokumentov, ich cieľov/účelov, účinkov alebo použitia, ako aj ich technických znakov je potrebné konštatovať, že cieľom namietaných dokumentov A2 a A3 je syntéza a preukázanie biologickej aktivity zlúčenín, ktoré inhibujú aktivitu HMG-CoA reduktázy, teda patria síce do príbuznej oblasti techniky, avšak ich cieľom nie je poskytnutie neinteragujúcej kombinácie sledovaných inhibítorov HMG-CoA reduktázy s ďalšími účinnými látkami, neriešia problém kombinovanej terapie, a preto o nich nie je možné uvažovať ako o dokumentoch, ktoré by mohli predstavovať najbližší stav techniky. Rovnako namietané A9 a A10 nie je možné považovať za dokumenty najbližšieho stavu techniky, pretože oba predstavujú metodiku na uskutočňovanie in vitro (A9) a in vivo (A10) štúdií týkajúcich sa metabolizmu a interakcií liečiv na teoretickej úrovni, pričom dokument A10 je len návrhom metodiky, ktorý bol distribuovaný v danom znení na pripomienkovanie.

Po preskúmaní ostatných šiestich namietaných dokumentov (A1, A4 až A8) a ich porovnaní s predmetom napadnutého patentu je možné konštatovať, že všetky patria do rovnakej oblasti techniky ako napadnutý patent a sú zamerané na sledovanie metabolizmu zlúčenín patriacich do skupiny statínov a ich liekových interakcií s ďalšími liečivami. Vzhľadom na to, že v namietanom dokumente A4 autori sledovali a porovnávali metabolizmus lovastatínu a pravastatínu len v in vitro štúdií s cieľom identifikovať CYP enzýmy podieľajúce sa na metabolizme pravastatínu a porovnať vplyv rôznych CYP enzýmov na tvorbu metabolitov pravastatínu, nie je možné pri absencii in vivo štúdií (terapia zameraná na pacientov po transplantácii) ani o dokumente A4 uvažovať ako o dokumente predstavujúcom najbližší stav techniky. Napriek tomu, že predmetom namietaného dokumentu A5 sú neinteragujúce kombinácie pravastatínu s digoxínom, ani tento dokument nie je najbližším stavom techniky vzhľadom na to, že digoxín nie je metabolizovaný enzýmami cytochrómu P450, ale je substrátom p-glykoproteínu a in vivo štúdia bola uskutočňovaná na zdravých dobrovoľníkoch.

Odborník v danej oblasti techniky by nepovažoval ani namietaný dokument A6 za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente vzhľadom na to, že in vivo štúdia, v ktorej boli sledované účinky itrakonazolu na farmakokinetiky dvoch zástupcov statínov, a to lovastatínu a fluvastatínu, bola uskutočňovaná na zdravých dobrovoľníkoch, ako aj vzhľadom na to, že itrakonazol síce je inhibítorom CYP3A4, avšak nepatrí do skupiny liečiv znižujúcich cholesterol, ani do skupiny imunosupresív a nie je ani liečivom používaným v terapii kardiovaskulárnych ochorení.

Čo sa týka namietaných dokumentov A7 a A8, predmetom oboch dokumentov boli štúdie zamerané na kombinovanú liečbu statínov (pravastatínu v A7, fluvastatínu v A8) s ďalším liečivom modifikujúcim lipidy, a to s gemfibrozilom v dokumente A7 a bezafibrátom a niacínom v dokumente A8. Vzhľadom na to, že in vivo štúdie boli zamerané na pacientov s ťažkou vzdorujúcou familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou (A7) a familiárnou hypercholesterolémiou (A8), avšak nie na pacientov po transplantácii, ani tieto dokumenty nepredstavujú najbližší stav techniky pre posúdenie vynálezcovskej činnosti hlavného patentového nároku.

Z podrobného rozboru namietaného dokumentu A1 a jeho porovnania s predmetom napadnutého patentu je zrejme, že patrí do rovnakej oblasti techniky ako napadnutý patent, sú v ňom opísané neinteragujúce kombinácie liečiv obsahujúce inhibítory HMG-CoA reductázy, teda statíny použité v terapii na súčasné, oddelené alebo postupné podávanie pacientom po transplantácii spolu s ďalším liečivom, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4 ako aj kombinácie statínov s liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi P450 izoenzýmu 3A4 na liečenie hyperlipidémie a hypercholesterolémie, napr. s gemfibrozilom, a preto by tento dokument bol pre odborníka v danej oblasti techniky najslubnejším odrazovým mostíkom na dosiahnutie cieľa vytýčeného vynálezom.

Najskôr je potrebné posúdiť splnenie podmienky vynálezcovskej činnosti hlavného patentového nároku, predmetom ktorého je neinteragujúca kombinácia liečiv obsahujúca rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom CYP3A4 ako kombinovaný produkt na súčasné, oddelené alebo postupné použitie v terapii.

