



Banská Bystrica 16. 5. 2018
P 285863/I-18-2018

ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu navrhovateľa Krka, d.d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo Mosto, Slovinsko, zastúpeného v konaní spoločnosťou ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, Patentová, známková a právna kancelária, v. o. s., Pionierska 15, 831 02 Bratislava 3 (ďalej „navrhovateľ“) na čiastočné zrušenie patentu č. 285863 s názvom „Kombinovaná farmaceutická kompozícia obsahujúca AT₁-antagonistu valsartan a amlodipín“ majiteľa NOVARTIS AG, Schwarzwaldallee 215, Basel, Švajčiarsko, zastúpeného v konaní advokátom JUDr. Davidom Štrosom, AK Štros & Kusák, Panenská 29, 811 03 Bratislava (ďalej „majiteľ“), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej „úrad“) podľa § 46 ods. 1 písm. a) a b) a § 46 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov takto:

patent č. 285863 sa čiastočne zrušuje.

Patentové nároky sa obmedzujú a stanovujú sa v tomto rozsahu:

1. Farmaceutický kombinovaný prípravok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje i) AT₁-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič, pričom kombinovaný prípravok sa nachádza v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme.
2. Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 10 mg až 200 mg valsartanu.
3. Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje 1,0 mg až 180 mg amlodipínu.

Odôvodnenie:

Úradu bol 29.04.2011 doručený návrh na zrušenie patentu č. 285863 s názvom „Kombinovaná farmaceutická kompozícia obsahujúca AT₁-antagonistu valsartan a amlodipín“ (ďalej aj „napadnutý patent“). Predmetný návrh bol podaný v zmysle § 46 ods. 1 písm. a) a b) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej aj „patentový zákon“) a bol odôvodnený tým, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti v zmysle ustanovenia § 7 a § 8 patentového zákona a vynález nie je v patente opísaný tak jasne a úplne, aby ho mohol odborník uskutočniť v zmysle ustanovenia § 37 ods. 4 patentového zákona.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že predmetom napadnutého patentu je liečebná kombinácia valsartanu (ďalej aj „VAL“), známeho ako antagonistu AT₁ receptora, teda antagonistu angiotenzínu II („angiotensin receptor blocker“, ďalej aj „ARB“) a amlodipínu (ďalej aj „AMLO“), ktorý je blokátorom kalciového kanála (ďalej aj „CCB“) dihydropridínového typu. Obe tieto látky regulujú krvný tlak.

Predmetný návrh na zrušenie navrhovateľ opieral o nasledujúce dokumenty:

A1: Corea et al.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 60, No. 3, 9/1996, p. 341-346,
A2: Prasad et al.: A pharmacokinetic interaction between an angiotensin II receptor blocker (Valsartan) and a calcium channel blocker (Amlodipine), *American Journal of Hypertension*, Vol. 10, No. 4, Part 2, 4/1997,
A3: Návod na predpisovanie prípravku Diovan[®], vydanom pri schvaľovaní tohto prípravku úradom FDA v USA (Diovan[®]-valsartan) NDA 20-665 Prescribing information, 1/1997, str. 2-6,
A4: Makrilakis et al.: New therapeutic approaches to achieve the desired blood pressure goal, *Cardiovascular Reviews and Reports*, Vol. 18, 12/1997, p. 10-16,
A5: US 5492904, A, zverejnený 20.02.1996,
A6: Belcher et al.: Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension, *Journal of Human Hypertension*, Vol. 11, Suppl. 2, 1997, p. 85-89,
A7: Farsang et al.: Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil, amlodipine and their combination, *American Journal of Hypertension*, Vol. 10 (4), 1997, p. 80A, H13,
(ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Navrhovateľ najskôr zhodnotil nedostatok novosti voči dokumentu A1, ktorým je článok porovnávajúci antihypertenzívnu účinnosť u pacientov, ktorí brali jedenkrát denne 80 mg valsartanu (VAL) alebo 5 mg amlodipínu (AMLO) počas 8 týždňov. V dokumente A1 je ďalej uvedené, že pacienti, ktorí na terapiu nereagovali počas 8 týždňov, teda nedošlo u nich k zníženiu krvného tlaku, dostávali počas 4 týždňov navyše 5 mg amlodipínu, teda buď 80 mg valsartanu a 5 mg amlodipínu denne alebo 10 mg amlodipínu denne. Navrhovateľ poznamenal, že prítomnosť farmaceuticky prijateľného nosiča je samozrejma.

Vo vzťahu k napadnutému patentu navrhovateľ citoval zo str. 4 opisu napadnutého patentu cieľ predloženého vynálezu, ktorým je poskytnutie farmaceutického kombinovaného prípravku obsahujúceho i) AT₁-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) blokátor kalciového kanálika alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceutický prijateľný nosič. Navrhovateľ zdôraznil, že v uvedenom prípravku sa zložky i) a ii) môžu získať a podávať spolu, jedna po druhej alebo oddelene, v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo oddelených jednotlivých dávkových formách. V súvislosti s uvedeným navrhovateľ citoval aj stranu 5 opisu napadnutého patentu, kde je uvedené, že terapeuticky účinné množstvo každej zložky kombinácie sa môže podávať súčasne alebo po sebe a v akomkoľvek poradí.

Navrhovateľ vyslovil názor, že nárok 1 nespĺňa podmienku novosti, pretože dokument A1 opisuje terapeutickú kombináciu valsartanu a amlodipínu, a že z uvedených citácií je zjavné, že nárok 1 zahŕňa aj kombinované farmaceutické kompozície, kde sú zložky podávané oddelene. Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že množstvá jednotlivých látok použitých v dokumente A1 spadajú do rozsahu nároku 2, resp. 3, a preto rovnako nespĺňajú podmienku novosti.

Navrhovateľ ďalej uvádzal ako relevantný dokument na posúdenie novosti nárokov 1 až 3 napadnutého patentu dokument A2, kde je, ako uviedol, opísané podávanie jednej dávky valsartanu (160 mg) alebo jednej dávky amlodipínu (5 mg) alebo ich kombinácie pri miernej až strednej hypertenzii, pričom obe liečivá môžu byť bezpečne podávané spoločne. Podľa navrhovateľa tieto údaje preduvereňujú znaky nárokov 1 až 3 napadnutého patentu.

V ďalšej časti návrhu na zrušenie navrhovateľ predložil dôkazy na preukázanie nedostatku vynálezcovskej činnosti predmetu chráneného napadnutým patentom.

Čo sa týka námietok voči vynálezcovskej činnosti pre patentový nárok 1, navrhovateľ uviedol, že na základe dokumentu A1 by odborník seriózne predpokladal, že kombináciou valsartanu a amlodipínu je možné liečiť hypertenziu a z uvedeného dokumentu by zistil, že po 4 týždňoch kombinovanej terapie s 80 mg valsartanu a 5 mg amlodipínu denne klesol diastolický krvný tlak u pacientov ďalej na 87,4±7,1 mmHg a systolický tlak na 140,4±14,5 mmHg. Odborník by tiež zistil, že podľa dokumentu A1 sa značne znížil celkový výskyt vedľajších účinkov zo 7,1 % pri samotnom valsartane na 4,2 % pri kombinovanej terapii s 80 mg valsartanu a 5 mg amlodipínu.

Podľa navrhovateľa na základe uvedeného napadnuté riešenie pre odborníka zrejším spôsobom vyplýva zo stavu techniky a nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti v zmysle ustanovenia § 8 patentového zákona.

Ďalší dokument A3, ktorý predložil navrhovateľ, predstavuje návod na predpisovanie prípravku Diovan[®], kde spoločné podávanie valsartanu a amlodipínu je popísané v časti „Drug interactions“, z ktorej vyplýva, že

neboli pozorované klinicky významné interakcie, pokiaľ bol valsartan podávaný spoločne s amlodipínom, atenololom, cimetidínom... V poznámke je ďalej skonštatované, že kombinácia valsartan/atenolol (atenolol patrí do skupiny beta-blokátorov) bola silnejšie antihypertenzná než ktorákoľvek zložka, ale neznižovala srdcový rytmus viacej než atenolol samotný.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že patentový nárok 1 nespĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti ani vzhľadom na namietaný dokument A4, ktorý sa zaoberá možnosťou použiť fixné dávky kombinovaných prípravkov pri liečbe rizikových pacientov s hypertenziou. Podľa navrhovateľa by si odborník bol vedomý, že kombinovaný prípravok nemusí obsahovať obe zložky podávané oddelene, ale môže byť tvorený fixnou kombináciou oboch zložiek podávaných súčasne v jednej dávke, teda nemôže byť výsledkom vynálezcovskej činnosti. Navrhovateľ ďalej konštatoval, že znaky nárokov 2 a 3 neprinášajú žiadne prekvapivé účinky a sú pre odborníka taktiež zrejmé.

Z namietaného dokumentu A5 sú podľa navrhovateľa známe farmaceutické kombinácie obsahujúce antagonistu angiotenzínu II v kombinácii s blokátorom kalciového kanála, ktorým môže byť amlodipín, pričom jednotková dávka obsahuje taktiež farmaceuticky prijateľný nosič. Podľa navrhovateľa, náhrada jedného antagonistu angiotenzínu II za iného (napr. za valsartan, ktorý je známy z dokumentu EP 0 433 983) je pre odborníka v odbore zrejماً, pretože z dokumentov A1 a A2 je známe, že valsartan a amlodipín môžu byť podávané spoločne v kombinovanej terapii.

Navrhovateľ ďalej poukázal na dokumenty A6 a A7, týkajúce sa liečenia hypertenzie pomocou kombinácie amlodipínu s kandesartanom (kandesartan cilexetil), ktorý je AT₁ antagonistom rovnako ako valsartan.

Na základe vyššie uvedených skutočností navrhovateľ vyslovil názor, že v napadnutom patente ide o obyčajnú náhradu známym alternatívnym reprezentantom tej istej skupiny zlúčenín bez vynaloženia vynálezcovskej činnosti, pretože v danom odbore je obvyklé skúmať bezpečnosť a tolerovateľnosť nového liečiva vzhľadom na doterajšie liečivá a tiež možné výhody kombinovanej liečby.

Navrhovateľ skonštatoval, že údajná vynálezcovská činnosť nie je v patente podložená, pretože opis patentu nedokazuje synergický terapeutický účinok kombinácie valsartanu s amlodipínom pri liečbe hypertenzie. Navrhovateľ zhodnotil, že v napadnutom patente je síce opísaná metodika testovania modelu kombinácie valsartanu s amlodipínom, ale nie sú uvedené akékoľvek objektívne hodnoty získaných výsledkov okrem percenta prežitia u spontánne hypertenzných potkanov po 21 týždňoch liečby kombináciou valsartanu s verapamilom a nie je preukázané, že dlhšie prežitie je dôsledkom zlepšenej liečby hypertenzie.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ skonštatoval, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti podľa ustanovení § 7 a § 8 patentového zákona a vynález nie je v patente opísaný tak jasne a úplne, aby ho mohol odborník uskutočniť v súlade s § 37 ods. 4 patentového zákona, a preto navrhol, aby úrad zrušil patent č. 285 863 v celom rozsahu podľa ustanovenia § 46 ods. 1 písm. a) a b) patentového zákona.

Listom úradu z 20.05.2011 bol predmetný návrh odoslaný majiteľovi na vyjadrenie.

Vyjadrenie majiteľa k predmetnému návrhu bolo na úrad doručené 22.03.2012. Spolu so samotným vyjadrením majiteľ na podporu svojich tvrdení predložil nasledujúce dôkazné materiály (bolo zachované číslovanie dokumentov, ako to uviedol majiteľ):

- P1: Prehlásenie Michael A. W., M. D., New York, 17.11.2010,
- C12: Bakris et al.: Clinical efficacy and safety profiles of AT₁ receptor antagonists, Cardiovascular Reviews and Reports, Vol. 20, No. 2, 2/1999, p. 77-100,
- C14: Faulhaber et al.: Effect of valsartan on renal function in patients with hypertension and stable renal insufficiency, Current Therapeutic Research, Vol. 60, No. 3, 3/1999, p. 170-183,
- C34: The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, Arch Intern Med., Vol. 157, 24.11.1997, p. 2413-2446,
- C35: Howes, L.G. et al.: Angiotensin receptor antagonists and ACE inhibitors, Australian family Physician, Vol. 27, No. 10, 10/1998, p. 914-917, 919-921,
- C51: Waeber, B. et al.: Combination Antihypertensive therapy: Does it have a role in rational therapy?, AJH, Vol. 10, No. 7, Part 2, 7/1997, p. 131S-137S,
- 75C60: Markham, A. et al.: Valsartan, A review of its pharmacology and therapeutics use in essential hypertension, Drugs, 54(2), 8/1997, p. 299-311,

- C77: 1999 WHO -International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension, Journal of Hypertension 1999, 17:151-183
- C80: Prehlásenie Mitra B., 4/2009,
- C83: Center for Drug Evaluation and Research, Application No. 21-990, Medical Review, (Exforge®),
- C84: Philipp et al.: Two multicenter, 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies evaluating the efficacy and tolerability of amlodipine and valsartan in combination and as monotherapy in adult patients with mild to moderate essential hypertension, Clinical Therapeutics, Vol. 29, No. 4, 2007, p. 563-580,
- C87: Neutel et al.: Combination therapy with diuretics: an evolution of understanding, Am. J. Med. 1996, 101, Suppl. 3A, p. 61S-70S,
- C89: EMEA ICH Téma E 12, "Principles for Clinical Evaluation of New Antihypertensive Drugs", 1988,
- C90: Krzesinski et al.: Exforge® (amlodipine/valsartan combination) in hypertension: the evidence of its therapeutic impact, Core Evidence 2009:4, p. 1-11,
- C91: Schrader et al.: The combination of amlodipine/valsartan 5/160 mg produces less peripheral oedema than amlodipine 10 mg in hypertensive patients not adequately controlled with amlodipine 5 mg, Int. J. Clin. Pract., Vol. 63, No. 2, 2009, p. 217-225,
- C94: Fogari et al.: Valsartan addition to amlodipine is more effective than losartan addition in hypertensive patients inadequately controlled by amlodipine, Vascular Health and Risk Management, 2010:6, p. 87-93,
- C101: Prehlásenie Graham Alexander M., London, 12/2011,
- C102: Calhoun et al.: Triple antihypertensive therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide, A randomized clinical trial, Hypertension, 2009:54, p. 32-39,
- C103: Prehlásenie Randy Lee W., 21.12.2011,
- C104: New analyses regarding the safety of calcium-channel blockers: A statement for health professionals from The National Heart, Lung, and Blood Institute - NHBLI, 1.9.1995.

V úvode vyjadrenia k návrhu na zrušenie napadnutého patentu majiteľ zhrnul, čo je predmetom zrušovacieho konania a právny základ konania.

Predmetom zrušovacieho konania je patent SK 285863 pod názvom "Kombinovaná farmaceutická kompozícia obsahujúca AT₁-antagonistu valsartan a amlodipín". Čo sa týka právneho základu konania vychádzajúceho z § 5 patentového zákona, majiteľ zdôraznil, že pri posudzovaní otázky novosti napadnutého patentu v súvislosti so stavom techniky je nutné, aby uvádzané dokumenty zahŕňali technické riešenie, ktoré je totožné s technickými riešeniami napadnutého patentu. Takto sa musí novosť napadnutého patentu vždy hodnotiť v súvislosti s každým predchádzajúcim dokumentom tohto druhu zvlášť a nie je možné brať do úvahy jednotlivé dokumenty v ich vzájomnej kombinácii, pričom všetky úvahy o podmienkach patentovateľnosti musia vychádzať z rozhodujúceho dátumu vynálezu (priorita) a nie je možné robiť to spätne.

Majiteľ sa najskôr vyjadril k námietkam navrhovateľa na nedostatok novosti patentových nárokov 1 až 3 napadnutého patentu. Podľa názoru majiteľa patentu, ani jeden z dokumentov A1, resp. A2 explicitne ani implicitne neuvádza, že valsartan a amlodipín sa podávali spolu v rovnakej kombinovanej farmaceutickej kompozícii, t.j. v kombinovanej dávkovej forme. Dokument A1 nezverejňuje priamo a jasne jednu kombinovanú individuálnu dávkovú formu pozostávajúcu ako z valsartanu, tak aj z amlodipínu, a z dokumentu A2 nič nenaznačuje, že pacienti dostali valsartan a amlodipín v rovnakej kombinovanej dávkovej forme. Naopak dokument A2 výslovne uvádza, že valsartan sa podával vo forme kapsuly a amlodipín v tabletkovej podobe.

V ďalších častiach k námietkam navrhovateľa voči vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu majiteľ predložil úvodné vyjadrenie k vynálezcovskému kroku, stanovisko k určeniu najbližšieho stavu techniky a argumenty voči tvrdeniam navrhovateľa v súvislosti s vynálezcovskou činnosťou.