Vychádzajúc z namietaného dokumentu A1 ako dokumentu predstavujúceho najbližší stav techniky, kde sú opísané neinteragujúce kombinácie statínov s inhibítormi, induktormi alebo substrátmi CYP3A4, ako napr. fluvastatínu s gemfibrozilom alebo niacínom (str. 8, ľavý stĺpec, prvý odsek), pravastatínu alebo fluvastatínu s cyklosporínom alebo inými liečivami známymi ako inhibítory a/alebo substráty CYP3A (str. 9, pravý stĺpec, druhý odsek dokumentu A1), technickým znakom a s tým súvisiacim technickým účinkom, ktorým sa napadnutý patent odlišuje od dokumentu A1 je prítomnosť statínu, ktorý nie je v neinteragujúcich kombináciách popísaných v namietanom dokumente A1 uvedený, a to rosuvastatínu. Z opisu na str. 2 napadnutého patentu (časť „Oblasť techniky“) vyplýva, že neinteragujúca kombinácia definovaná v napadnutom patente je bezpečná kombinácia liečiv, čo znamená, že po jej podaní sa nevyskytnú u pacientov s hyperlipidémiou nežiaduce účinky (myopatia alebo rabdomyolýza), ktoré sú spojené s užívaním statínov v kombinácii s gemfibrozilom, niacínom, cyklosporínom alebo erytromycínom, teda substrátmi CYP3A4 (str. 2, riadky 53 až 60 až str. 3, riadky 1 až 4 napadnutého patentu). Ako hlavná nevýhoda statínov dostupných na liečenie hyperlipidémie, konkrétne „superstatínu“ atorvastatínu, je v opise napadnutého patentu na str. 3 uvedená jeho metabolická cesta pomocou enzýmu 3A4 cytochrómu P450, v dôsledku čoho dochádza k interakciám s inými liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi rovnakého enzýmu, akým je metabolizovaný atorvastatín. Preto napríklad „...napriek nižšej účinnosti v dávkovaní, ktoré je momentálne k dispozícii, je pri hypercholesterolémii pravastatín liekom voľby pri kombinácii s inými liečivami, kde je možnosť interakcie liečiv neprijateľne vysoká“ (str. 3, riadky 24 až 26 napadnutého patentu). Vzhľadom na to, ako je uvedené na str. 3, riadky 34 až 36 napadnutého patentu, že agens, teda rosuvastatín nie je metabolizovaný CYP3A4 a nepredstavuje preto riziko pre interakciu liečiv ako iné v súčasnosti dostupné „superstatíny“ alebo iné bežne dostupné statíny, ako aj vzhľadom na vyššie uvedený technický účinok dosiahnutý rozdielnym technickým znakom (zámena statínu rosuvastatínom), objektívnym technickým problémom, ktorý mal byť napadnutým patentom vyriešený, je poskytnutie alternatívnej neinteragujúcej kombinácie, po podaní ktorej je riziko výskytu myopatie minimálne.

Pre posúdenie splnenia podmienky vynálezcovskej činnosti vzhľadom na stav techniky a vzhľadom na definovaný objektívny technický problém je ďalej potrebné určiť, či by odborník v danej oblasti techniky čeliaci danému objektívnemu technickému problému priamo uplatnil poznatky odvodené z namietaných dokumentov na vyriešenie tohto problému, teda či by zrejším spôsobom zmenil alebo upravil najbližší stav techniky v očakávaní vyriešenia objektívneho technického problému.

Ako už bolo uvedené, z podrobného rozboru namietaného dokumentu A1 je zrejmé, že už pred dňom vzniku práva prednosti napadnutého patentu existoval v danej oblasti techniky problém výskytu myopatie po podaní statínov v kombinácii s liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi niektorého z enzýmov cytochrómu P450, čo ovplyvňuje farmakokinetiku statínov, ktorých metabolizmus je závislý od rovnakého enzýmu cytochrómu P450, a preto bolo uskutočnené veľké množstvo in vitro a in vivo štúdií prezentovaných v namietanom dokumente A1, v ktorých bolo na základe analýz farmakokinetických parametrov zistené, že jednotlivé statíny majú rozdielny potenciál pre vznik liekových interakcií, a preto boli štúdiami sledované rôzne kombinácie statínov s liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi CYP3A4 s cieľom zistiť, ktoré kombinácie liečiv sú bezpečné napr. aj na podanie pacientom po transplantácii, u ktorých je vyžadovaná aj liečba inhibítormi HMG-CoA reduktázy. Na základe uvedeného je teda možné konštatovať, že objektívny technický problém, ktorý mal byť napadnutým patentom vyriešený, je v dokumente A1 uvedený.

Na základe experimentu opísaného v časti „Príklady uskutočnenia“ na str. 5 napadnutého patentu, ktorého cieľom bolo zistiť metabolickú cestu rosuvastatínu ($[^{14}\text{C}]$ -značeného Agens) in vitro v ľudských hepatocytoch a stanoviť špecifický izoenzým podieľajúci sa na metabolizme rosuvastatínu je možné konštatovať, že technický problém bol vyriešený použitím rosuvastatínu, ako ďalšieho zástupcu skupiny statínov. Z uvedeného príkladu vyplýva, že bola vyhodnocovaná rýchlosť a rozsah metabolizmu rosuvastatínu, boli porovnávané schopnosti selektívnych inhibítorov cytochrómu P450 (Tabuľka 1) znížiť metabolizmus rosuvastatínu, na základe čoho sa zistilo, že rosuvastatín bol inhibovaný sulfafenazolom (2C9) a omeprazolom (2C19) (posledný odsek, str. 5) a výsledky získané in vitro sa použili na predikciu variability farmakokinetiky rosuvastatínu v populácii a pravdepodobných účinkov na farmakokinetiku rosuvastatínu pri kombinovanom podávaní so známymi inhibítormi/induktormi enzýmu cytochrómu P450.

Uvedené konštatovania obsiahnuté v napadnutom patente boli v priebehu konania o udelení napadnutého patentu doložené podaním majiteľov napadnutého patentu (predtým prihlasovateľov) z 24.2.2010. Ako súčasť predmetnej odpovede na správu úradu o výsledku úplného prieskumu, majitelia napadnutého patentu doložili dôkazy preukazujúce pravdivosť zistení experimentu, že rosuvastatín nie je metabolizovaný izoenzýmom 3A4 cytochrómu P450 klinicky významným spôsobom, ako to vyplýva z doloženého posteru s názvom „ZD4522 – An HMG-CoA reductase inhibitor free of metabolically mediated drug interactions. Metabolic studies in human in vitro systems“ prezentovaného na 29th Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology, 17-19. September 2000, Chicago, IL, USA (ďalej ako „D1“), kde je v časti „Results“ uvedené, že metabolizmus rosuvastatínu (zo štruktúrneho vzorca na obr. 1 vyplýva, že zlúčeninou označenou ako „ $[^{14}\text{C}]$ -ZD4522“ je rosuvastatín) v ľudských pečeňových bunkách bol značne inhibovaný v prítomnosti selektívnych inhibítorov sulfafenazolu (CY(2C9) a omeprazolu (CYP2C19) a v nevýznamnej miere bol inhibovaný v prítomnosti quinidínu (CYP2D6) a ketokonazolu (CYP3A4). V závere posteru je uvedené, že rosuvastatín má len minimálny inhibičný účinok na izoenzýmy cytochrómu P450 in vitro aj vo vyšších koncentráciách, ako sú predpokladané in vivo koncentrácie, a preto je málo pravdepodobné, že by rosuvastatín vykazoval klinicky významné interakcie inhibíciou klírensu súčasne s ním podávaného liečiva. V predmetnej odpovedi majiteľov patentu bolo ďalej uvedené, že boli uskutočnené aj interakčné in vivo štúdie rosuvastatínu s erytromycínom (inhibítor CYP3A4), čo bolo doložené odkazom na štúdiu Cooper et al.: „The effect of erythromycin on the pharmacokinetics of rosuvastatin“, European Journal of Clinical Pharmacology (2003), 1.4.2003, str. 1-7 (ďalej ako „D2“) ako aj interakčné in vivo štúdie rosuvastatínu s ketokonazolom (inhibítor CYP3A4), čo bolo doložené odkazom na štúdiu Cooper et al.: „Lack of effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy subjects“, British Journal of Clinical Pharmacology, 2002, 55(1), str. 94-99 (ďalej ako „D3“).

Z výsledkov uvedených štúdií na zdravých dobrovoľníkoch je zrejmé, že po spoločnom podávaní rosuvastatínu a erytromycínu nebolo pozorované zvýšenie koncentrácie rosuvastatínu v plazme, čo naznačuje, že metabolizmus cez CYP3A4 nezohráva dôležitú úlohu v metabolizme a klírens rosuvastatínu (str. 6, časť „Discussion and conclusions“ dokumentu D2) a po spoločnom podávaní rosuvastatínu a ketokonazolu neboli pozorované žiadne zmeny vo farmakokinetike rosuvastatínu u zdravých dobrovoľníkov, čo naznačuje, že CYP3A4 sa nepodieľa na eliminácii rosuvastatínu (str. 98, časť „Discussion“ dokumentu D3).