V úvodnom vyjadrení k vynálezcovskému kroku majiteľ zdôraznil, že cieľom vynálezu bolo zlepšenie valsartanovej monoterapie, čo bolo dosiahnuté nárokovanou kombináciou poskytujúcou zlepšenú terapiu pri ošetrovaní hypertenzie vo vzťahu k valsartanovej monoterapii, ktorú by odborník nepokladal za zrejmu. Vzhľadom na to, že jednotlivé zložky kombinácie boli známe, je potrebné uvedomiť si riziko „spätnej“ analýzy a objektívne zhodnotiť, čo by kvalifikovaná osoba mohla racionálne predvídať na základe vedeckého posúdenia predchádzajúceho stavu techniky.

Pred posúdením relevantnosti doterajšieho stavu techniky, ktorý cituje navrhovateľ, majiteľ patentu považoval za dôležité rozobrať podstatu napadnutého patentu s určením najbližšieho stavu techniky.

Majiteľ upozornil, že technickým problémom, ktorý mal byť vyriešený vynálezom definovaným v napadnutom patente, nebolo poskytnutie novej antihypertenznej terapie. Cieľom patentu bolo poskytnúť antihypertenzívum s výhodnými účinkami vo vzťahu k monoterapii (viď str. 2, pravý stĺpec, odsek 8 napadnutého patentu), konkrétne v porovnaní s valsartanovou monoterapiou (viď str. 3, pravý stĺpec, odsek 5 napadnutého patentu).

Čo sa týka namietaných dokumentov A1 a A2, majiteľ napadnutého patentu vyjadril presvedčenie, že uvedené dokumenty nemožno považovať za najbližší známy stav techniky, pretože sa nezameriavajú na rovnaký účel alebo cieľ ako napadnutý patent. Na podporu svojho tvrdenia uviedol príklady rozhodnutí Európskeho patentového úradu (ďalej „EPÚ“), v ktorých sa pri hodnotení splnenia podmienok patentovateľnosti uplatňujú prístupy „problem and solution approach“ a „same purpose or effect“, pričom sa odvolával na str. 162 až 164 Zbierky rozhodnutí odvolacieho senátu EPÚ, 6. vydanie, z ktorých vyplýva, že len dokument zameraný na rovnaký účel ako vynález môže byť považovaný za najbližší známy stav techniky.

Majiteľ napadnutého patentu ďalej analyzoval namietané dokumenty s cieľom určiť najbližší stav techniky.

Navrhovateľom predložený dokument A1 majiteľ nepovažuje za najbližší stav techniky z nasledovných dôvodov: cieľom dokumentu A1 bolo určiť, či valsartan (nová účinná látka) je prospešná alternatíva k amlodipínu (stará účinná látka), teda neporovnáva účinnosť kombinácie valsartanu a amlodipínu spolu s účinkami monoterapií, čo jasne vyplýva z jednotlivých častí predloženej štúdie, napr. z názvu: „*Valsartan, nový angiotenzín II antagonist na liečbu základnej hypertenzie: Komparatívny výskum účinnosti a bezpečnosti voči amlodipínu*“, alebo cieľa: „*Porovnať antihypertenznú účinnosť nového angiotenzínu II antagonistu, valsartan s referenčnou terapiou, amlodipín.*“ Ani metódy alebo výsledky štúdie nevyvodzujú žiadne závery o účinnosti terapie poskytnutej v týždňoch 9 až 12, nehovoriac o porovnaní s monoterapiami. Závery autorov štúdie sa obmedzujú na konštatovanie, že valsartan je aspoň taký účinný ako amlodipín pri liečbe miernej až strednej hypertenzie.

Vzhľadom na uvedené majiteľ zastáva názor, že kvalifikovaná osoba by zamietla dokument A1 ako relevantné východisko na vyriešenie problému definovaného vynálezom, pretože z A1 nie je možné vyvodit' akékoľvek závery o pacientoch dostávajúcich valsartan a doplnkový amlodipín z dôvodov, ktoré sú podrobne vysvetlené v prehláseniach profesora W. (dokument P1) a profesora M. (dokument C101), dokumentov predložených pred EPÚ počas konania o námietkach proti európskemu patentu EP 1 096 932, ktorý je ekvivalentom napadnutého patentu.

Profesor W. v dokumente P1 v odseku 25 a profesor M. v dokumente C101 v odsekoch 21 a 22 vysvetľujú, že z Tabuľky II dokumentu A1 nie je možné vyvodit' záver o účinnosti podávania valsartanu a doplnkového amlodipínu v 9. až 12. týždni, pretože údaje o účinnosti v 12. týždni u pacientov na valsartanovej monoterapii sa spojili s údajmi o účinnosti u pacientov, ktorým podávali valsartan spolu s amlodipínom, takže údaje z každej skupiny pacientov nemožno navzájom oddeliť. Preto nie je možné vyvodzovať akékoľvek závery o účinku doplnkového užívania amlodipínu.

V súvislosti s rozborom výsledkov z Tabuľky II dokumentu A1, majiteľ nesúhlasí s tvrdením navrhovateľa, že po 4 týždňoch kombinovanej terapie s 80 mg valsartanu a 5 mg amlodipínu denne, sa krvný tlak ďalej znižoval na $87,4 \pm 7,1$ mmHg (diastolický) a $140,4 \pm 14,5$ mmHg (systolický), nakoľko vo výsledkoch meraní po 12 týždňoch terapie sú spolu, ako už bolo uvedené, zmiešané údaje o pacientoch na valsartanovej terapii a údaje o pacientoch, ktorí brali valsartan spolu s amlodipínom.

Ako ďalší dôvod, prečo dokument A1 nie je najbližším stavom techniky, teda nerieši problém zlepšenia valsartanovej monoterapie, je podľa majiteľa štatistická bezvýznamnosť štúdie, pretože skupina pacientov prijímajúcich valsartan s doplnkovým amlodipínom je príliš malá na to, aby mala dostatočnú štatistickú silu na preukázanie rozdielu. V časti „Efficacy“ dokumentu A1 na strane 343 je naznačené, že v skupine by muselo byť aspoň 80 pacientov, aby sa odlíšil rozdiel 2,5 mmHg pri 95 % intervale spoľahlivosti. Výpovedná hodnota skupiny 24 pacientov prijímajúcich valsartan s doplnkovým amlodipínom je oveľa nižšia, ako to vysvetľuje aj profesor MacGregor v odseku 23. V odseku 24 v dokumente C101 je vyslovená domnienka, že k poklesu tlaku mohlo dôjsť aj preto, že amlodipín je potentnejšie liečivo než valsartan,

prinajmenšom preto, že nebol pridávaný valsartan skupine pacientov nereagujúcich na liečbu amlodipínom (dokument C101, odsek 26).

Majiteľ predložil dokument C89 na podporenie tvrdenia, že závery štúdie A1 nemajú štatistický význam.

Majiteľ sa ďalej odvolal na odsek 33 v dokumente P1 a na odseky 24 a 54 až 60 v dokumente C101 venované placebo efektu pridania amlodipínu pacientom nereagujúcim na valsartan, kde je zdôvodnené, že nie je možné vylúčiť, že pokles tlaku je možné pripísať aj placebo efektu, nakoľko pridanie amlodipínu nebolo kontrolované z hľadiska placebo účinkov a amlodipín sa podával otvoreným spôsobom na rozdiel od dvojito zaslepeného podávania samotného valsartanu počas 8 týždňov.

Majiteľ napadnutého patentu vyjadril nesúhlas aj s názorom navrhovateľa ohľadom interpretácie Tabuľky III v dokumente A1 a toho, či užívanie doplnkového amlodipínu pacientmi nereagujúcimi na valsartan malo nejaký dopad na vedľajšie účinky. Na podporenie svojho tvrdenia sa odvolal znovu na prehlásenie prof. W. (odseky 19 až 37) a prof. M. (odseky 29 až 34), z ktorých vyplýva, že počty v Tabuľke III sú „neinterpretovateľné“, pretože nie je možné porovnávať monoterapiu trvajúcu 8 týždňov s kombinovanou terapiou trvajúcou len 4 týždne aj z dôvodu, že doba 4 týždňov nie je dostatočná na prejavenie sa vedľajších účinkov ako sú opuchy a navyše kombinácia valsartanu a amlodipínu spôsobuje vyšší výskyt závratov a bolesti hlavy než pri monoterapii 5 mg amlodipínu.

Vo vzťahu k namietanému dokumentu A1 majiteľ ďalej uviedol, že výskum v dokumente A1 bol dvojito zaslepený porovnávací výskum, kedy počas 8 týždňov ani pacienti ani lekári nevedeli, či dostávajú valsartan alebo amlodipín a po 8 týždňoch nereagujúci pacienti dostali dodatočne 5 mg amlodipínu otvoreným spôsobom. Z uvedeného je možné usudzovať, že výskumníci nemali v úmysle odhaľovať, ani neplánovali pozorovať, či pridávanie amlodipínu znamenalo zlepšenie vo vzťahu k monoterapiám, jednoducho len ošetrili každého, kto sa ukázal mimo kontroly a podali liek, ktorého účinnosť bola známa. Na základe uvedeného majiteľ skonštatoval, že ak by účelom pridania amlodipínu bolo otestovať zlepšenie valsartanovej monoterapie, amlodipín by nebol podávaný nereagujúcim pacientom otvoreným spôsobom.

Na podporenie názoru, že cieľom dokumentu A1 nebolo zlepšenie valsartanovej monoterapie, majiteľ patentu predložil dokumenty zverejnené po dátume priority napadnutého patentu, v ktorých bol dokument A1 citovaný len v súvislosti s vedľajšími účinkami amlodipínovej monoterapie bez akejkoľvek zmienky o kombinovanej terapii (dokument C91, str. 218), resp. dokument A1 bol odmietnutý autormi dokumentu C90 (str. 2) ako relevantný dokument pri skúmaní literatúry zameranej na kombinovanú dávkovú formu VAL/AMLO.

Majiteľ napadnutého patentu nepokladal ani dokument A2 za najbližší stav techniky, pretože nesmeruje k tomu istému účelu alebo efektu ako napadnutý patent, neobsahuje žiadne ponaučenie o liečbe hypertenzie, nevykonali sa žiadne merania krvného tlaku a objektmi skúšky boli zdraví jedinci netrpíaci hypertenziou. Odborník z daného dokumentu mohol vyvodiť len záver, že pri podaní valsartanu a amlodipínu tej istej osobe neboli pozorované žiadne klinicky významné farmakokinetické interakcie.

Čo sa týka namietaných dokumentov A5, A6 a A7, majiteľ napadnutého patentu vyjadril presvedčenie, že ani jeden z nich netvorí najbližší stav techniky, ktorý by sa zaoberal zlepšovaním valsartanovej monoterapie. Dokument A5 sa týka blokátorov receptorov angiotenzínu („ARB“) založených na losartane, čo nezahrňuje valsartan. Dokumenty A6 a A7 sa vzťahujú na kandesartan. Majiteľ poukázal na skutočnosť, že hoci losartan, kandesartan a valsartan patria do rovnakej skupiny blokátorov receptorov angiotenzínu (ARB), v deň prioritného dátumu napadnutého patentu predstavovali novú triedu liečiv a neboli vykonané žiadne výskumy, na základe ktorých by odborník v oblasti mohol zameniť jeden ARB za iný v terapeutickú kombináciu. Ďalej sa majiteľ odvolával na dokument C12 zverejnený po dátume priority napadnutého patentu, kde sa uvádza, že variácie v chemickej štruktúre medzi antagonistami receptorov AT₁ môžu viesť k rozdielom v klinických a farmakologických účinkoch, a že je potrebné význam rozdielov vo farmakokinetických parametroch objasniť v ďalších komparatívnych štúdiách. Na základe uvedeného majiteľ nepovažuje dokumenty A5, A6 a A7 za najbližší stav techniky.

V priebehu námietkového konania pred EPÚ proti ekvivalentnému európskemu patentu EP 1 096 932, námietkové oddelenie EPÚ označilo dokument A3 predložený navrhovateľom za najbližší stav techniky, s čím sa stotožnil aj majiteľ. Navrhovateľ z dokumentu A3 vyzdvihol tú časť, v ktorej sa konštatuje, že valsartan navzájom nepôsobí farmakokineticky s mnohými ďalšími liekmi, s ktorými by sa valsartan mohol spolu predpisovať. Jedným z týchto liekov je amlodipín. Majiteľ však zdôraznil, že dokument A3 nedáva

žiadny podnet na používanie kombinácie VAL/AMLO na liečenie hypertenzie, iba naznačuje, že neexistujú žiadne významné farmakokinetické interakcie, ak sa náhodou tieto lieky predpíšu spolu. Majiteľ určil dokument A3 za najbližší stav techniky na základe informácií zo strany 4 citovaného dokumentu, kde sa uvádza:

„Znižujúci účinok valsartanu a diuretík tiazídového typu na znižovanie krvného tlaku je približne aditívny. Týchto 7 výskumov valsartanovej monoterapie zahrňovalo vyše 2000 pacientov, ktorým boli náhodne podávané rôzne dávky valsartanu a asi 800 pacientov skúmaných na placebo. Dávky pod 80 mg sa dôsledne neodlišovali od dávok placeba na ryhe, ale dávky 80, 160 a 320 mg produkovali poklesy systolického a diastolického tlaku súvisiace s dávkou, s rozdielom oproti placebo približne 6 -9/3 – 5 mmHg a 9/6 mmHg pri 320 mg. V kontrolovanej skúške pridanie HCTZ do valsartanu 80 mg viedlo k dodatočnému zníženiu systolického a diastolického tlaku približne o 6/3 a 12/5 mmHg pre 12,5 resp. 25 mg HCTZ v porovnaní so samotným valsartanom 80 mg“.

Majiteľ vyzdvihol poslednú vetu v uvedenom odseku, ktorá výslovne smeruje k tomu istému účelu ako napadnutý patent, t.j. k poskytovaniu antihypertenzíva so zlepšenou účinnosťou v porovnaní s valsartanovou monoterapiou. Navyše dokument A3 mohol odborník považovať za realistické východisko, pretože implementuje preferovaný algoritmus liečenia, čo bolo bežným všeobecným poznatkom v deň práva prednosti, ako to vyplýva z dokumentu „Šiesta správa Spoločnej národnej komisie pre prevenciu, detekciu, hodnotenie a liečenie vysokého krvného tlaku“ (známa ako JNC-VI; dokument C34), ktorá bola uverejnená krátko pred dňom práva prednosti za účelom poskytnutia návodu pre klinických lekárov primárnej starostlivosti.

Z uvedeného algoritmu dokumentu C34 vyplýva postup farmakologickej liečby hypertenzie nasledovným spôsobom:

- *„Väčšina pacientov by mala užívať nízku dávku počiatočného výberu lieku, pomaly titrovaného hore podľa časového rozvrhu v závislosti od pacientovho veku, potrieb a reakcií. [strana 2424]*
- *Ak bude reakcia na počiatočný výber lieku neadekvátne po dosiahnutí plnej dávky, treba zvážiť 2 možnosti: (1) Ak pacient dobre znáša prvý výber, doplňte druhý liek inej triedy; (2) Ak má pacient významné nežiaduce účinky alebo nijakú reakciu, nahraďte činidlo z inej triedy. [strana 2429]*
- *Pokiaľ ide o totožnosť druhého lieku: ak sa nevyberie diuretikum ako prvý liek, zvyčajne sa indikuje ako činidlo druhého kroku, pretože jeho pridanie zvýši účinky ostatných činidiel. [strana 2429]“.*

Majiteľ ďalej zhodnotil, že hoci dokument A3 predstavuje najbližší stav techniky, napriek tomu by odborník v oblasti nedospel k nárokovanému vynálezu z dôvodov, ktoré podrobne vysvetlil v ďalšej časti vyjadrenia, kde uviedol, prečo už spomínaný dokument A1 nezverejňuje zlepšenie valsartanovej monoterapie, a prečo by odborník v oblasti nevyvodil z dokumentu A1 záver, že podávanie valsartanu spolu s amlodipínom by spôsobilo zlepšenie výsledkov v porovnaní s podávaním samotného valsartanu, resp. amlodipínu. Naopak, na základe vedomostí z dokumentu C51 zverejnenom pred dátumom priority napadnutého patentu, by odborník neuvažoval o kombinácii valsartanu a amlodipínu. Ako ďalej vysvetlil majiteľ napadnutého patentu, v dokumente C51 je na str. 133S naznačené, že nie vždy je evidentné, že pri podávaní dvoch liekov spoločne sú potrebné nižšie dávky, než keď sa podávajú ako jednotlivé činidlá. V dokumente C51 je uvedené, že nižšie dávky sú „dôležité“ v zmysle ich znášateľnosti, keďže výskyt mnohých vedľajších účinkov závisí na dávke a sú tu poskytnuté „logické kombinácie“ liekov, čo naznačuje, že existujú aj nelogické kombinácie liekov. Skupina ARB nie je navrhnutá v žiadnej z kombinácií a určite nie v kombinácii s CCB.