Navrhovateľ v predloženom návrhu uviedol, že neinteragujúce kombinácie statínu, ktorý nie je metabolizovaný prostredníctvom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 s inhibítormi, induktormi alebo substrátmi izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450, teda napr. s liečivom znižujúcim hladinu cholesterolu (bezafibrát, fenofibrát, gemfibrozil, niacín), s kardiovaskulárnym liečivom (digoxín) alebo s imunosupresívom (cyklosporín) boli opísané v dokumentoch A1 a A4 až A8, pričom nahradenie statínu, ako je fluvastatín alebo pravastatín rosuvastatínom je pre odborníka zrejmý a rutinný krok, rovnako ako aj

spôsob podania alebo dávkovanie prvého liečiva, keďže dávkovanie zjavne spadá do rozmedzia uvedeného v namietanom dokumente A3.

Je možné súhlasiť s názorom navrhovateľa, že priemerný odborník v danej oblasti techniky by zrejším spôsobom, bez nutnosti vynaloženia vynálezcovského úsilia vyriešil definovaný objektívny technický problém uplatnením poznatkov uvedených jednak v dokumente najbližšieho stavu techniky, ako aj v ďalších namietaných dokumentoch z nasledujúcich dôvodov: z namietaného dokumentu A1 (Tabuľka 3, str. 10) je zrejmé, že napriek rozdielnosti statínov, čo sa týka ich štruktúry a profilu toxicity a napriek podobnosti v účinku na znižovanie lipidov, bolo analýzami zistené, že majú rozdielne farmakokinetické parametre, a preto niektoré zo statínov môžu mať menší potenciál na vznik liekových interakcií. Ako je uvedené v dokumente A1, rozdielnosť vo farmakokinetických parametroch a spôsobe distribúcie do tkanív jednotlivých statínov vyplýva z ich odlišnej rozpustnosti vo vode a závislosti od CYP metabolizmu, pričom ako najhydrofilnejšie statíny sa uvádzajú pravastatín a fluvastatín. Na str. 8 dokumentu A1 je uvedené, že inhibícia syntézy kyseliny mevalónovej v priečne pruhovaných svalových bunkách vplyvom statínov môže byť príčinou vzniku myopatie, pričom štúdiou Negre-Aminou et al. bolo preukázané, že rast buniek je v najmenšej miere inhibovaný práve pravastatínom a fluvastatínom, teda hydrofilnými statínmi. Zo str. 9, posledný odsek v ľavom stĺpci až predposledný odsek v pravom stĺpci dokumentu A1 je zrejmé, že lipofilnejšie inhibítory HMG-CoA reductázy ľahšie prenikajú bunkovou membránou do priečne pruhovaných svalov ako pravastatín s hydrofilnou povahou, ktorý je v pečeni transportovaný do pečeňových buniek aktívnym transportným mechanizmom špecifickým pre membránu hepatocytov, a teda špecifická distribúcia pečeňovými bunkami je výhodnou vlastnosťou hydrofilných inhibítorov HMG-CoA reductázy, preto sa dá očakávať, že na dosiahnutie intracelulárnej koncentrácie dostatočnej na poškodenie priečne pruhovaných svalových buniek je potrebná vyššia koncentrácia inhibítorov HMG-CoA reductázy v plazme s hydrofilným než s lipofilným charakterom. Z časti 4.2. namietaného dokumentu A1 ďalej vyplýva, že transport a metabolizmus statínov v tenkom čreve môže mať väčší vplyv na farmakokinetiku liekových interakcií s imunosupresívami ako v pečeni aj vzhľadom na to, ako je uvedené na str. 11, pravý stĺpec, že nedávno bolo zistené okrem iných liečiv, ktoré sú substrátmi CYP3A, aj pre cyklosporín, že metabolizmus liečiv prebiehajúci prostredníctvom CYP3A v čreve má dôležitý vplyv na liekové interakcie, keďže 80% celkového CYP enzymatického systému v čreve tvoria CYP3A enzýmy a množstvo CYP3A enzýmov v čreve je rovné 80-100% enzýmov nájdených v pečeni.