Majiteľ s odvolaním sa na judikatúru EPÚ zdôraznil, že pri hodnotení vynálezovskej činnosti je potrebné sa vyhnúť interpretácii dokumentov pod vplyvom problému vyriešeného vynálezom, kde sa problém nespomína ani nenaznačoval v týchto dokumentoch, pričom takýto prístup je iba výsledkom dodatočnej analýzy (T 5/81, OJ 1982, 249; T 63/197, T 414/98).

Predbežné dôkazy o tom, že problém bol vynálezom vyriešený, ako uviedol majiteľ, je možné nájsť na stranách 2 a 3 opisu napadnutého patentu, kde sú uvedené výsledky výskumu. Majiteľ na podporu dôkazov o vyriešení existujúceho problému predložil dokumenty (C80 – výsledky; C83 – str. 45, 46; C84 – str. 573, obr. 2, str. 575,

obr. 3; C91 – str. 220, účinnosť) zverejnené po dátume priority napadnutého patentu preukazujúce skutočnosť, že po podaní kombinovanej farmaceutickej kombinácie, t.j. kombinovanej jednotkovej formy valsartanu a amlodipínu dochádza k štatisticky významnému zníženiu diastolického aj systolického krvného tlaku v porovnaní so schválenými maximálnymi dávkami valsartanovej a amlodipínovej monoterapie.

Majiteľ vyslovil názor, že odborník by na základe základných znalostí a znalostí z dokumentu A1 ďalej nerozpracovával „valsartan s doplnkovým amlodipínom“, nakoľko vedel, že nie všetky kombinované terapie poskytujú výhody a nerobil by náhodné kombinácie liekov vychádzajúc z poznatkov známych ku dňu priority napadnutého patentu, z dokumentu C87, kde na str. 66S je naznačené, že je potrebné používať „komplementárne“ kombinácie, ktoré indikujú, že jestvujú nekomplementárne kombinácie, ako aj z dokumentu C51 z dôvodov už spomínaných vyššie.

Na základe záverov z dokumentu A2 (valsartan a amlodipín nevykazujú farmakokinetickú interakciu) by podľa majiteľa odborník vedel, že využívanie amlodipínu by prima facie viedlo k jeho známym nežiaducim vedľajším účinkom bez toho, aby nutne poskytovali nejaký zlepšený účinok na hypertenziu vo vzťahu k monoterapiám.

Preto, aby sa ďalej vyvíjalo kombinované použitie valsartanu a doplnkového amlodipínu ako riešenie objektívneho problému, odborník potreboval vedieť, resp. predvídať, že kombinovaná farmaceutická kompozícia, t.j. kombinovaná jednotková forma by vykazovala jedno či viacero zlepšení pri liečbe hypertenzie v porovnaní s monoterapiami, čo nie je možné vyvodiť z dokumentu A1 aj podľa názoru prof. W., ktorý v dokumente P1 upozornil na placebo efekt otvoreného podania amlodipínu nereagujúcim pacientom a poukázal na skutočnosť, že užívanie doplnkového amlodipínu niektorými pacientmi valsartanovej skupiny bolo menej účinné v porovnaní s podávaním samotného amlodipínu. Prof. W. ďalej poukázal na nepoužiteľnosť údajov týkajúcich sa vedľajších účinkov vzhľadom na porovnávanie skupín s rozdielnym počtom pacientov (84, 24, 28) v jednotlivých skupinách ako aj rozdielnou dobou podávania (8 týždňov monoterapie a 4 týždne kombinovanej terapie), ako aj vzhľadom na to, že autori dokumentu A1 netrvali na štatistickom význame údajov v Tabuľke III, ktoré sú len popisné (str. 343 A1).

Majiteľ nakoniec zhrnul, že odborník by ďalej nerozpracovával či netestoval kombináciu valsartanu s amlodipínom a neočakával by úspech na základe dokumentu A1, nakoľko tu nie je naznačené zdokonalenie kombinácie valsartan/amlodipín v porovnaní s monoterapiami, odborník by očakával, že používanie amlodipínu v kombinovanej dávkovej forme by viedlo k vzniku vedľajších účinkov.

Majiteľ sa na potvrdenie toho, že problém bol vynálezom vyriešený, odvolal jednak na stranu 2, pravý stĺpec, odseky 5 až 7 napadnutého patentu (experimenty preukazujúce výhody kombinovanej terapie oproti valsartanovej monoterapii), jednak na dodatočne uverejnené dôkazy zo skúšok FDA a EMA počas schvaľovania Exforge® (produktové vyhotovenie tohto vynálezu), ako aj na ďalšie dokumenty zverejnené po dátume priority (C80; C83 – str. 45, 46; C84 – str. 573, obr. 2, str. 575, obr. 3; C91) preukazujúce značne zdokonalený antihypertenzný účinok nárokovanej kombinácie v porovnaní s oveľa vyššími dávkami valsartanovej a amlodipínovej monoterapie.

Dokument A3 predložený navrhovateľom, ktorý bol uznaný námietkovým oddelením EPÚ za najbližší stav techniky, popisuje na str. 3 zlepšenie valsartanovej monoterapie s hydrochlorotiazidom (ďalej aj „HCTZ“) zo skupiny diuretik. Majiteľ rovnako označil dokument A3 za najbližší stav techniky a v súvislosti s tým uviedol, že objektívny technický problém nastolený vynálezom spočíval v poskytnutí „alternatívneho prostriedku alebo alternatívnej kombinácie so zdokonalenými antihypertenznými účinkami v porovnaní s monoterapiou“ (v súlade s rozhodnutím EPÚ v konaní o námietkach proti európskemu patentu EP 1 096 932, ktorý je ekvivalentom napadnutého patentu).

V ďalšej časti sa majiteľ opakovane vyjadril k dokumentu A3 a predložil argumenty a vysvetlenia, prečo by odborník nenahradil zlúčeninu zo skupiny CCB za zlúčeninu HCTZ zo skupiny diuretik. V čase priority bolo známe, že diuretiká pri nízkej dávke vykazujú vedľajšie účinky podobné tým, ktoré prejavovalo placebo (C87, abstrakt). Na druhej strane, bolo známe, že CCB (napr. nifedipín a amlodipín) sú problematické pre ich závažné vedľajšie účinky, najmä opuchy a bolesti hlavy (C34, str. 2426; P1). Na základe uvedeného majiteľ skonštatoval, že odborník v oblasti by nepoužil zlúčeninu zo skupiny CCB namiesto HCTZ, pretože by očakával výskyt nežiaducich účinkov, čo by bolo možné tolerovať len v prípade očakávania zlepšenej účinnosti, čomu však nenasvedčoval známy stav techniky. Prekvapivo však bolo zistené, že nárokovaná kombinácia v napadnutom patente demonštruje zredukované vedľajšie účinky v porovnaní s amlodipínovou

monoterapiou, na preukázanie čoho majiteľ predložil Obr. 4 z dokumentu C84 zverejneného po dátume priority napadnutého patentu.

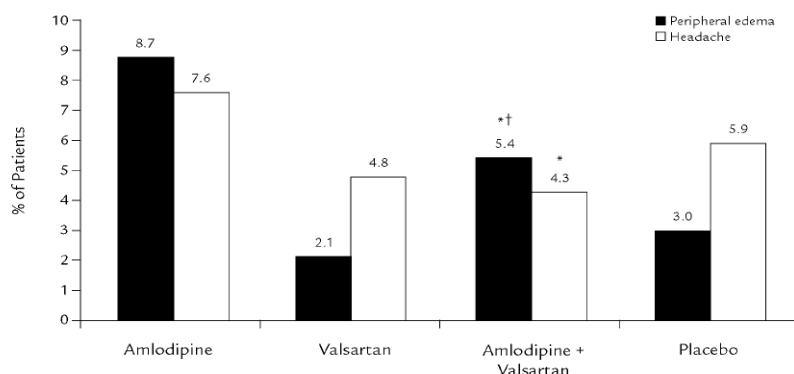


Figure 4. Incidence of peripheral edema and headache, regardless of relationship to treatment, in the combined safety population. * $P < 0.05$ versus amlodipine monotherapy; † $P < 0.05$ versus valsartan monotherapy.

Ďalším dôvodom podľa majiteľa, prečo by odborník nenahradil zlúčeninu zo skupiny CCB za HCTZ boli výsledky výskumov uverejňované do polovice deväťdesiatych rokov minulého storočia, ktoré naznačovali, že dihydropyridínové CCB (ďalej aj „DHP CCB“) zvyšovali riziko úmrtnosti a opakovaného infarktu. Obava, ktorá vyplynula z týchto výskumov prinútila Národný srdcový, pľúcny a krvný ústav (NHBLI - súčasť Ministerstva zdravotníckych a humánných služieb USA) vydať „Vyhlásenie“ pre profesionálov v zdravotníctve v dokumente C104. Toto „Vyhlásenie“ analyzovalo rozličné výskumy a prinieslo nasledovné závery (str. 4):

- používať krátkodobo pôsobiaci nifedipín (DHP CCB) s veľkou opatnosťou najmä pri vyšších dávkach pri liečbe hypertenzie, angíny a infarktu myokardu,
- nie je jasné, či by sa uvedený záver ohľadne nifedipínu mal zovšeobecniť na všetky CCB,
- „Výsledky pokračujúcich a možno dodatočných rozsiahlych skúmaných klinických výskumov na ľuďoch s hypertenziou sú absolútne zásadné pre konečné rozhodnutie o týchto nanajvyš dôležitých otázkach bezpečnosti a účinnosti“,
- „O určitých beta-blokátoroch u pacientov po infarkte myocardu je známe, že znižujú úmrtnosť a opakovaný infarkt; na druhej strane riadené skúšky adekvátneho rozsahu CCB neodhalili takéto pozitívum a neexistuje nijaký dôvod používať ich v post-infarktívom prostredí okrem liečby symptómov. Podobne diuretiká a beta-blokátory zredukovali rozsiahle kardiovaskulárne prípady a úmrtnosť v dobre riadených skúškach hypertenzie, kým ďalšie činidlá sa adekvátne neotestovali, čo viedlo „Piatu správu Spojenej národnej komisie pre detekciu, hodnotenie a liečbu vysokého krvného tlaku (JNC - Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure)“ k odporúčaniu diuretiká a beta-blokátorov ako uprednostnených liekov na liečenie hypertenzie“.

Citované závery JNC-V používať diuretiká a beta-blokátory ostali zachované aj v JNC-VI (dokument C34, str. 2430, obr. 8).

Majiteľ ďalej v súvislosti s bezpečnosťou používania CCB uviedol, že do dňa práva prednosti prebiehalo aspoň šesť dlhodobých výskumov [*INSIGHT* - (uverejnené v polovici roku 2000, 6 000 pacientov, nifedipín); *NORDIL* (uverejnené v polovici roku 2000, 10 000 pacientov, diltiazém); *CONVINCE* (uverejnené v polovici roku 2002, 16 000 pacientov, verapamil); *ALLHAT* (uverejnené koncom roku 2002, 35 000 pacientov, amlodipín); *VALUE* (polovica roku 2004, 13 500 pacientov, amlodipín); *ASCOT* (uverejnené koncom roku 200, 20 000 pacientov, amlodipín)] zameraných na bezpečnosť používania zlúčenín zo skupiny CCB (nifedipín, diltiazém, verapamil a amlodipín), ktorých výsledky preukazujúce bezpečnosť CCB boli zverejnené až po prioritnom dátume, avšak preukazujú úroveň pozornosti v deň práva prednosti.

V súlade s uvedeným by podľa majiteľa kvalifikovaná osoba ne zvolila amlodipín kvôli známym vedľajším účinkom a vnímaným bezpečnostným problémom, a preto by pre odborníka nebolo zrejme dospieť k nárokovanému vynálezu chráneného napadnutým patentom na základe dokumentu A3.

Ďalším dokumentom predloženým navrhovateľom bol dokument A4 týkajúci sa nových terapeutických prístupov na dosiahnutie cieľa - požadovaného krvného tlaku, v ktorom majiteľ poukázal na Tabuľku I, str. 11, kde sa nenachádza návrh kombinovať ARB (valsartan) a CCB (amlodipín).

TABLE I. HISTORICAL EVOLUTION OF FIXED DOSE COMBINATION AGENTS
1960s Ser-Ap-Es® (reserpine-hydralazine-HCTZ) Methyldopa/thiazide diuretic
1970s Thiazide/[K ⁺] sparing diuretic Thiazide/Spironolactone β-blocker/thiazide diuretic Clonidine/thiazide diuretic
1980s ACEI/thiazide diuretic
1990s (Low dose) β-blocker/thiazide diuretic CCB/ACEI β-blocker/DHPCCB Angiotensin II receptor blocker/diuretic
Adapted. ³

Majiteľ za hlavný dôvod, prečo by odborník v oblasti neuvažoval o zámene ACE inhibítora v kompozícii uvedenej v dokumente A4 (benazepril/amlodipín) za valsartan, považuje opatrnosť odborníka pri výbere aktívneho činidla zo skupiny ARB, o ktorých bolo v deň práva prednosti málo informácií vo vzťahu nielen k iným triedam aktívnych činidiel, ale aj v monoterapiách. Majiteľ tak usúdil na základe dokumentu C77 (konečná podoba dokumentu bola schválená na 7. stretnutí WHO-ISH o hypertenzii 29.09.-1.10.1998 a zverejnený bol vo februári 1999), kde sa na str. 170 uvádza:

„Antagonisti receptorov angiotenzínu II [ARB] sú najnovšou veľkou skupinou antihypertenzných liekov, ktoré sa majú stať všeobecne dostupnými... Ešte stále neexistuje spoľahlivý dôkaz ich účinkov na kardiovaskulárne nebezpečie u pacientov s hypertenziou”.

Ak by odborník pri výbere nesiahol na aktívne činidlá z iných tried navrhnutých v dokumente C77, a napriek tomu by sa rozhodol začať so zlúčeninami zo skupiny ARB, o ktorých odborník nemohol vedieť, či sa správajú ako trieda, a či je možná ich vzájomná zámena bez ovplyvnenia účinnosti, podľa majiteľa by sa odborník snažil využiť zlúčeninu s najlepšimi vlastnosťami. Odborník v čase priority napadnutého patentu nemal nijaké informácie o jednotlivých podtriedach ARB a ich účinku na zníženie krvného tlaku, resp. o vedľajších účinkoch, hoci sa valsartan následne ukázal, že je bezpečný a nanajvýš účinný liek, v deň práva prednosti sa iné ARB vnímali oveľa priaznivejšie ako valsartan. Na podporu týchto tvrdení majiteľ poukázal na neskôr zverejnený dokument C12, kde je na str. 80 uvedené, že niektoré vlastnosti valsartanu sú horšie oproti iným ARB, ako napr. jeho malý objem distribúcie, jeho krátky polčas a jeho nízka biologická dostupnosť, čo možno pokladať za nevhodné (dokument C12, str. 87).

Majiteľ sa ďalej vyjadril k dokumentu A5 predloženého navrhovateľom, ktorý popisuje široký koncept farmaceutickej kompozície obsahujúcej antagonistov receptorov angiotenzínu II z „vybranej triedy“ neobsahujúcej valsartan a blokátor vápnikového kanála z „vybranej triedy“ zahŕňajúcej aj amlodipín a verapamil, avšak v príklade je uprednostňovaný diltiazém (stĺpec 1, riadky 16-21; stĺpec I, riadky 35-40; stĺpec I, riadok 50 až stĺpec 3, riadok 2). Podľa majiteľa by si preto odborník vychádzajúc z vedomostí dokumentu A5 nevybral lieky, ktoré nie sú definované v opise dokumentu A5, pretože by neočakával, že kombinácie obsahujúce lieky nešpecifikované v opisnej časti dokumentu A5 by mali liečivý účinok na hypertenziu. Ani jeden z dokumentov A1, A2 alebo EP 0 443 983 (dokument definovaný v doterajšom stave techniky napadnutého patentu definujúci špecificky aj genericky valsartan, zverejnený 28.08.1991), z ktorých každý sa týka valsartanovej monoterapie, by nemotivoval odborníka zameniť zlúčeniny zo skupiny ARB definované v dokumente A5 za valsartan, nakoľko z neho nevyplýva poučenie, že výmena zlúčeniny losartanového typu za valsartan by vyústila do zlepšenia. Majiteľ teda zhrnul, že v dokumente A5 nie je naznačené podávanie valsartanu a zlúčeniny zo skupiny CCB spolu v jednom nosiči, a preto dokument A5 sám osebe alebo v kombinácii s iným dokumentom by nevedel odborníka k vynálezu chráneného napadnutým patentom.

Posledné dva dokumenty A6 a A7 predložené navrhovateľom sú, podľa slov majiteľa, rozdielne oproti napadnutému patentu výberom inej zlúčeniny zo skupiny ARB – kandesartanu, pričom zámenu za valsartan by si odborník nevybral z dvoch dôvodov. Prvým dôvodom je už spomínaný nedostatok informácií o skupine ARB (dokument C77), použitých buď na monoterapiu alebo vo vzťahu k iným triedam aktívnych činidiel. Na podloženie takéhoto tvrdenia majiteľ predložil ďalšie dokumenty zverejnené po dátume priority napadnutého patentu, a to dokument C35, z ktorého citoval pasáže zo strán 914 a 920:

„Potenciálne teoretické nevýhody tejto triedy [ARB] sú, že nezvyšujú potenciál bradykinínu (čo môže prispieť k určitým kladným účinkom inhibítorov ACE) a uvoľňujú angiotenzín II na pôsobenie na receptory AT₂, ktorých účinok nie je celkom jasný“.

„Avšak pre ich presné miesto v terapii sa vyčkáva na ďalšie komparatívne výskumy s inhibítormi ACE, výskumy chorobnosti/úmrtnosti, ktoré porovnajú antagonistov AT₁ s ďalšími antihypertenznými triedami liekov a na výskumy ich účinnosti pri liečbe zlyhania srdca, infarktu myokardu a nefropatie“.

a dokument C14, str. 171:

„Avšak neurobilo sa nijaké hodnotenie ich [ARB] reálnych účinkov u pacientov s hypertenziou a zníženou funkciou obličiek. Táto skutočnosť by sa zdala prekvapujúca vo svetle skorších obáv ohľadne inhibítorov ACE a vyššie uvedených Ang II v súvislosti s účinkami na obličky“.

Druhým dôvodom, prečo by si odborník nevybral valsartan, bolo podľa majiteľa málo dostupných informácií o skupine ARB a odborník nemohol vedieť, či sa správajú ako trieda alebo sa môžu jednoducho vzájomne zameniť bez ovplyvnenia účinnosti alebo znášanlivosti predovšetkým v kombinovanej terapii, a preto by si dal záležať na tom, aby použil zlúčeniny zo skupiny ARB s najznámejšími vlastnosťami, a teda odborník by si nevybral možnosť použiť zlúčeninu valsartan s vlastnosťami, o ktorých panovala domnienka, že sú horšie.

Majiteľ na záver zhrnul, že vzhľadom na to, čo bolo známe o skupine ARB v deň práva prednosti, a že bola známa len jedna kombinovaná jednotková dávková forma s obsahom ARB (Hyzaar – losartan/HCTZ, bezpečná kombinácia ARB s diuretikom v súlade s už spomínaným dokumentom C87) a vzhľadom na Smernice publikované v dokumentoch C34 a C77 je jasné, že dokument A3 je najbližším známym stavom techniky, a že vychádzajúc z dokumentu A3 by odborník nedospel k nárokovanému vynálezu ani v kombinácii s ďalšími dokumentmi, a preto je nesprávne, aby navrhovateľ namietal, že “ide o jednoduchú náhradu prostredníctvom alternatívneho zástupcu tej istej skupiny bez použitia akejkoľvek vynálezcovskej činnosti”. Ako bolo vysvetlené vyššie, kandesartan a valsartan nepredstavovali “známych alternatívnych zástupcov.”

V poslednej časti sa majiteľ vyjadril k tvrdeniam navrhovateľa ohľadom nedostatočného opisu, ktorý údajne nepreukazuje, že kombinácia VAL/AMLO (predmet ochrany) vedie k synergickému terapeutickému efektu, a teda vynálezcovský krok nie je v napadnutom patente nijako doložený, z čoho je zjavné, že vynález nie je popísaný v napadnutom patente jasne a dôkladne do tej miery, že by ho odborník mohol realizovať, čo predstavuje dôvod na zrušenie patentu podľa ustanovenia § 46 odsek 1 písm. b) patentového zákona.

Majiteľ k uvedenému tvrdeniu navrhovateľa uviedol, že vynález preukazuje prekvapujúce technické účinky a napadnutý patent podáva správu o experimentoch, ktoré sa uskutočnili na kombinácii VAL/AMLO, pričom sa zistilo, že kombinácia má pozitívny účinok (str. 3, pravý stĺpec, odsek 6) a to, že výskumy boli vykonané naznačuje slovo „výsledky“ preukazujúce neočakávaný priaznivý účinok. Na podporu svojich tvrdení majiteľ predložil vyhlásenie autora vynálezu Dr. Randyho W. v dokumente C103, ktoré dokazuje, že experimenty s kombináciou VAL/AMLO boli uskutočnené pred dátumom podania.

Majiteľ podotkol, že v rozhodnutí EPÚ o námietkach proti európskemu patentu EP 1 096 932, ktorý je ekvivalentom napadnutého patentu (ods. 10.2 a 10.3), EPÚ akceptoval túto argumentáciu majiteľa.

To, že neexistuje dôvod na pochybnosti o neočakávaných účinkoch kombinácie VAL/AMLO, je podľa majiteľa nespochybniteľné aj preto, že kombinácia definovaná v napadnutom patente bola uvedená na trh pod označením Exforge®, pri ktorej museli byť účinky podložené klinickými skúškami.

Na základe vyššie uvedeného majiteľ skonštatoval, že vynález, ktorý je predmetom napadnutého patentu, spĺňa právne požiadavky patentovateľnosti, a preto navrhuje návrh na zrušenie patentu č. 285863 v plnom rozsahu zamietnuť.

Prvoinštančný orgán vydal 21.3.2013 rozhodnutie, v ktorom návrh na zrušenie napadnutého patentu zamietol, pretože podľa stanoviska prvoinštančného orgánu navrhovateľ nepredložil dôkaz, na základe ktorého by bolo možné konštatovať, že napadnutý patent v čase podania nespĺňal podmienky novosti a vynálezcovskej činnosti v zmysle ustanovenia § 7 a § 8 patentového zákona. Prvoinštančný orgán v rozhodnutí ďalej konštatoval, že napadnutý patent bol opísaný dostatočne jasne a úplne tak, aby ho bolo možné uskutočniť, a teda v čase jeho udelenia boli splnené aj podmienky vyplývajúce z ustanovenia § 37 ods. 4 patentového zákona.

Navrhovateľ proti tomuto rozhodnutiu úradu podal v zákonnej lehote rozklad, ktorý bol úradu doručený 23.4.2013. Vecné odôvodnenie rozkladu bolo doručené úradu 19.7.2013 a navrhovateľ v ňom vyjadril nesúhlas so závermi a odôvodneniami prvostupňového orgánu, a to najmä s výkladom rozsahu patentových nárokov, pretože z opisu podľa neho jednoznačne vyplýva, že nárok 1 napadnutého patentu zahŕňa aj kombinované farmaceutické kompozície, kde sú zložky podávané oddelene. Aj z tohto dôvodu navrhovateľ zotrval na stanovisku, že predmet napadnutého patentu nie je nový vzhľadom na existenciu dokumentov A1 a A2 a súčasne na základe kombinácie dokumentov A1, A2 a A4 vyplýva zrejším spôsobom zo stavu techniky.

Podľa navrhovateľa je potrebné posudzovať nárokovanú kombinovanú farmaceutickú kompozíciu ako obsahujúcu dve známe aktívne zlúčeniny nielen v jednej dávkovej forme, ako to urobil prvostupňový orgán, ale aj v oddelených dávkových formách, pretože z opisu a výkresov podľa neho jednoznačne vyplýva, že hlavný nárok napadnutého patentu zahŕňa aj túto dávkovú formu.

Navrhovateľ v rozklade zotrval na svojom stanovisku, že dokumenty A1 a A2 predstavujú prekážku pre priznanie novosti napadnutého patentu, pretože je z nich známe podávanie kombinácie valsartanu a amlodipínu, pričom z dokumentu A1 nie je zrejmé, či bola táto kombinácia podávaná v jednej dávke alebo v oddelených dávkových formách. Podľa navrhovateľa je tvrdenie prvostupňového orgánu, že v uvedených dokumentoch neboli predmetné aktívne zlúčeniny použité spolu s cieľom dosiahnutia aditívneho účinku a neboli opísané ako kompozícia, absolútne irelevantné.

Navrhovateľ ďalej vyjadril nesúhlas s určením dokumentov A5 a A7 ako najbližšieho stavu techniky s odôvodnením, že tieto zahŕňajú kombináciu iných látok zo skupiny ARB a CCB na rozdiel od dokumentov A1 a A2, ktoré priamo a jednoznačne vypovedajú o možnosti využitia kombinácie valsartanu a amlodipínu s dosiahnutím lepšieho účinku kombinovanej terapie na rozdiel od monoterapie valsartanom. Dokumenty A1 a A2 majú podľa názoru navrhovateľa najviac spoločných znakov s napadnutým patentom, predstavujú rovnakú oblasť techniky a rovnaké požitie. Vyjadril presvedčenie, že za dôkaz vynálezcovskej činnosti nie je možné považovať zlepšený antihypertenzný účinok kombinácie valsartanu a amlodipínu oproti monoterapii valsartanom. Dôkazom vynálezcovskej činnosti by mali byť neočakávané výhodné účinky pri podávaní jednej dávkovej formy oproti podávaniu oddelených dávkových foriem, ktoré sú známe zo stavu techniky. V tejto súvislosti ďalej uviedol, že podávanie kombinácie v jednej dávkovej forme nie je prekvapujúce a je zrejmé z dokumentu A4. Z údajov v dokumente A1 by podľa navrhovateľa odborník dospel k záveru, že napriek tomu, že v dokumente A1 nie sú oddelené výsledky pre monoterapiu valsartanom od výsledkov pre kombinovanú terapiu valsartanom s amlodipínom, a nie je teda možné vyvodiť záver, či kontrola tlaku pri kombinovanej terapii bola lepšia v porovnaní s kontrolou tlaku pri valsartane, je kombinovaná terapia valsartanom s amlodipínom na kontrolu krvného tlaku účinná, pričom z výsledkov v tabuľke III vyplýva aj nižší výskyt vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou amlodipínom, a preto odborník v oblasti by bol silne motivovaný k ďalšiemu skúmaniu kombinácie VAL/AMLO.

Vo vzťahu k záverom prvostupňového orgánu, že dokument A1 neposkytuje žiadne závery v súvislosti s použitím kombinovanej terapie, navrhovateľ poznamenal, že pre odborníka v oblasti by boli relevantné také údaje z dokumentu A1, ktoré by súviseli s účinnosťou, bezpečnosťou a tolerovateľnosťou kombinovanej terapie valsartanu s amlodipínom opísanej v dokumente A1, teda údaje o dobrej tolerovateľnosti oboch liečiv počas monoterapie a o novej titračnej fáze zahŕňajúcej kombináciu 80 mg valsartanu a 5 mg amlodipínu, resp. 10 mg amlodipínu a závery z abstraktu, že valsartan aj amlodipín boli účinné pri znižovaní krvného tlaku v 4. a 8. týždni, ako aj v 12. týždni, kedy bol podávaný valsartan spolu s amlodipínom. Navrhovateľ označil dokument A1 za štúdiu vo fáze II klinických skúšok a zdôraznil, že primárnym cieľom

dokumentu A1 je porovnanie účinnosti valsartanovej terapie s amlodipínovou, pričom dodal, že neboli zistené výrazné rozdiely v účinnosti medzi kombinovanou terapiou 80 mg valsartanu s 5 mg amlodipínu a terapiou 10 mg amlodipínu.

V súvislosti s interpretáciou výsledkov z dokumentu A1 navrhovateľ odkázal na dokumenty C78 a C99, ktoré však neboli v konaní pred úradom predložené (dokumenty predložené v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ).

Navrhovateľ v rozklade taktiež napadol konštatovanie prvostupňového orgánu, že v opise napadnutého patentu je hodnoverne preukázaný aditívny účinok nárokovanej kombinácie farmaceutickej kompozície z dôvodu, že zlepšenie účinnosti a vyššia rýchlosť odpovede antihypertenznej kombinovanej terapie s valsartanom a blokátorom kalciového kanálika nie sú nijako preukázané a nie sú podložené žiadnymi výsledkami testov, pretože napadnutý patent neuvádza žiadne experimentálne údaje okrem tvrdenia, že štúdie na potkanoch dokázali, že pridanie CCB vedie k vyššiemu účinku v porovnaní s monoterapiou valsartanom. Navrhovateľ dodal, že uvedené tvrdenie bolo preukázané až po dátume priority, čo podľa neho vypovedá o tom, že v čase podania napadnutého patentu boli účinky kombinovanej terapie iba predpokladané, rovnako ako v prípade dokumentu A1, čo vedie znova ku konštatovaniu o nedostatku vynálezcovskej činnosti.

V súlade s uvedeným navrhovateľ zotrval na tvrdení, že napadnutý patent nespĺňa podmienky novosti, vynálezcovskej činnosti, jasnosti a úplnosti opisu vynálezu a mal byť v celom rozsahu zrušený. S ohľadom na uvedené navrhol, aby orgán rozhodujúci o rozklade prvostupňové rozhodnutie zmenil tak, že napadnutý patent sa zrušuje v celom rozsahu.

Podaním z 15.6.2015 navrhovateľ predložil dokument označený ako C106 (anglická verzia predložená pod označením C107), ktorým je miestoprísažné prehlásenie (predložené v zrušovacom konaní pri izraelskom ekvivalente napadnutého patentu a v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ), na preukázanie nedostatku novosti riešenia chráneného napadnutým patentom. Z uvedenému dokumentu, ako uviedol navrhovateľ, vyplýva, že kombinovaná terapia valsartanom („DIOVAN“) a amlodipínom („NORVASC“) bola v roku 1997 bežne predpisovaná lekármi v Spojených štátoch amerických, teda predmetná terapia bola pred dátumom priority napadnutého patentu zverejnená využívaním, čo je na závalu novosti v zmysle ustanovenia § 7 patentového zákona. Predmetný dokument je preto podľa navrhovateľa dokumentom najbližšieho stavu techniky, na základe čoho požiadal úrad, aby pri rozhodovaní o návrhu na zrušenie napadnutého patentu bral do úvahy aj predložené prehlásenie.

Listom úradu z 2.8.2013 bol rozklad zaslaný majiteľovi na vyjadrenie.

Majiteľ vo vyjadrení k rozkladu, ktoré bolo úradu doručené 9.12.2013, napadnuté rozhodnutie označil za správne a uviedol, že podaný rozklad neobsahuje žiadne relevantné námietky pre posúdenie danej veci.

K argumentom navrhovateľa ohľadne nesplnenia požiadavky novosti vo vzťahu k dokumentom A1 a A2 majiteľ uviedol, že závery navrhovateľa vychádzajú z nesprávneho výkladu rozsahu nárokov napadnutého patentu, pretože tieto jasne odkazujú na „farmaceutickú kombinovanú kompozíciu“, čo znamená, že dve aktívne zložky sú obsiahnuté v jednej dávkovej forme. Ani jeden z dokumentov A1 a A2 neobsahuje „farmaceutickú kombinovanú kompozíciu“ pozostávajúcu z valsartanu a amlodipínu. Dokument A1 popisuje použitie amlodipínu ako prídavku k valsartanu v prípade pacientov nereagujúcich na liečbu samotným amlodipínom a keďže z neho nie je zrejмый spôsob podávania látok, nemôže predstavovať prekážku pre priznanie novosti nárokom špecifikujúcim „farmaceutickú kombinovanú kompozíciu“. V dokumente A2 sa výslovne uvádza, že valsartan sa podával vo forme kapsuly a amlodipín vo forme tablety, teda aktívne zložky sa zjavne nepodávali ako „farmaceutická kombinovaná kompozícia“.

K vyjadreniam navrhovateľa súvisiacim s otázkou splnenia požiadavky vynálezcovskej činnosti majiteľ uviedol, že závery navrhovateľa sú založené na nesprávnom spätnom posúdení veci, pretože dokument A1 bol vytvorený výlučne s cieľom porovnať účinok valsartanu s účinkom amlodipínu a dokument A2 s cieľom zistenia nežiaducej farmakokinetickej interakcie nového lieku – valsartanu podávaného súčasne s iným známym liekom, teda tieto dokumenty nie je možné považovať za najbližší stav techniky, pretože sú zamerané na odlišný cieľ alebo účinok ako napadnutý patent (poskytnutie antihypertenzíva so zlepšenou účinnosťou v porovnaní s monoterapiou). Majiteľ sa odvolal aj na dokument C105, ktorý však nebol

v konaní pred úradom predložený (dokument predložený v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ).