Vzhľadom na uvedené, ako aj vzhľadom na to, že neboli zaznamenané žiadne prípady rhabdomyolýzy po podaní pravastatínu alebo fluvastatínu spoločne s cyklosporínom alebo iným liečivom (str. 9, pravý stĺpec, tretí odsek dokumentu A1) a z výsledkov klinických štúdií, v ktorých bol podávaný fluvastatín v kombinácii s gemfibrozilom alebo niacínom nebolo zistené zvýšené riziko myopatie (str. 8, ľavý stĺpec, prvý odsek dokumentu A1), odborník v danej oblasti techniky by bol motivovaný zameniť pravastatín alebo fluvastatín v kombináciách z dokumentu A1 účinnším statínom (záver namietaného dokumentu A2) rosuvastatínom, a to hlavne na základe skutočností uvedených v namietanom dokumente A2, podľa ktorých zlúčeniny s hodnotou lipofility < 2 vykazujú pečeňovú selektivitu, a preto rosuvastatín, ktorý vo svojej štruktúre obsahuje stabilnú hydrofilnú sulfónamidovú skupinu a má hodnotu lipofility rovnú 1,62 bol účinnejší v pečeni ako v periférnych tkanivách. Dá sa predpokladať, že majitelia napadnutého patentu mohli vychádzať z predmetných vedomostí zverejnených v stave techniky pred dátumom priority napadnutého patentu, o čom svedčí aj Príklad 1 v napadnutom patente, kde je na str. 6 až 11 opísaný plán in vivo štúdie, ktorej cieľom bolo porovnať bezpečnosť podávania rosuvastatínu pacientom po transplantácii srdca, ktorí sú liečení imunosupresívami cyklosporínom a tacrolimom a zároveň trpiacich hypercholesterolémiou, preto je vyžadovaná aj liečba inhibítorom HMG-CoA reductázy. V predmetnej štúdii mal byť pacientom pod imunosupresívnou chemoterapiou podávaný buď rosuvastatín alebo pravastatín, a to v rovnakom čase, a ak nie v tom istom okamihu, tak v relatívne krátkom intervale ako imunosupresívna chemoterapia, ako napr. v ten istý deň v priebehu 6, 3, 2 alebo 1 hodiny, s cieľom zistiť, ako sa zníži hrúbka aterómových plátov v koronárnych artériách, ďalej ako sa zníži LDL-C a ako sa udrží alebo zvýši HDL-C po podaní rosuvastatínu v porovnaní s pravastatínom. Výsledky, ktoré boli dosiahnuté predmetnou štúdiou však nie sú v príkladovej časti ani nikde v opise napadnutého patentu uvedené a neboli ani doložené v priebehu konania o udelenie, a preto je potrebné konštatovať, že vzhľadom na to, že každá zo zlúčenín použitá v kombinácii ako aj jej použitie a terapeutické účinky sú známe zo stavu techniky, preto ich použitie v kombinácii na rovnaké použitie v medicíne bez doloženia neočakávaných lepších výsledkov, resp. účinkov nie je možné považovať za riešenie, ktoré by zahŕňalo vynálezcovský krok, ale len za alternatívne riešenie.

Čo sa týka zistenia, že rosuvastatín neinteraguje s liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi CYP3A4 vzhľadom na to, že nie je týmto enzýmom metabolizovaný, toto je možné považovať len

za rutinnú experimentálnu činnosť, ktorú by odborník v danej oblasti vykonával za účelom zistiť najlepšie a najbezpečnejšie dávkovanie účinných látok podávaných v kombinácii. Skutočnosť, že stanovenie, či liečivo je inhibítorom, induktorom alebo substrátom enzýmu P450, sa vykonáva postupom, ktorý je odborníkovi známy a „...spočíva v tom, že sa rádioaktívne značené liečivo aplikuje na hepatocyty alebo mikrozómy z hepatocytov alebo izolovaný enzým P450 a potom sa použije analytická metóda, ako je napríklad HPLC, na stanovenie tvorby metabolitov“ uviedli aj majitelia v opise napadnutého patentu na str. 4, riadky 7 až 10. To, že je tento postup bežný v danej oblasti techniky a nepresahuje bežné vedomosti odborníka, je zrejmé aj z najbližšieho stavu techniky (dokument A1), kde je na str. 15, pravý stĺpec, prvý odsek uvedené, že štandardné metódy na identifikáciu CYP enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme špecifických liečiv boli publikované Wrightonom et al. v „In vitro methods for assessing human hepatic drug metabolism: their use in drug development“, Drug Metab. Rev., 25: 453-484, 1993.

Z experimentu opísaného na str. 5 napadnutého patentu je zrejmé, že na stanovenie izoenzýmov podieľajúcich sa na metabolizme rosuvastatínu sa použili selektívne inhibítory P450, pričom bola sledovaná ich schopnosť znížiť metabolizmus rosuvastatínu (riadky 45 až 48) a to tak, že sa inkuboval rosuvastatín s mikrozómami ľudskej pečene za prítomnosti alebo absencie selektívnych inhibítorov a následne sa vysoko účinnou kvapalinovou chromatografiou (HPLC) stanovil chromatografický profil vznikajúcich metabolitov. Špecifický postup použitý v experimente napadnutého patentu je však bežným postupom používaným na stanovenie metabolických dráh skúmaných liečiv, ako to vyplýva aj z namietaného dokumentu A1, kde je na str. 20, ľavý stĺpec použitý rovnaký postup pre stanovenie enzýmov podieľajúcich sa na metabolizme atorvastatínu, pričom prehľad selektívnych inhibítorov je možné nájsť v mnohých publikáciách, ako napr. v Rendic and DiCarlo: „Human cytochrome P450 enzymes: A status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors“, Drug Metab. Rev., 29: 413-580, 1997 (str. 20, ľavý stĺpec dokumentu A1), ktorý bol použitý pri stanovení enzýmov pre atorvastatín. Na uvedený prehľad je možné nájsť odkaz aj v napadnutom patente na str. 4, riadky 47 až 49. Rovnaký postup bol použitý v iných in vitro štúdiách opísaných v dokumente A1, napr. aj na stanovenie metabolitov cerivastatínu alebo aj v namietanom dokumente A4 (str. 174 a 175, „Materials and Methods“), a preto nie je možné považovať zistenie skutočnosti, ktoré enzýmy sa podieľajú na metabolizme rosuvastatínu za takú, ktorá by si vyžadovala vynaloženie úsilia prekračujúceho bežné vedomosti odborníka v danej oblasti techniky.

Na základe všetkých uvedených skutočností je teda nutné zhodnotiť voľbu rosuvastatínu na vyriešenie objektívneho technického problému ako zrejmú a predstavujúcu len alternatívne riešenie, ktoré vyplýva pre odborníka v danej oblasti techniky z namietaných dokumentov A1 v spojení s namietanými dokumentmi A2 a A4 zrejmým spôsobom bez nutnosti použitia činnosti, ktorú by bolo možné hodnotiť ako vynálezcovskú, a teda predmet riešenia definovaný v hlavnom patentovom nároku v čase udelenia nespĺňal podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Ďalej je potrebné posúdiť vynálezcovskú činnosť závislých patentových nárokov .

Podľa závislého patentového nároku 2, druhým liečivom v neinteragujúcej kombinácii liečiv je inhibítor alebo induktor P450 izoenzýmu 3A4, čo predstavuje dve možnosti z troch, uvedených v definícii druhého liečiva v hlavnom patentovom nároku, ktoré boli v spojení s ostatnými znakmi definovanými v hlavnom nároku posúdené ako zrejmé, preto ani riešenie uvedené v druhom nároku nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Podľa závislého patentového nároku 3, druhým liečivom v neinteragujúcej kombinácii liečiv je liečivo na zníženie cholesterolu, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4. V patentových nárokoch 4 a 5, ktoré sú závislé na nároku 3, sú vymenované konkrétne liečivá, a to bezafibrát, klofibrát, fenofibrát, gemfibrozil a niacín v nároku 4 a fenofibrát v nároku 5. V príklade 2 na str. 11 napadnutého patentu je uvedené, že kombinácia statínu s gemfibrozilom alebo niacínom, teda substrátmi CYP3A4 je kontraindikovaná v príbalových informáciách všetkých komerčne dostupných statínov v USA aj v Európe, tieto sa však predpisujú pri zvlášť závažných stupňoch hypercholesterolémie, ako napríklad pacientom s familiárnou zmiešanou hyperlipidémiou, u ktorých je potom pravidelne sledovaná hodnota kreatínkinázy. Na základe zistenia, že rosuvastatín nie je metabolizovaný CYP3A4, pôvodcovia napadnutého patentu ďalej zistili, že rosuvastatín je účinný pri liečbe zmiešanej hyperlipidémie a hypertriglyceridémie, ak sa podáva s fibrátovým liečivom v jednom farmaceutickom prípravku alebo oddelene (str. 11, riadky 15 až 37), pričom táto kombinácia má taktiež aditívny alebo synergický účinok. Štúdiá na vyhodnotenie účinkov kombinovaného podávania rosuvastatínu a fenofibrátu uvedená v príklade 2 napadnutého patentu bola uskutočnená na zdravých dobrovoľníkoch (str. 12, riadky 50 až 57).

Z namietaných dokumentov možno vo vzťahu k znakom uvedeným v patentovom nároku 2 pokladať namietaný dokument A7 za dokument predstavujúci najbližší stav techniky vzhľadom na to, že je tu popísaná štúdia zameraná na kombinovanú liečbu u pacientov trpiacich familiárnou kombinovanou hyperlipidémiou podávaním pravastatínu s gemfibrozilom, ktorá bola bezpečná a účinná. Rovnako v dokumente A7 je v časti „Discussion“ uvedené, že možnou príčinou vzniku myopatie môže byť zníženie hladiny koenzýmu Q, ktorý je nevyhnutný pre správnu funkciu mitochondrií svalových buniek a vzhľadom na to, že pravastatín je hydrofilný inhibítor HMG-CoA reductázy, ktorý na rozdiel od lovastatínu a simvastatínu vykazuje vyššiu pečeneňovú selektivitu, tento môže vykazovať nižšiu náchylnosť na vznik myopatie dokonca aj v kombinácii s derivátmi kyseliny fibrovej.