S tvrdením navrhovateľa, že v dokumente A1 je uvedením údajov v tabuľke II z 12. týždňa terapie preukázané zlepšenie účinnosti spoločného podávania valsartanu a amlodipínu, majiteľ nesúhlasil, pretože údaje v tabuľke II z 12-týždňovej terapie neoddeľujú údaje o pacientoch, ktorí užívali výlučne valsartan od údajov o pacientoch, ktorí užívali valsartan a doplnkovo tiež amlodipín, a preto nie je možné z dokumentu A1 vyvodzovať závery súvisiace s porovnaním kombinovanej terapie s monoterapiou. Prejednávané údaje podľa majiteľa predstavujú zhromaždené údaje (údaje o pacientoch podrobených monoterapii valsartanom a o pacientoch, ktorým bol podávaný valsartan a amlodipín). O uvedenom má svedčiť informácia, že ide o „súbor údajov intent-to-treat; n=167“. Taktiež ani poznámka označená pod tabuľkou neuvádza, že údaje sa týkajú výlučne nereagujúcich pacientov a ani žiadna časť dokumentu A1 to nenaznačuje, pričom aj z metodologickej časti abstraktu a článku je zrejmé, že vyhodnotenie tlaku pacientov bolo uskutočnené v 4., 8. a 12. týždni, čo nenaznačuje, že v 12. týždni boli vyhodnotení len nereagujúci pacienti. K tvrdeniu, že tabuľka II ukazuje, že kombinovaná terapia je účinnejšia ako valsartanová monoterapia, majiteľ s odvolaním sa na dokumenty P1 a C105 (dokument nepredložený v konaní pred úradom) uviedol, že veľkú časť prípadov zníženia krvného tlaku medzi 8. a 12. týždňom je možné pripísať dodatočnej dávke amlodipínu, ktorý bol v tom čase bezpečným, účinným a schváleným liekom na liečenie hypertenzie.

Vo vzťahu k tvrdeniu, že dokument A1 preukazuje nižší výskyt vedľajších účinkov (edému), majiteľ s odvolaním sa na dokumenty P1 a C101 uviedol, že údaje z tabuľky III nemohli viesť k záverom, či užívanie doplnkového amlodipínu pacientmi nereagujúcimi na valsartan malo nejaký účinok na výskyt nežiaducich účinkov, pretože výskum v dokumente A1 nebol zameraný na porovnanie množstva výskytu nežiaducich účinkov spôsobených kombináciou VAL/AMLO voči monoterapiám. Frekvencia pozorovania výskytu nežiaducich javov bola na ich vyhodnotenie príliš nízka a jednotlivé skupiny pacientov sa podrobili rôzne dlhej liečbe, v dôsledku čoho by porovnanie výsledkov bolo neplatné. Dokument A1 podľa majiteľa len oznamuje v súlade s dobrou praxou pre oznamovanie výsledkov výskumu, že v priebehu monoterapie a aj titračnej fázy pacienti oba lieky dobre znášali, ide teda o pozorované údaje, čo však žiadnym spôsobom nenaznačuje, že by kombinácia VAL/AMLO mohla viesť k zníženiu výskytu edému.

V ďalšej časti vyjadrenia sa majiteľ podrobne venoval výkladu dokumentu A2. Zdôraznil, že medzi dokumentom A2 a napadnutým patentom neexistuje spojitosť, pretože dokument A2 sa nezaoberal otázkou podávania valsartanu a súčasne amlodipínu hypertenzným pacientom, ale jeho zámerom bolo testovanie farmakokinetických interakcií valsartanu s ostatnými liekmi, ktoré bolo realizované pred uvedením valsartanu na trh. Testy boli realizované na zdravých pacientoch a preukázali, že v prípade, ak pacient užije kapsulu valsartanu a súčasne aj tabletu amlodipínu, nevyskytnú sa žiadne nežiaduce farmakokinetické interakcie. Dokument A2 neobsahuje žiadne ponaučenie o liečbe hypertenzie (objektom testovania neboli pacienti trpiaci hypertenziou ale zdraví dobrovoľníci), ale len dokumentuje jeden z mnoho výskumov zameraných na kontrolu farmakokinetickej interakcie v procese schvaľovania nového liečiva.

K argumentom navrhovateľa, že vynález nevyriešil existujúci problém, majiteľ uviedol, že v odsekoch 23 až 25 napadnutého patentu sa konštatuje, že pokusy preukázali, že pridanie amlodipínu malo za následok ďalšie zlepšenie v porovnaní s monoterapiou valsartanom, čoho dôkazom sú aj FDA a EMA testy realizované v priebehu schvaľovania lieku Exforge a dôkazy C80 (zlepšenie antihypertenzného účinku kombinácie VAL a AMLO v porovnaní s monoterapiou valsartanom alebo amlodipínom) a C102 (porovnanie s kombináciou valsartanu a HCTZ) predložené majiteľom napadnutého patentu.

Na základe uvedených skutočností majiteľ požiadal, aby orgán rozhodujúci o rozklade prvostupňové rozhodnutie potvrdil a napadnutý patent ponechal v platnosti.

Orgán rozhodujúci o rozklade v rozhodnutí PP 31-2001/P 285863 II/75-2015 zo 14.7.2015, ktoré nadobudlo právoplatnosť 20.7.2015 uviedol, že pri posudzovaní ochrany vyplývajúcej z patentu sa v medziach patentového zákona vychádza zo zásady, že obsah patentových nárokov vymedzuje predmet, na ktorý je udelená ochrana, pričom opis a prípadne výkresy slúžia ako podklad na vysvetlenie jednotlivých znakov vynálezu. Zároveň je potrebné výklad špecifických výrazov uvedený v opise považovať za ich explicitnú definíciu. V súlade s uvedeným a v súlade s odkazom na výklad pojmu „kombinovaná kompozícia“ v opise na str. 4, pravý stĺpec, druhý odsek („V tomto prípravku zložky i) a ii) sa môžu získať a podávať spolu, jedna po druhej alebo oddelene, v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo oddelených jednotkových dávkových formách. Jednotková dávková forma môže byť tiež stála kombinácia“) a v opise na str. 5, ľavý stĺpec, druhý

odsek („*Terapeuticky účinné množstvo každej zložky kombinácie podľa predloženého vynálezu sa môže podávať súčasne alebo po sebe a v akomkoľvek poradí*“) pre orgán rozhodujúci o rozklade vyplýva, že rozsah ochrany napadnutého patentu sa vzťahuje na kombinovanú farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič, ktorej aktívne zložky sú podávané v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo v oddelených jednotkových dávkových formách, pričom tieto je možné podávať súčasne alebo po sebe a v akomkoľvek poradí.

Keďže vykonané posúdenie rozsahu hlavného patentového nároku napadnutého patentu prvostupňovým orgánom nebolo dostatočne odôvodnené vzhľadom na celý opis napadnutého patentu, ale len vzhľadom na predložený príklad uskutočnenia, pričom určenie rozsahu udeleného hlavného nároku napadnutého patentu by mohlo mať vplyv na posúdenie podmienok jeho patentovateľnosti (novosti a vynálezcovskej činnosti) vo vzťahu k namietaným dokumentom, orgán rozhodujúci o rozklade považuje za dôvodné napadnuté rozhodnutie zrušiť a vec vrátiť prvostupňovému orgánu na nové prerokovanie, v ktorom je potrebné namietané dokumenty posúdiť s ohľadom na dostatočne zdôvodnený rozsah ochrany vyplývajúci zo znenia nárokov napadnutého patentu, vykladaný s použitím celého opisu napadnutého patentu.

V súvislosti s rozhodnutím odvolacieho orgánu úrad správou zo 14.8.2015 upovedomil majiteľa, že vzhľadom na namietané dokumenty predložené v rámci zrušovacieho konania môže predložiť upravené znenie patentových nárokov, ktoré budú spĺňať požiadavky patentového zákona a vyhlášky č. 223/2002, ktorou sa vykonáva patentový zákon. Uvedené vyplývalo zo skutočnosti, že formulácia patentových nárokov v konaní o udelení patentu je výlučne vecou prihlasovateľa, a preto aj po udelení patentu v konaní o návrhu na zrušenie z dôvodu, že napadnutý patent nespĺňal podmienky na jeho udelenie, úrad bude prednostne rešpektovať vôľu majiteľa.

Majiteľ podaním zo 17.2.2016 predložil novú verziu patentových nárokov, v súlade s ktorými predložil aj upravené znenie opisu napadnutého patentu.

Patentové nároky 1 až 3 predkladanej verzie majú nasledujúce znenie:

- 1. Farmaceutický kombinovaný prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje i) AT1-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič, pričom kombinovaný prípravok sa nachádza v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme.*
- 2. Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 10 mg až 200 mg valsartanu.*
- 3. Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 1,0 mg až 180 mg amlodipínu.*

Správou úradu z 29.2.2016 bol navrhovateľ vyzvaný, aby sa vyjadril k novej verzii patentových nárokov a opisu napadnutého patentu.

Stanovisko navrhovateľa bolo na úrad doručené 6.9.2016.

Spolu so samotným stanoviskom navrhovateľ na podporu svojich tvrdení predložil nasledujúce dôkazné materiály:

A8: Sever, P. S.: „Clinical profile of the novel angiotensin II type I blocker candesartan cilexetil“, Journal of Hypertension, Vol. 15, Suppl. 6, 1997, p. 9-12,

A9: „The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure“, Arch Intern Med, Vol. 157, 24.11.1997, p. 2413-2446 (dokument označený navrhovateľom ako D5),

A10: NORVASC, Príbalový leták pre pacientov, publikovaný Pfizer Labs, 1995.

V úvode stanoviska sa navrhovateľ venoval analýze technických znakov novej verzie hlavného patentového nároku a skonštatoval, že tretí znak nároku („... *pričom kombinovaný prípravok je v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme*“) je nad rozsah pôvodného podania, pretože ani z jediného odkazu na fixnú kombinovanú formu zo str. 10, druhý odsek zverejnenej patentovej prihlášky

PP 31-2001 nie je možné uvedený znak priamo a jednoznačne odvodiť. Podľa navrhovateľa uvedený odsek poskytuje oporu pre nasledujúce alternatívy riešenia:

1. valsartan a amlodipín sú podávané spoločne (súbežné podávanie oboch zložiek),
2. valsartan a amlodipín sú podávané jedna po druhej (časovo oddelené podávanie oboch zložiek),
3. valsartan a amlodipín sú podávané oddelene, a to:
 - 3.1 v jednej kombinovanej jednotkovej dávkovej forme (v jednom balení dve oddelené tablety),
 - 3.2 v dvoch oddelených jednotkových dávkových formách (dve tablety v dvoch oddelených baleniach),
 - 3.3 jednotková dávková forma môže tiež byť stála (fixná) kombinácia (jedna tableta obsahujúca dve samostatné oddelenia alebo kapsuly, pričom tableta obsahuje jednotlivé granuly s obsahom buď valsartanu alebo amlodipínu),

príčom takéto znenie nároku zahŕňa aj prípad, kedy sú obe zložky dôkladne zmiešané v jedinej dávkovej forme tablety bez priestorového oddelenia, takéto uskutočnenie však nemá oporu v pôvodnom znení patentovej prihlášky.

Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že pre definíciu hlavného patentového nároku boli z pôvodného znenia izolované jednotlivé znaky, kedy bol vybraný amlodipín zo skupiny dihydropyridínových a non-dihydropyridínových blokátorov (nárok 2 z PP 31-2001) a ako dávková forma bola zvolená kombinovaná fixná dávková forma, čo presahuje rámec toho, čo je jednoznačne a priamo odvoditeľné z pôvodného podania aj napriek tomu, že výsledok takéhoto výberu bol v rozsahu pôvodnej prihlášky zahrnutý (odkaz navrhovateľa na rozhodnutie EPÚ č. T 727/00). Navyše, ako uviedol navrhovateľ, zo znenia nároku vyplýva širší rozsah ochrany vzhľadom na konkrétne dávky valsartanu a amlodipínu v príklade uskutočnenia.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ konštatoval, že predmet navrhovaného znenia nároku 1 nie je možné priamo a jednoznačne odvodiť z pôvodného podania prihlášky, čo je dôvodom na zrušenie napadnutého patentu podľa § 46 ods. 1 písm. d) patentového zákona.

V ďalšej časti stanoviska navrhovateľ zdôvodňoval nedostatok novosti zmeneného znenia hlavného patentového nároku a dodal, že aj v prípade, ak by úrad považoval tretí znak nového znenia hlavného nároku za podložený opisom, tento je potrebné interpretovať vzhľadom na text opisu na str. 13, riadky 2 a 3 („*príklad...rozsah vynálezu neobmedzuje*“) tak, že obe zložky (valsartan a amlodipín) sa podávajú oddelene, pretože výraz „fixná kombinácia“ definuje len podávanie v konkrétnom definovanom pomere, teda v definovaných fixných množstvách.

Vzhľadom na uvedené a s odvolaním sa na pôvodný návrh na zrušenie, navrhovateľ skonštatoval, že predmet riešenia novej verzie nároku 1 nie je nový vzhľadom na namietaný dokument A1 alebo dokument A2 z nasledujúcich dôvodov:

- v namietanom dokumente A1 je porovnávaná antihypertenzná účinnosť valsartanu (80 mg) a amlodipínu (5 mg) u pacientov s miernou až strednou hypertenziou, pričom pacientom nereagujúcim na liečbu bolo k pôvodnej terapii podaných navyše 5 mg amlodipínu, teda v dokumente A1 je opísaný farmaceutický kombinovaný prípravok obsahujúci valsartan a amlodipín podávaný oddelene vo forme fixného pomeru (80 mg/5 mg), ktorý implicitne zahŕňa aj nosič (účinné látky sa nutne podávajú prostredníctvom nosiča);
- namietaný dokument A2 je zjavne zameraný na liečenie hypertenzie aj napriek tomu, že kombinácia valsartanu a amlodipínu bola podávaná zdravým subjektom (pozri názov: „*Antihypertensive drug Treatment*“), vyplýva to podľa navrhovateľa aj z riadkov 8 až 10, kde je uvedené, že „*tieto dve liečivá majú rôzny mechanizmus pôsobenia a môžu byť podávané v režime jedenkrát denne pri miernej až strednej hypertenzii*“, teda aj v dokumente A2 je opísaný farmaceutický kombinovaný prípravok obsahujúci valsartan a amlodipín podávaný oddelene vo forme fixného pomeru (160 mg/5 mg), ktorý implicitne zahŕňa aj nosič (účinné látky sa nutne podávajú prostredníctvom nosiča).

V súvislosti s argumentom, že namietaný dokument A2 neuvádza výsledky klinických testov preukazujúci dosiahnutý liečebný účinok, navrhovateľ odkázal na rozhodnutie EPÚ č. T 1859/08, z odsekov 6 a 7 ktorého pre navrhovateľa vyplýva, že na závalu novosti nároku týkajúceho sa liečebného účinku môžu byť iba klinické štúdie, v ktorých je tento konkrétny liečebný účinok aj doložený (nie len deklarovaný), a preto možno teoreticky namietaný, že ako ani namietaný dokument A2, tak ani napadnutý patent neopisujú skutočný liečebný účinok.

Navrhovateľ ďalej odôvodňoval nedostatok vynálezcovskej činnosti, pričom uviedol, že v čase priority napadnutého patentu disponoval odborník v danej oblasti techniky vedomosťami o kombinovanej terapii hypertenzie, bol oboznámený s použitím valsartanu v kombinácii s amlodipínom z dokumentov A1 a A2, vedel o účinku valsartanu samotného alebo v kombinácii s ďalšou účinnou látkou na hypertenziu (WO

97/49394) a o účinku amlodipínu samotného alebo s ďalšou účinnou látkou na hypertenziu (dokumenty A8 až A10).

Navrhovateľ označil dokument A1 spolu s dokumentom C60 (predložený majiteľom napadnutého patentu) za dokumenty predstavujúce najbližší stav techniky z dôvodov, že dokument A1 sa týka rovnakej oblasti techniky ako napadnutý patent a v ňom opísaná liečba opisuje všetky znaky nového znenia nároku 1 napadnutého patentu, ako aj výhodný účinok kombinácie valsartanu a amlodipínu (str. 343), kde je uvedené, že „po 8 týždňoch monoterapie 24 (28,6 %) pacientov užívajúcich valsartan a 28 (33,7 %) pacientov užívajúcich amlodipín potrebovalo prídanie 5 mg amlodipínu na kontrolu krvného tlaku“, čo znamená, že iba po pridaní amlodipínu bol u týchto pacientov valsartan účinný na zníženie krvného tlaku.