Ďalej je potrebné uviesť, že aj z namietaného dokumentu A1 je zrejmé, že po podaní fluvastatínu s gemfibrozilom alebo niacinom, teda liečivami na zníženie cholesterolu, nebolo zistené zvýšené riziko myopatie. Podobne v namietanom dokumente A8 bol sledovaný účinok liečby fluvastatínom v kombinácii s inými účinnými látkami modifikujúcimi lipidy, ako sú deriváty kyseliny fibrovej (bezafibrát) a niacín, u pacientov s familiárnou hypercholesterolémiou, pričom takéto kombinácie boli dobre tolerované, s výrazným účinkom na profil lipidov a nebol hlásený žiaden výskyt myopatie alebo významné zvýšenie hladiny kreatínkinázy alebo pečeneňovej transaminázy. Uvedené je v súlade s predchádzajúcim konštatovaním hydrofilnity a od CYP3A nezávislého metabolizmu pravastatínu a fluvastatínu, teda vlastnosťami, ktoré boli zistené aj pri rosuvastatíne.

Zároveň v príklade 2 ani nikde v opise napadnutého patentu neboli uvedené výsledky tu popísanej štúdie, nebol preukázaný ani aditívny ani synergický účinok oboch liečiv, ktorých terapeutické účinky sú známe zo stavu techniky a proklamovanými výstupmi predmetnej štúdie mali byť farmakokinetické parametre (AUC a t_{max} , $t_{1/2}$, a C_{min}) nie farmakodynamické parametre.

Vzhľadom na uvedené ako aj vzhľadom na všetky argumenty uvedené vyššie, je možné považovať zámenu pravastatínu rosuvastatínom v kombinácii s derivátmi kyseliny fibrovej, teda s liečivami na zníženie cholesterolu, za zrejmu a nevyžadujúcu si vynaloženie vynálezcovského úsilia, a preto predmet riešenia patentových nárokov 3 až 5 nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Podľa závislého patentového nároku 6, druhým liečivom v neinteragujúcej kombinácii liečiv je liečivo na liečenie kardiovaskulárnych ochorení, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4. V patentovom nároku 7 závislom na nároku 6 sú vymenované konkrétne liečivá, a to digitoxin, diltiazem, losartan, nifedipine, quinidine, verapamil a warfarin. Vzhľadom na to, že v namietanom dokumente A1 je uvedené, že neboli zistené žiadne prípady rhabdomyolýzy po podaní pravastatínu v kombinácii s inými liečivami, ktoré sú známe ako CYP3A inhibítory a/alebo induktory (str. 9, pravý stĺpec, riadky 16 až 19), rovnako neboli zistené žiadne klinicky významné interakcie fluvastatínu s liečivami, ktoré sú CYP3A substrátmi alebo inhibítormi (str. 19, pravý stĺpec, predposledný odsek) a neboli zistené ani klinicky významné interakcie pravastatínu s liečivami, ktoré sú substrátmi CYP3A4 (str. 18, pravý stĺpec, posledný odsek) a vzhľadom na to, že v opise napadnutého patentu nie je možné nájsť žiaden dôkaz toho, že konkrétne kardiovaskulárne liečivá uvedené v patentovom nároku 7, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi CYP3A4 neinteragujú s rosuvastatínom a prinášajú neočakávané výsledky nevyplývajúce zo stavu techniky v danej oblasti, je možné vzhľadom na všetky skutočnosti uvedené pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti hlavného patentového nároku konštatovať, že ani patentovým nárokom 6 a 7 nie je možné priznať splnenie vynálezcovskej činnosti v zmysle § 8 patentového zákona, pretože vyriešenie technického problému nebolo v napadnutom patente preukázané.

Podľa závislého patentového nároku 8, druhé liečivo v neinteragujúcej kombinácii liečiv sa používa na imunosupresívnu terapiu a je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4.

V patentovom nároku 9, ktorý je závislý na nároku 8, sú vymenované konkrétne liečivá, a to cyklosporín, tacrolimus a kortikosteroid. Pre patentové nároky 8 a 9 platia rovnaké závery, ako boli uvedené pri posudzovaní predmetu riešenia hlavného patentového nároku, a preto ani predmet riešenia nárokov 8 a 9 nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

V patentovom nároku 10 závislom na predchádzajúcich nárokoch 1 až 9 je definované dávkovanie rosuvastatínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli, a to v množstve 5, 10, 20, 40 alebo 80 mg na deň. Uvedené množstvá spadajú do rozsahu dávkovania zlúčenín opísaných v namietanom dokumente A3 zahŕňajúcich aj rosuvastatín, kde je na str. 4, riadky 25 až 29 uvedené, že dávkovanie závisí od cesty podania, veku, hmotnosti, podmienok a typu ochorenia a zvyčajne je v rozsahu od 1 do 100 mg/deň v jednej alebo viac dávkach. V namietanom dokumente A1 je na str. 9 uvedené, že účinok inhibítorov HMG-CoA reductázy na znižovanie hodnoty lipidov je viac závislý od dávky ako od ich koncentrácie v plazme a výskyt myopatie u pacientov je závislý buď od farmakodynamických interakcií, ktorých výsledkom je zvýšený

účinkov na zníženie cholesterolu alebo od farmakokinetických interakcií s koncentraciou inhibítorov HMG-CoA reduktázy v plazme, ktorá je desať násobne vyššia ako normálna hladina. Na str. 24 dokumentu A1 je uvedené, že účinok inhibítorov HMG-CoA reduktázy na znižovanie hladiny lipidov závisí od dávky, toxicita však súvisí s farmakokinetikou v plazme a napr. u pacientov po transplantácii obličiek liečených cyklosporínom, ktorým bol zároveň podávaný lovastatín v dávke 20 mg/deň, teda v dávke, ktorá bola vyhlásená za bezpečnú u pacientov po transplantácii, sa zvýšila hodnota AUC lovastatínu dvadsať násobne oproti pacientom bez cyklosporínovej liečby a zvyšovala sa po viacnásobných dávkach.

Vzhľadom na uvedené závislý patentový nárok nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti, pretože stanovenie vhodnej a bezpečnej dávky statínov prípadne aj v kombinovaných prostriedkoch je pre odborníka v danej oblasti techniky zrejme a považované za súčasť rutinných experimentov, ktoré nezahŕňajú vynálezcovský krok.

K patentovým nárokom 11 až 14, ktorých predmetom je farmaceutický prípravok obsahujúci rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 a farmaceuticky prijateľné riedidlo, nosič alebo adjuvans je možné uviesť, že obsahujú všetky znaky hlavného patentového nároku, ktorý bol posúdený ako nespĺňajúci podmienku vynálezcovskej činnosti, pričom prídavok farmaceuticky prijateľných pomocných látok, ako je nosič alebo riedidlo patrí k rutinnej činnosti odborníka v danej oblasti techniky. Vzhľadom na to, že ani dodatočne doloženými dôkazmi neboli preukázané výhodné, resp. neočakávané vlastnosti nárokovanej prípravok obsahujúcich kombinácie rosuvastatínu s liečivami, ktoré sú inhibítormi, induktormi alebo substrátmi CYP3A4 v porovnaní s kombináciami uvedenými v dokumente A1 v spojení s poznatkami o účinnosti rosuvastatínu uvedenými v dokumentoch A2 alebo A3, je možné považovať riešenie definované v patentových nárokoch 11 až 14 za zrejme pre odborníka v danej oblasti techniky, a teda nespĺňajúce podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Pre patentové nároky 15 až 22, ktorých predmetom je lieková súprava obsahujúca rosuvastatín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, a druhé liečivo, ktoré je inhibítorom, induktorom alebo substrátom izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 platia rovnaké závery, pretože tieto nároky neobsahujú žiadne ďalšie znaky, na ktorých by mohla byť vynálezcovská činnosť založená.

Čo sa týka posledného nezávislého patentového nároku 23, ktorého predmetom je použitie rosuvastatínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli spolu s inhibítorom, induktorom alebo substrátom P450 izoenzýmu 3A4 na výrobu lieku na použitie pri liečení pacienta, ktorý vyžaduje podanie HMG-CoA reduktázového inhibítora a druhého liečiva, ktorým je inhibítor, induktor alebo substrát P450 izoenzýmu 3A4, tu je potrebné konštatovať, ako už bolo uvedené, že každá zo zlúčenín použitá v kombinácii ako aj jej použitie a terapeutické účinky sú známe zo stavu techniky, preto ich použitie v kombinácii na rovnaké použitie v medicíne bez doloženia neočakávaných lepších výsledkov, resp. účinkov nie je možné považovať za riešenie, ktoré by zahŕňalo vynálezcovský krok, ale len za alternatívne riešenie, ktoré ako vyplýva z vyššie uvedených argumentov nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti je možné konštatovať, že po posúdení všetkých predložených relevantných dôkazov a zohľadnení podporných dokumentov predmet napadnutého patentu udelených patentových nárokov 1 až 23 nevyhovuje ustanoveniu § 8 patentového zákona, teda nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti, na základe čoho bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výrokovej časti tohto rozhodnutia.

Poučenie o opravnom prostriedku:

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

JUDr. Ingrid Maruniaková
generálna riaditeľka
sekcie hlavných procesov

Doručiť:

Dagmar Čechvalová
inventa
Patentová a známková kancelária s.r.o.
Palisády 50
811 06 Bratislava 1

Ing. Edita Litváková
LITVÁKOVÁ A SPOL.
Patentová, známková a znalecká kancelária
Pluhová 78
831 03 Bratislava