Uvedená interpretácia dokumentu A1 je podľa navrhovateľa potvrdená aj v dokumente C60, v ktorom autori uvádzali výsledky z dokumentu A1 nasledovne: „...valsartan poskytoval podobné absolútne zníženie krvného tlaku a rýchlosť odpovede ako amlodipín (tabuľka III). Amlodipín bol pridaný k valsartanu, keď monoterapia neposkytovala dostatočnú kontrolu krvného tlaku. Dávka bola zdvojnásobená pacientom, ktorí nereagovali na počiatočnú dávku amlodipínu; 28,6 % pacientov náhodne vybraných pre liečbu valsartanom a 33,7 % pacientov náhodne vybraných pre liečbu amlodipínom potrebovalo ďalšiu terapiu alebo vyššiu dávku na dosiahnutie uspokojujúcej kontroly krvného tlaku“.

Pri vychádzaní z dokumentu A1, ako najbližšieho stavu techniky, navrhovateľ skonštatoval, že technický účinok dosiahnutý technickým znakom 3 (fixná kombinácia) nie je v napadnutom patente uvedený, tento však podľa navrhovateľa spočíva v pohodlnejšom podávaní prípravku. Objektívny technický problém potom spočíva v poskytnutí výhodnejšej cesty aplikácie kombinácie valsartanu a amlodipínu, avšak podávanie dvoch liečiv vo fixnej kombinácii bolo pre odborníka v oblasti zrejme z namietaného dokumentu A4, str. 15, kde je uvedené, že „použitie fixnej dávkovej kombinovanej terapie prináša veľa výhod pre liečbu hypertenzie. Zlepšená znášanlivosť, zvýšené prospešné účinky na cieľové orgány, nižšie vedľajšie účinky a znížené náklady predpokladajú priaznivý terapeutický výsledok“.

Vzhľadom na uvedené, nie je preto, ako uviedol navrhovateľ, ani nová verzia hlavného patentového nároku napadnutého patentu výsledkom vynálezcovskej činnosti.

K rovnakému záveru by podľa navrhovateľa odborník v danej oblasti techniky dospel aj v prípade, ak by vychádzal z dokumentu A2, ako dokumentu najbližšieho stavu techniky, v spojení s dokumentom A4.

Navrhovateľ ďalej zdôvodňoval, prečo riešenie novej verzie hlavného patentového nároku napadnutého patentu nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti ani v prípade, ak by odborník v oblasti vychádzal z dokumentu A3 označeného majiteľom za najbližší stav techniky. Podľa navrhovateľa z dokumentu A3 vyplýva zlepšenie valsartanovej monoterapie pridaním HCTZ, pričom v namietanom dokumente A6 je opísaná kombinácia iného At_1 antagonistu, kandesartanu s HCTZ alebo s amlodipínom („prídanie kandesartan cilexetilu pacientom, ktorí už užívali nízke dávky HCTZ, bolo dobre znášané a nemalo za následok hypotenziu po prvej dávke. 89 pacientov s miernou až strednou hypertenziou, ktorí užívali kandesartan cilexetil v kombinácii s amlodipínom 5 mg jedenkrát denne, tiež dobre znášalo túto terapiu“), teda odborník by uvažoval o amlodipíne ako alternatívnom liečive HCTZ a pri riešení problému poskytnutia alternatívnej formulácie opísanej v dokumente A3 by bez vynaloženia vynálezcovského úsilia nahradil HCTZ amlodipínom. Navrhovateľ znova zopakoval, že napadnutý patent neobsahuje žiadny dôkaz neočakávaného účinku kombinácie valsartanu s amlodipínom v porovnaní s kombináciou s HCTZ.

Navrhovateľ napokon zhrnul, že namietaný dokument A1 má v porovnaní s namietaným dokumentom A3 viac spoločných technických znakov s napadnutým patentom, a preto v súlade s „Case law of the Boards of Appeal of the European Patent Office (str. 167, 168, 7. vydanie) a v súlade s rozhodnutím EPÚ č. T 254/86 je dokument A1 najslubnejším východiskový bodom pre riešenie problému napadnutého patentu.

V ďalšej časti stanoviska navrhovateľ argumentoval, že v napadnutom patente nie je dostatok experimentálnych výsledkov na podloženie nárokovaného predmetu, pričom z opisu nevyplýva, že amlodipín by bol jediná alebo najpravdepodobnejšia voľba CCB pre kombináciu s valsartanom, pričom sa odvolal na experimentálne výsledky demonštrujúce, že CCB poskytuje prínos v liečbe v porovnaní so samotným valsartanom, avšak týmto CCB je verapamil (str. 4, ľavý stĺpec opisu napadnutého patentu). V súlade s uvedeným navrhovateľ dodal, že na str. 3 napadnutého patentu je opísaný len experimentálny protokol k testom s kombináciou valsartanu s amlodipínom, pričom tu chýba časové usporiadanie a výsledky týchto testov, teda konštatovanie, že štúdie sa majú uskutočňovať, nemôže predstavovať dôkaz, že údajný problém bol skutočne vyriešený.

Navyše, ako uviedol navrhovateľ, z dokumentov C106 a C107 predložených podaním z 15.6.2015, kombinovaná terapia valsartanom s amlodipínom bola pred prioritou napadnutého patentu bežnou praxou, a patrila preto k všeobecným znalostiam odborníka v danej oblasti. Z tabuľky v predmetných dokumentoch je zrejme, že kombinácia VAL/AMLO bola predpísaná 55 839 pacientom s diagnostikovanou hypertenziou.

Navrhovateľ napokon skonštatoval, že z pôvodného znenia prihlášky napadnutého patentu je zjavné, že v čase jej podania majiteľ nemohol mať predstavu o technickom účinku nárokovanej kombinácie v rozsahu, ktorý vyplýva z novej verzie hlavného patentového nároku, o čom svedčí nárokovaný široký rozsah pôvodného znenia nároku 1 (použitie valsartanu s akýmkoľvek blokátorom vápnikového kanála na liečbu širokého rozsahu vzájomne nesúvisiacich ochorení od hypertenzie cez srdcové zlyhanie, diabetes, migrénu, kognitívny syndróm a Alzheimeru po mŕtvicu), z nároku 4 (valsartan a CCB) a nároku 6 (CCB je DHP z 13-členného zoznamu, alebo non-DHP z 9-členného zoznamu), pričom v pôvodnom znení patentových nárokov nie je uvedená kombinácia valsartanu s amlodipínom.

V závere navrhovateľ podotkol, že ekvivalentný európsky patent EP 1 096 932 bol zrušený rozhodnutím zo 7.10.2015, pretože ho majiteľ takticky vzal späť 24.09.2015 ešte pred ústnym jednaním odvolacieho senátu, ktoré bolo plánované na 20.-22.01.2016, so zrejším cieľom vyhnúť sa odôvodnenému rozhodnutiu odvolacieho senátu.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti navrhovateľ požiadal úrad o zamietnutie navrhovaného znenia patentových nárokov a zrušenie napadnutého patentu č. 285863 v celom rozsahu.

Listom úradu z 21.9.2016 bolo predmetné stanovisko navrhovateľa k novej verzii patentových nárokov a opisu napadnutého patentu odoslané majiteľovi na základe jeho žiadosti z 20.5.2016.

Vyjadrenie majiteľa k stanovisku navrhovateľa bolo na úrad doručené 24.7.2017.

V predmetnom vyjadrení sa majiteľ najskôr venoval argumentu navrhovateľa súvisiaceho s technickým znakom nároku, ktorý presahuje pôvodné znenie („...kombinovaný prípravok je v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme“) a argumentu, podľa ktorého predmet riešenia definovaný v novej verzii nároku 1 je možné odvodiť len pri výbere z viacerých zoznamov.

V súvislosti s uvedeným majiteľ zdôraznil, že oporu pre uvedený technický znak je možné nájsť v opise napadnutého patentu na str. 10, odsek 2, pôvodného znenia patentovej prihlášky („V tomto prípravku zložky (i) a (ii) sa môžu získať a podávať spolu, jedna po druhej alebo oddelene, v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo oddelených jednotkových dávkových formách. Jednotková dávková forma môže byť tiež stála kombinácia“), kde je jasne uvedené, že zložky prípravku sa môžu podávať spolu v jednej kombinovanej stálej dávkovej forme, čo je podporené aj príkladom uskutočnenia opisujúcim prípravok s dvoma účinnými látkami v jednej dávkovej forme. Majiteľ ďalej skonštatoval, že v čase dátumu prednosti napadnutého patentu sa pod pojmom „fixná kombinácia“ rozumela galenická forma, v ktorej dve alebo viac účinných látok je fyzicky skombinovaných v jednej dávkovej forme (tableta alebo kapsula), pričom je jednoznačné, že fráza „podávať spolu, jedna po druhej alebo oddelene“ odkazuje na časový aspekt podávania a fráza „v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo v oddelených jednotkových dávkových formách“ odkazuje na ich fyzický vzťah“.

Majiteľ ďalej označil tvrdenie navrhovateľa o neprípustnom výbere z viacerých zoznamov za nepodložené vzhľadom na to, že amlodipín je špecifikovaný ako preferovaný CCB v nároku 6 pôvodného znenia nárokov, ďalej v predposlednej vete na str. 2, v príklade uskutočnenia a v pokuse na zvieratách opísanom na str. 4 až 7 pôvodného znenia patentovej prihlášky, teda nejde o výber z dlhého zoznamu (amlodipín je uvedený ako preferovaný CCB). Rovnako aj „kombinovaná dávková forma“ a „fixná/stála kombinácia“ sú jednotlivo zverejnené na str. 10 a preferencia takejto formulácie vyplýva aj zo samotného príkladu uskutočnenia.

Vzhľadom na uvedené majiteľ zhrnul, že predmet novej verzie nároku 1 možno jednoznačne a priamo odvodiť z pôvodného znenia patentovej prihlášky.

Majiteľ sa ďalej venoval podmienke splnenia novosti riešenia chráneného napadnutým patentom, pričom zopakoval svoje stanovisko z predchádzajúcich podaní, že žiaden z namietaných dokumentov nezverejňuje valsartan a amlodipín v kombinovanom prípravku, čo platí aj vo vzťahu k novej verzii nárokov. Majiteľ vyjadril nesúhlas aj s tvrdením navrhovateľa, že pre fixnú dávku nie sú v napadnutom patente uvedené

žiadne dôkazy prekvapivej účinnosti fixnej dávky a odkázal na príklad opisujúci výskum týkajúci sa terapeutickú účinnosti kombinácie valsartanu a amlodipínu (str. 3) a na výsledok výskumu zo str. 7, kde je uvedené, že „dostupné výsledky ukazujú neočakávané prospešný účinok kombinácie podľa vynálezu“.

V ďalšej časti sa majiteľ vyjadroval k argumentom navrhovateľa o zrejmosti riešenia definovaného v novej verzii nároku 1, ktoré sú postavené na predpoklade, že vytvorenie kombinácie liečiv vo fixnej dávkovej forme je vo svojej podstate zrejma a rutinná činnosť, ktorá vedie k predvídateľným a všeobecne známym výhodám, ako sú lepšie dodržiavanie liečby pacientmi a jednoduchosť podávania (odkaz navrhovateľa na dokument A4). Podľa majiteľa ide o neprípustné zovšeobecnenie vedúce k nesprávnemu záveru, že akékoľvek liečivo z akejkoľvek skupiny antihypertenzív by malo byť kombinované vo fixnej dávkovej forme. Z namietaného dokumentu A4 by podľa majiteľa bolo zrejme len vytvorenie fixnej dávkovej kombinácie z takej kombinácie liečiv, pre ktoré bola preukázaná lepšia účinnosť v porovnaní s monoterapiami, nemožno to však aplikovať na akúkoľvek kombináciu liečiv, o čom svedčí aj relatívny nedostatok výskytu fixných dávkových foriem na liečbu hypertenzie. V súvislosti s uvedeným majiteľ odkázal na dokument C34, kde je v tabuľke 9 zoznam fixných dávkových foriem dostupných na trhu v Spojených štátoch amerických v roku 1997 v počte 30, čo predstavuje len zlomok zo všetkých teoretických možností kombinácií. Majiteľ napadnutého patentu zdôraznil, že niektoré kombinácie sa v čase priority napadnutého patentu zdali logické, pričom v uvedenom zozname nie je uvedená žiadna kombinácia ARB s CCB (jediná kombinácia ARB je s HCTZ), teda zahrnutie účinných látok do fixnej dávkovej formy nie je také jednoduché, ako to tvrdí navrhovateľ a odborník by tak urobil len na základe dôkazov svedčiacich o očakávanom zlepšení účinkov, ako to uvádza aj EMA (Európska agentúra pre lieky) vo svojich pokynoch pre fixné dávkové formy v dokumente D58, ktorý však nebol v konaní pred úradom predložený (dokument predložený v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ).

Majiteľ citoval z pokynov agentúry EMA, podľa ktorých každá zložka fixnej kombinácie musí mať zdokumentovaný prínos pre deklarovaný účinok kombinácie a musí byť preukázané, že kombinácia je lepšia v porovnaní s jednotlivými zložkami. Rovnaké zásady pre fixné kombinácie liečiv platné v roku 1971 vyplývajú aj z dokumentu D59 (zásady vládnej agentúry Spojených štátov amerických „Správy potravín a liečiv“, FDA), na ktorý ďalej majiteľ odkazoval, ktorý však nebol v konaní pred úradom predložený (dokument predložený v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ). V súlade s uvedenými požiadavkami by potom odborník v oblasti formuloval fixnú dávkovú formu len v prípade očakávania zlepšenia oproti monoterapiám, čo však neplatilo pre nové liečivo valsartan.

Majiteľ ďalej vyjadril nesúhlas s určením dokumentov A1 a A2 ako dokumentov predstavujúcich najbližší stav techniky na základe spoločných znakov vzhľadom na to, že navrhovateľ bol ovplyvnený tzv. spätným pohľadom. Podľa majiteľa patentové nároky nepopisujú technický problém, ktorý mal byť vynálezom vyriešený, a teda dokumenty A1 a A2, ktoré sú určené na iný účel ako napadnutý patent, nemôžu byť najbližším stavom techniky, pretože nedokazujú zlepšenie kombinácie v porovnaní s monoterapiami, a to ani ako náhodný výsledok výskumov.

V ďalšej časti vyjadrenia sa majiteľ venoval otázke zrejmosti/nezrejmosti riešenia novej verzie patentových nárokov a uviedol, že odborník v oblasti by pri riešení objektívneho technického problému nedospel k predmetnému riešeniu na základe dokumentu A3, pretože zámennou HCTZ amlodipínom by dospel len ku rovnako účinnej kombinácii, teda k alternatívnemu riešeniu a odborník by neočakával zlepšenie účinnosti kombinácie VAL/AMLO len na základe účinnosti monoterapií. Majiteľ ďalej dodal, že žiaden z dokumentov nenaznačuje nahradenie diuretika z dokumentu A3 liečivom zo skupiny CCB, či dokonca amlodipínom. K uvedenému majiteľ doplnil, že:

- v čase priority napadnutého patentu kombinácie odporúčané na liečbu hypertenzie obsahovali ako liečivo prvej fázy liečby hlavne diuretikum HCTZ, pričom k dispozícii bola len jedna kombinácia s obsahom liečiva so skupiny ARB, avšak v kombinácii s HCTZ (odkaz na dokument C34), resp. s ACEI (inhibítory enzýmu angiotenzín-konvertázy; odkaz na dokument C51), pričom v žiadnom z namietaných dokumentov nie je navrhnutá kombinácia ARB s CCB;
- z dostupných kombinovaných terapií na liečbu hypertenzie sú len niektoré účinné, čo naznačuje, že existujú aj neúčinné kombinácie (odkaz na dokument C77);
- odborník by si bol vedomý, že niektoré kombinácie antihypertenzných liečiv majú zvýšené vedľajšie účinky, vrátane fatálnych;
- namietaný dokument A7, v ktorom bol ako hlavný ukazovateľ účinnosti výskumu definovaný spodný diastolický krvný tlak (ďalej aj „SDBP“; v čase priority napadnutého patentu bol SDBP považovaný za podstatný ukazovateľ posúdenia účinnosti liečiva v klinickom testovaní), nedokazuje zlepšenú účinnosť

kombinácie kandesartanu a amlodipínu, pretože vo zverejnených výsledkoch neboli poskytnuté údaje o SDBP, ale len o stálom diastolickom tlaku, spodnom systolickom a stálom systolickom krvnom tlaku, a preto by odborník v danej oblasti techniky nepredpokladal zlepšenie účinnosti kombinácie obsahujúcej liečivá zo skupiny ARB a CCB.

Majiteľ v súvislosti s uvedeným odkázal na názor FDA v dokumente D28, ktorý však nebol v konaní pred úradom predložený (dokument predložený v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ), podľa ktorého kombinácia kandesartanu zo skupiny liečiv ARB s amlodipínom zo skupiny liečiv CCB nemala žiadne prospešné účinky v porovnaní so samotným kandesartanom, pričom bolo upozornené na možnosť zvýšeného rizika vedľajších účinkov, a preto by podľa majiteľa odborník v oblasti nenahradil HCTZ v kombinácii z dokumentu A3 amlodipínom.

Majiteľ napadnutého patentu ďalej vysvetľoval, prečo ani v prípade, ak za najbližší stav techniky bude považovaný namietaný dokument A1, nevyplýva riešenie napadnutého patentu zrejším spôsobom zo stavu techniky, pričom dodal, že navrhovateľ nesprávne interpretoval analýzu výsledkov z dokumentu A1 uvedenú v dokumente C60 na str. 306 a 307. Podľa majiteľa dokument C60 len informuje o skutočnosti, že amlodipín sa pridal ku valsartanu v prípade, že monoterapia neposkytla dostatočnú kontrolu krvného tlaku, pričom tu nie sú uvedené výsledky kombinovanej terapie, teda či pacienti so stúpajúcou titráciou skutočne dosiahli uspokojivú kontrolu krvného tlaku, naopak na str. 299 autori uviedli, že valsartan bol rovnako účinný ako losartan, lisinopril, enalapril, amlodipín a HCTZ, pričom pridanie HCTZ ku valsartanu viedlo ku zníženiu krvného tlaku u pacientov, ktorí nereagovali na valsartanovú monoterapiu. Vzhľadom na uvedené by teda odborník v danej oblasti techniky nevyriešil objektívny technický problém a neuvažoval by o vytvorení fixnej dávkovej formy kombinácie valsartanu s amlodipínom vychádzajúc z dokumentu A1 v spojení s dokumentom A4, ktorý informuje o výhodách fixných dávkových foriem.

K rovnakým záverom by odborník podľa majiteľa dospel aj v prípade, ak za najbližší stav techniky bude považovaný namietaný dokument A2, ktorý neuvádza, že by pridanie amlodipínu zlepšilo účinnosť valsartanovej monoterapie.

Majiteľ napadnutého patentu sa ďalej vyjadril k namietaným dokumentom C106 a C107 (miestoprísažné prehlásenie pani S.), ktoré navrhovateľ predložil v podaní rozkladu ako námietku proti novosti, pretože tieto podľa navrhovateľa sprístupňujú verejnosti riešenie definované v napadnutom patente využitím.

Majiteľ uviedol, že predmetné dokumenty neposkytujú dôkaz o tom, že spoločné podávanie valsartanu a amlodipínu bolo pred dátumom prednosti napadnutého patentu bežné, pretože ani z jedného z nich nie je zrejmé, či valsartan a amlodipín boli podávané spoločne, či boli určené na liečenie hypertenzie alebo či ich podávanie viedlo ku zlepšeniu v porovnaní s monoterapiami.

Majiteľ dodal, že podľa rozhodovacej praxe EPÚ (odkaz na rozhodnutia odvolacieho senátu EPÚ: T 73/86, T 162/87, T 293/87, T 708/89, T 82/9, T 600/90, T 267/91), T 782/92 a T 34/94) musí navrhovateľ dokázať „všetky okolnosti“ súvisiace so skorším používaním, avšak podľa majiteľa pani Shpangental nebola zapojená do vedenia a analyzovania prieskumu, a teda v miestoprísažnom vyhlásení neposkytla žiadne informácie o tom, ako bol prieskum vedený, ako boli údaje získané a analyzované. V dokumentoch chýba informácia o počte pacientov a lekárov zapojených do prieskumu, pričom správa o výskume je založená na záznamoch praktických lekárov, ktoré sú však dôverné, a teda neprístupné verejnosti. Zo správy nie je zrejmé, či konkrétnemu pacientovi boli lieky predpísané v rámci jednej návštevy, akým ochorením pacienti trpeli a aký účinok mali predpísané lieky, teda dokumenty C106 a C107 neposkytujú dôkaz o spoločnom podávaní valsartanu a amlodipínu na liečenie hypertenzie.

Majiteľ dodal, že žiaden z pokynov na liečbu hypertenzie v čase priority napadnutého patentu nenavrhol liečbu hypertenzie kombináciou ARB a CCB, a preto údaje z predmetných dokumentov sa dajú vysvetliť len tak, že pacienti prešli z monoterapie amlodipínom na monoterapiu valsartanom alebo im bol podávaný amlodipín napr. proti angíne, teda kombinácia VAL/AMLO nebola určená na liečenie hypertenzie.

Vzhľadom na uvedené by preto podľa majiteľa dokumenty C106 a C107 nemali byť v konaní akceptované ako dôkaz sprístupnenia verejnosti využitím.

V závere sa majiteľ vyjadril k argumentom navrhovateľa o nepreukázaní antihypertenzných vlastností nárokovanej kombinácie, pričom zdôraznil, že krvný tlak bol kľúčovým parametrom v pokusoch spojených s valsartanom a amlodipínom (str. 9 až 12 v patentovej prihláške, príklad na str. 13), pričom cieľom bolo porovnať predmetnú kombináciu s monoterapiou valsartanom a výsledkom bolo preukázanie priaznivých účinkov kombinovanej terapie. Majiteľ dodal, že odborník by bol na základe údajov z napadnutého patentu spolu so všeobecnými vedomosťami schopný vynález uskutočniť a majiteľ už v čase podania prihlášky vedel

o výhodných vlastnostiach predmetnej kombinácie napriek tomu, že v opise pôvodného znenia bola zverejnená aj kombinácia amlodipínu s verapamilom.
Vzhľadom na uvedené majiteľ skonštatoval, že nová verzia patentových nárokov je výsledkom vynálezcovskej činnosti.

K argumentom navrhovateľa súvisiacim so späťvzatím analogického európskeho patentu EP 1 096 932 v konaní o námietkach majiteľ uviedol nasledovné: majiteľ sa vzdal patentu EP 1 096 932 vzhľadom na vylúčený patentový spis EP 2 322 174 B1, pretože len v takom rozsahu chce chrániť svoje práva voči súťažiteľom, pričom podotkol, že odvolací senát EPÚ nevydal žiadne predbežné stanovisko v námietkovom konaní voči EP 2 322 174, a nie je preto dôvod sa domnievať, že by dospel k inému záveru ako v prieskumovom alebo námietkovom konaní o EP 1 096 932, kedy bola potvrdená patentovateľnosť predmetného riešenia, resp. v prieskumovom konaní o EP 2 322 174.

Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:

Prvostupňový orgán je podľa § 59 ods. 3 zákona č. 71/1967 Zb. o správnom konaní v znení neskorších predpisov viazaný právnym názorom orgánu rozhodujúcom o rozklade.

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 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 § 46 ods. 1 písm. b) 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 vynález nie je v patente opísaný a vysvetlený tak jasne a úplne, aby ho mohol odborník uskutočniť.

Podľa § 85a ods. 1 a 4 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov konania začaté a právoplatne neskončené do 31. decembra 2017 sa dokončia podľa tohto zákona v znení účinnom od 1. januára 2018, ak v odseku 2 nie je ustanovené inak. Práva a právne vzťahy z patentov udelených do 31. decembra 2017 sa posudzujú podľa tohto zákona v znení účinnom od 1. januára 2018. Vznik, zmena a zánik práv a právnych vzťahov, ako aj nároky z nich vzniknuté do 31. decembra 2017 sa posudzujú podľa predpisov účinných v čase ich vzniku.

Pretože patent SK 285863 bol udelený za platnosti zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení účinnom do 31.12.2017, je nutné pri zrušovanom konaní preskúmať, či predmet vynálezu spĺňa podmienky na udelenie ochrany dané týmto zákonom.

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

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

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

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.

Podľa § 8 ods. 2 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov sa pri posudzovaní vynálezovskej činnosti neprihliada na obsah prihlášok, európskych patentových prihlášok a prihlášok úžitkových vzorov, ktoré ku dňu, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, neboli zverejnené.

Podľa § 37 ods. 4 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vynález musí byť v prihláške opísaný a vysvetlený tak jasne a úplne, aby ho mohol odborník uskutočniť.

Z obsahu podaného návrhu na zrušenie patentu jednoznačne vyplýva, že navrhovateľ podáva návrh na zrušenie patentu z dôvodu nesplnenia podmienky novosti a vynálezovskej činnosti predmetu chráneného napadnutým patentom v zmysle ustanovenia § 7 a § 8 patentového zákona a nesplnenia podmienky patentovateľnosti podľa § 37 ods. 4 patentového zákona, pretože vynález v napadnutom patente nie je opísaný tak jasne a úplne, aby ho mohol odborník uskutočniť.

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

Skôr než sa pristúpi k preskúmaniu splnenia týchto podmienok, v súvislosti s ďalšími dôkaznými materiálmi predloženými obidvoma účastníkmi konania v rámci odvolacieho konania, ako aj novými argumentmi uvedenými v rámci odvolacieho konania, je potrebné uviesť, že podľa § 47 ods. 9 patentového zákona rozšírenie alebo doplnenie návrhu na zrušenie patentu o nový dôvod podľa § 46 ods. 1 alebo o nový dôkaz o nesplnení podmienok na udelenie patentu podľa § 5 až 9 alebo podľa § 37 ods. 4 v konaní o návrhu na zrušenie patentu nie je prípustné; na také rozšírenie alebo doplnenie úrad v rámci tohto konania a rozhodovania vo veci neprihliada.

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

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

Preto je potrebné posúdiť, či majiteľom navrhované znenie patentových nárokov vyhovuje požiadavkám stanoveným patentovým zákonom, ako aj Vyhláškou Úradu priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky č. 223/2002, ktorou sa vykonáva zákon č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej „vyhláška“), a teda či navrhované znenie patentových nárokov je dostatočne jasné, stručné a podložené opisom (§ 5 ods. 1 vyhlášky) a zároveň tým, či by takýmto znením patentových nárokov nedošlo k rozšíreniu rozsahu ochrany napadnutého patentu v porovnaní s pôvodne udeleným patentom (§ 45 ods. 1 patentového zákona). Zároveň je potrebné posúdiť, či by takéto obmedzenie rozsahu ochrany bolo primerané zisteným dôvodom pre zrušenie vyplývajúcim z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky novosti a vynálezovskej činnosti (§ 7 a § 8 patentového zákona).

Odôvodnenosť tohto postupu vyplýva jednak zo zásady súčinnosti správneho orgánu s účastníkmi konania v správnom konaní, ktorej vyjadrením je aj to, že správny orgán musí dať príležitosť účastníkom konania, aby mohli svoje práva a záujmy účinne obhajovať, najmä sa vyjadriť k podkladu rozhodnutia, resp. zo zásady materiálnej pravdy, vyjadrením ktorej je tiež povinnosť správneho orgánu zaoberať sa vyjadreniami a argumentmi účastníkov konania ako podkladmi pre rozhodnutie. Zachovanie uvedeného postupu,

t. j. rešpektovanie práva účastníka konania vyjadriť sa k podkladu rozhodnutia s tým, že sa správny orgán týmto vyjadrením ako s jedným z podkladov rozhodnutia zaoberá, čo vyplýva z odôvodnenia rozhodnutia správneho orgánu, je tiež predpokladom naplnenia požiadavky presvedčivosti odôvodnenia rozhodnutia a požiadavky, aby odôvodnenie poskytovalo oporu výroku rozhodnutia.

Napadnutý patent SK 285863 s právom prednosti od 10.07.1998 bol udelený na 3 patentové nároky v nasledujúcom znení:

1. Kombinovaná farmaceutická kompozícia, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje i) AT₁-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič.
2. Kombinovaná farmaceutická kompozícia podľa nároku 1 na perorálnu aplikáciu, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 10 mg až 200 mg valsartanu.
3. Kombinovaná farmaceutická kompozícia podľa nároku 1 na perorálnu aplikáciu, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 1,0 mg až 180 mg amlodipínu.

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

A1: Corea et al.: Valsartan, a new angiotensin II antagonist for the treatment of essential hypertension: A comparative study of the efficacy and safety against amlodipine, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 60, No. 3, 9/1996, str. 341-346,

A2: Prasad et al.: A pharmacokinetic interaction between an angiotensin II receptor blocker (Valsartan) and a calcium channel blocker (Amlodipine), *American Journal of Hypertension*, Vol. 10, No. 4, Part 2, 4/1997,

A3: Návod na predpisovanie prípravku Diovan, vydanom pri schvaľovaní tohto prípravku úradom FDA v USA (Diovan®-valsartan) NDA 20-665 Prescribing information, 1/1997, str. 2-6,

A4: Makrilakis et al.: New therapeutic approaches to achieve the desired blood pressure goal, *Cardiovascular Reviews and Reports*, Vol. 18, 12/1997, str. 10-16,

A5: US 5492904, A, zverejnený 20.02.1996,

A6: Belcher et al.: Candesartan cilexetil: safety and tolerability in healthy volunteers and patients with hypertension, *Journal of Human Hypertension*, Vol. 11, Suppl. 2, 1997, str. 85-89,

A7: Farsang et al.: Antihypertensive effects and tolerability of candesartan cilexetil, amlodipine and their combination, *American Journal of Hypertension*, Vol. 10 (4), 1997, str. 80A, H13.

Navrhovateľ neskôr doložil dokumenty, v ktorých bolo zachované číslovanie, ako to uviedol navrhovateľ:

C106: miestoprísažné prehlásenie Dikly S., Global Key account Director at MS Health Israel,

C1707: anglický preklad miestoprísažného prehlásenia Dikly S., Global Key account Director at MS Health Israel,

a dokumenty, ktoré budú ďalej označené ako:

A8: Sever, P. S.: „Clinical profile of the novel angiotensin II type I blocker candesartan cilexetil“, *Journal of Hypertension*, Vol. 15, Suppl. 6, 1997, p. 9-12,

A9: „The Sixth Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and treatment of High Blood Pressure“, *Arch Intern Med*, Vol. 157, 24.11.1997, p. 2413-2446 (dokument označený navrhovateľom ako D5),

A10: NORVASC, Príbalový leták pre pacientov, publikovaný Pfizer Labs, 1995 (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Majiteľ napadnutého patentu vo vzťahu k namietaným dokumentom predložil úradu 17.2.2016 novú verziu patentových nárokov v nasledujúcom znení:

1. *Farmaceutický kombinovaný prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje i) AT1-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceuticky prijateľný nosič, pričom kombinovaný prípravok sa nachádza v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme.*

2. *Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 10 mg až 200 mg valsartanu.*

3. *Farmaceutický kombinovaný prípravok podľa nároku 1 na orálnu aplikáciu, vyznačujúci sa tým, že obsahuje 1,0 mg až 180 mg amlodipínu.*

Pred samotným posúdením, či by takéto obmedzenie rozsahu ochrany bolo primerané zisteným dôvodom pre zrušenie vyplývajúcim z namietaných dokumentov vo vzťahu k splneniu podmienky novosti a vynálezcovskej činnosti (§ 7 a § 8 patentového zákona) je potrebné uviesť, že v hlavnom patentovom nároku predkladanej novej verzie patentových nárokov bol v porovnaní s hlavným patentovým nárokom, tak ako bol udelený, pridaný technický znak upresňujúci fyzické usporiadanie dávkovej formy („...*príčom kombinovaný prípravok sa nachádza v jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej forme*“). Predmetná zmena je, ako uviedol navrhovateľ, nad rozsah pôvodného podania, pretože zahŕňa aj prípad, kedy sú obe zložky dôkladne zmiešané v jedinej dávkovej forme tablety bez priestorového oddelenia a takéto uskutočnenie vynálezu nemá oporu v pôvodnom znení patentovej prihlášky.

Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že v porovnaní s patentovým nárokom 2 patentovej prihlášky PP 31-2001, kde bola ako druhá zložka definovaná celá skupina blokátorov kalciového kanála zo skupiny dihydropyridínových blokátorov, výber len jedného z nich, amlodipínu, v novom znení hlavného patentového nároku nie je riešenie jednoznačne a priamo odvoditeľné z pôvodného podania aj napriek tomu, že výsledok takéhoto výberu bol v rozsahu pôvodnej prihlášky zahrnutý, pričom z definície novej verzie hlavného patentového nároku vyplýva širší rozsah ochrany vzhľadom na konkrétne dávky valsartanu a amlodipínu definované v príklade uskutočnenia.

Pri posudzovaní, či napadnutý patent obsahuje predmet, ktorý presahuje obsah patentovej prihlášky ako bola podaná, resp. či nejde o rozšírenie rozsahu ochrany napadnutého patentu v porovnaní s pôvodne udeleným patentom je potrebné zdôrazniť, že obsah prihlášky je určený opisom, príkladmi uskutočnenia, nárokmi a prípadne výkresmi. Podľa § 13 ods. 1 patentového zákona rozsah ochrany vyplývajúci z patentu je určený obsahom patentových nárokov a na výklad rozsahu patentových nárokov sa použije aj opis vynálezu a výkresy, pričom opis podľa § 4 ods. 1 písm. f) vyhlášky musí obsahovať aspoň jeden príklad uskutočnenia vynálezu.

K uvedeným argumentom navrhovateľa ohľadom neprípustných zmien týkajúcich sa novej verzie hlavného patentového nároku je potrebné uviesť, že jedinou zmenou v hlavnom patentovom nároku novej verzie patentových nárokov, ako bolo vyššie uvedené, je špecifikovanie dávkovej formy, pričom definícia výberu amlodipínu zo skupiny CCB a zastúpenia oboch zložiek v kombinácii v hlavnom patentovom nároku len kvalitatívnym spôsobom bez uvedenia ich kvantitatívneho zastúpenia v súlade s príkladom uskutočnenia bola oproti zneniu patentového nároku 1 v napadnutom patente nezmenená, a preto takéto argumenty navrhovateľa je možné považovať za nedôvodné. Ďalej je potrebné dodať, že príklad uskutočnenia slúži na preukázanie uskutočniteľnosti vynálezu, avšak neobmedzuje rozsah predmetu riešenia definovaného v patentových nárokoch.

Čo sa týka technického znaku „*jednej fixnej kombinovanej zlučenej jednotkovej dávkovej formy*“ a posúdenia, či by predmetnou zmenou došlo/nedošlo k rozšíreniu ochrany je potrebné uviesť, že na str. 4, pravý stĺpec, odsek 2, napadnutého patentu je uvedené, že „*V tomto prípravku zložky (i) a (ii) sa môžu získať a podávať spolu, jedna po druhej alebo oddelene, v jednej kombinovanej dávkovej forme alebo oddelených jednotkových dávkových formách. Jednotková dávková forma môže byť tiež stála kombinácia*“.

Ďalej v pôvodnom podaní ekvivalentnej medzinárodnej patentovej prihlášky WO 00/02543, A2 je na str. 8 odsek 2 uvedené, že „*In this composition, components (i) and (ii) can be obtained and administered together, one after the other or separately in one combined unit dose forms. The unit dose form may also be a fixed*

combination“, z čoho je zrejmé, že odborník v oblasti je z uvedeného schopný priamo a bez pochybností odvodiť, že zložky nárokovanej kombinácie (VAL a AMLO) môžu byť ako jedna z alternatív formulovaná v jednej fixnej kombinovanej jednotkovej dávkovej forme. Uvedené vyplýva aj z príkladu uskutočnenia vynálezu na str. 5, pravý odsek napadnutého patentu, tak ako bol udelený a zároveň je možné konštatovať, že definícia nového znenia hlavného patentového nároku odborníkovi v oblasti neposkytuje novú technickú informáciu (pozri rozhodnutie veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 2/10).

Kombinácia znakov novej verzie hlavného patentového nároku nie je teda výsledkom mnohonásobného výberu, a preto ani rozhodnutie č. T 727/00 citované navrhovateľom nie je aplikovateľné v prípade predmetného posudzovania.

V súlade s uvedeným je potrebné dodať, že nárok môže byť zmenený aj zahrnutím ďalšieho znaku za predpokladu, že takáto kombinácia je priamo a jednoznačne uvedená explicitne alebo implicitne v pôvodnom opise, a teda zúženie rozsahu ochrany je v tomto prípade pre odborníka v oblasti jednoznačné a bez akýchkoľvek pochybností odvoditeľné z príkladu uskutočnenia a obsahu napadnutého patentu ako bol udelený, resp. patentovej prihlášky ako bola podaná (pozri rozhodnutie sťažnostného senátu EPÚ č. T 962/98), a preto je nutné konštatovať, že patentové nároky novej verzie patentových nárokov spĺňajú ustanovenie § 5 ods. 1 vyhlášky, pretože sú jasné, stručné a podložené opisom a zároveň spĺňajú aj ustanovenie § 45 ods. 1 patentového zákona, pretože zmenené znenie patentových nárokov má oporu v opise napadnutého patentu a zároveň nejde o rozšírenie rozsahu ochrany napadnutého patentu v porovnaní s pôvodne udeleným patentom.

Čo sa týka námietok navrhovateľa k jasnosti a úplnosti vysvetlenia a opísania vynálezu v napadnutom patente, tu je potrebné uviesť, že v prípade definície patentového nároku, ktorého podstatou je farmaceutický prípravok obsahujúci dve zlúčeniny, ktoré sú zo stavu techniky známymi zlúčeninami použitými v terapii, nie je a priori žiaden dôvod pochybovať o tom, že takýto farmaceutický prípravok mohol byť pripravený, pričom nie je nutné preukazovať žiadne špecifické účinky. V prípade definície patentového nároku vo forme ďalšieho použitia v medicíne, ak je terapeutický účinok zlúčenín známy pre odborníka v oblasti zo stavu techniky pred dátumom priority napadnutého patentu a neexistuje žiaden zjavný dôvod pochybovať o tom, že jedna zlúčenina by negatívne ovplyvňovala účinnosť druhej zlúčeniny, nie je nutné v patentovej prihláške preukazovať účinnosť kombinácie zlúčenín (pozri rozhodnutie sťažnostného senátu EPÚ č. T 1616/09). Je však zároveň potrebné uviesť, že síce samotné preukázanie zlepšeného terapeutického účinku nie je teda nevyhnutné na splnenie podmienky dostatočného objasnenia vynálezu v opise, ale je podstatným faktorom pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti.

V súlade s uvedeným je potom dôležité určiť, či valsartan a amlodipín, resp. ich farmaceuticky prijateľné soli, boli pred dátumom prednosti napadnutého patentu známymi zlúčeninami používanými na liečenie hypertenzie (z množstva ochorení definovaných v opise napadnutého patentu je predklinická štúdia zameraná najmä a výlučne na liečenie hypertenzie), a či existujú odôvodnené pochybnosti o dosiahnutí terapeutického účinku použitím kombinácie oboch zlúčenín. Pre dátumom priority, VAL a AMLO boli známe antihypertenzné účinné látky opísané napr. v dokumentoch A1 a A10, pričom je možné na základe vedomostí dostupných pre odborníka v danej oblasti pred dátumom priority napadnutého patentu konštatovať, že neexistovali žiadne pochybnosti o dosiahnutí terapeutického účinku kombinovanou terapiou (napr. dokument C60, A4).

V pôvodnej verzii napadnutého patentu (str. 3, ľavý stĺpec, posledný odsek) ako aj v novej verzii opisu napadnutého patentu (str. 5, ods. 3) je výslovne uvedené, že reprezentatívne štúdie sa uskutočňovali s kombináciou valsartanu a amlodipínu, teda známymi antihypertenzívami, pričom sú ďalej (str. ľavý stĺpec, posledný odsek až str. 3, pravý stĺpec pôvodnej verzie, resp. str. 5 až 7 novej verzie opisu) bližšie popísané pokusy uskutočnené na spontánne hypertenzných laboratórnych potkanoch (SRT) rozdelených do skupín, ktorým bol podávaný valsartan a amlodipín jednotlivo, teda každý zvlášť alebo v kombinácii v rôznych dávkach a výsledky boli porovnané s kontrolnou skupinou s nosičom (placebo efekt) v súlade s bežným postupom používaným na testovanie účinnosti antihypertenzných liečiv. V odseku 2 na strane 7 novej verzie opisu napadnutého patentu, resp. na str. 3, pravý stĺpec, odsek 5 pôvodnej verzie opisu napadnutého patentu, je uvedené, že štúdie uskutočnené na SRT preukázali, že spoločné podanie valsartanu a amlodipínu vedie k vyššiemu účinku v porovnaní s monoterapiami, čo sa odzrkadlilo aj na AUC (plocha pod krivkou časového priebehu koncentrácie liečiva v krvi) pre krvný tlak po 6 týždňoch terapie, pričom dostupné výsledky poukazujú na aditívny účinok kombinácie. Na str. 5, pravý odsek, napadnutého patentu, tak ako bol udelený, resp. na str. 11 novej verzie opisu je uvedený príklad formulácie tablety obsahujúcej obe účinné látky v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme.

Vzhľadom na uvedené je možné konštatovať, že technický účinok zníženia krvného tlaku podávaním VAL a AMLO v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme je opísaný a vysvetlený v napadnutom patente dostatočne a jasne tak, aby ho mohol odborník v oblasti uskutočniť bez vynaloženia nadmerného úsilia, a preto predmet napadnutého patentu pôvodnej aj novej verzie patentových nárokov spĺňa podmienku podľa § 37 ods. 4 patentového zákona.

Ďalej je potrebné uviesť, že všetky navrhovateľom predložené namietané dokumenty A1 až A7 boli zverejnené k dátumu, ktorý je skorší než ten, od ktorého prislúcha právo prednosti napadnutého patentu, t. j. vyhovujú uvedenej podmienke podľa § 7 ods. 2 patentového zákona a predstavujú známy stav techniky k dátumu prednosti napadnutého patentu 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 posudzované aj vo vzťahu k naplneniu podmienky vynálezovskej činnosti napadnutého patentu.

Čo sa týka dodatočných podaní, tieto je potrebné posúdiť z hľadiska toho, či len dopĺňajú pôvodný návrh alebo pôvodné dôkazné prostriedky, ktoré nepresahujú rámec pôvodného podania. Z ich obsahu alebo poukazu účastníka konania musí byť vždy zrejmé, že sa vzťahujú k rozsahu návrhu tak, ako bol uplatnený alebo ku konkrétnym skutočnostiam, už uvedeným v pôvodnom návrhu. Doplnenie nových dôkazov, ktoré rozširujú rozsah pôvodného návrhu (napr. doplnenie nového dokumentu, ktorý nijako nenadväzuje na pôvodné dôkazy), bude úrad považovať za neprípustné, pričom tieto môžu byť uplatnené len v novom návrhu. V prípade, ak doložené dôkazné prostriedky úrad neposúdi ako rozšírenie pôvodného návrhu, vyhodnotí ich vo vzťahu k predmetu konania a zohľadní ich v rámci správnej úvahy správneho orgánu.

Dodatočne doložený dôkazný materiál C106/C107 (dokument C107 je anglický preklad dokumentu C106, ďalej len ako „dokument C107“), ktorým je miestoprísažné prehlásenie, a ktoré bolo navrhovateľom predložené 15.6.2015 v rámci konania o rozklade, obsahuje prílohu „A“ vypracovanú v júni 2013, teda po dátume prednosti napadnutého patentu, a nemožno ho preto pokladať za dokument spĺňajúci podmienku skoršieho stavu techniky. Z uvedenému dokumentu je možné dedukovať, že v roku 1997 bol predpísaný prípravok „DIOVAN“ (účinná látka VAL) s prípravkom „NORVASC“ (účinná látka AMLO) 55 839 pacientom v Spojených štátoch amerických v oddelených dávkových formách, nie je však možné uviesť, že oba prípravky boli predpísané pacientom na rovnakú diagnózu a na súčasné užívanie v jednej kombinovanej fixnej dávkovej forme. Rovnako nie je možné jednoznačne určiť, že predmetné štatistické informácie boli dostupné pred dátumom prednosti napadnutého patentu. Zároveň je nutné konštatovať, že dokument C107 predstavuje nový dôkaz, ktorý neslúži na odstránenie nezrovnalostí, resp. netvorí také doplnenie, ktoré by slúžilo len na objasnenie dokumentov podaných v pôvodnom návrhu na zrušenie napadnutého patentu, a preto ide o doplnenie návrhu na zrušenie v konaní podľa § 46 ods. 1 patentového zákona, ktoré je neprípustné podľa § 47 ods. 7 patentového zákona a na také doplnenie úrad v rámci konania a rozhodovania vo veci neprihliada.

Ďalšie dodatočne doložené dôkazné materiály A8 až A10 (zverejnené pred dátumom prednosti napadnutého patentu) boli navrhovateľom predložené 6.9.2016 ako súčasť stanoviska navrhovateľa k zmenenej verzii patentových nárokov.

Dokument A8 poskytuje informácie o klinickom profile nového dlhodobého - pôsobiaceho selektívneho ARB kandesartan cilexetilu a súhrn porovnávacích štúdií s imými antihypertenzívami, ako aj odkazy na štúdie jeho účinnosti v kombinovanej terapii. Na str. 11, ľavý stĺpec je zhrnuté zo štúdie zverejnenej v namietanom dokumente A7, že kombinovaná terapia kandesartan ciletexilu (8 mg) s amlodipínom (5 mg) poskytla kontrolu krvného tlaku u pacientov, ktorí nereagovali adekvátne na monoterapiu.

Dokumentom A9, ktorý bol citovaný aj majiteľom napadnutého patentu ako dokument C34, je správa Spoločnej národnej komisie pre prevenciu, detekciu, hodnotenie a liečenie vysokého krvného tlaku, známa ako JNC-VI, ktorá na základe výsledkov z randomizovaných riadených štúdií odporúča algoritmus postupu farmakokinetickej liečby vysokého krvného tlaku zohľadňujúci vyhodnotenie stupňa hypertenzie, prítomnosť poškodenia cieľových orgánov, prítomnosť kardiovaskulárnych ochorení a iných rizikových faktorov. Na obrázku 8 v predmetnom dokumente sú zhrnuté špecifické odporúčania zahŕňajúce aj možnosť kombinovanej terapie v prípade neadekvátnej odozvy na monoterapiu a uprednostňujúce prídanie diuretiku v kombinovanej liečbe.

Dokument A10 predstavuje príbalový leták pre pacientov lieku „NORVASC“ (tablety s účinnou látkou amlodipín benzylát), v ktorom je opísaný mechanizmus pôsobenia, farmakokinetické, farmakodynamické charakteristiky a metabolizmus amlodipínu, jeho účinky uvedené odkazom na klinické štúdie, ďalej indikácie, dávkovanie, spôsob podávania, kontraindikácie, upozornenia, liekové interakcie a vedľajšie účinky amlodipínu.

Z uvedeného je zrejmé, že dokumenty A8 až A10 ako celok sa nijakým spôsobom nevzťahujú k pôvodne podaným namietaným dokumentom, neslúžia na odstránenie nezrovnalostí, resp. netvorí také doplnenie, ktoré by slúžilo len na objasnenie dokumentov podaných v pôvodnom návrhu na zrušenie napadnutého patentu, a preto ide o doplnenie návrhu na zrušenie v konaní podľa § 46 ods. 1 patentového zákona, ktoré je neprípustné podľa § 47 ods. 7 patentového zákona a na také doplnenie úrad v rámci konania a rozhodovania vo veci neprihliada. Avšak vzhľadom na obsah dokumentov je možné predpokladať, že odborník v danej oblasti techniky zaoberajúci sa problematikou liečenia hypertenzie je oboznámený minimálne s obsahom dokumentov A9 a A10. Čo sa týka dokumentu A8, tento je možné v časti citujúcej namietaný dokument A7 považovať za relevantný stav techniky vo vzťahu k posudzovaniu podmienok patentovateľnosti riešenia chráneného napadnutým patentom, pričom je však možné predpokladať, že aj obsah celého dokumentu je pre odborníka v danej oblasti techniky zaoberajúceho sa problematikou liečenia hypertenzie známy.

Ďalej je potrebné uviesť, že všetky dokumenty predložené v námietkovom konaní o ekvivalentnej prihláške EP 1 096 932 B1 pred EPÚ, ktoré boli spomenuté v stanoviskách navrhovateľa aj majiteľa odkazom (C78, C99, C105, WO 97/49394, D58, D59, D28), sú neprípustné a úrad v rámci konania a rozhodovania vo veci nebude na ne prihliadať, pretože by išlo o také doplnenie návrhu na zrušenie v predmetnom konaní, ktoré je neprípustné podľa § 47 ods. 7 patentového zákona.

Rozhodnutia sťažnostného senátu Európskeho patentového úradu predložené ako navrhovateľom, tak aj majiteľom, je možné považovať len za dokumenty objasňujúce prístup EPÚ k posudzovaniu novosti a vynálezcovskej činnosti, ako aj dostatočného objasnenia vynálezu v opise v konkrétnych sporových konaniach pred EPÚ. Vzhľadom na harmonizáciu praxe úradu s praxou EPÚ pri posudzovaní patentovateľnosti úrad rešpektuje závery plynúce z rozhodnutí Sťažnostného senátu a Veľkého sťažnostného senátu EPÚ, je potrebné však uviesť, že je nutné prihliadať na špecifiká každého sporového konania, pretože aj v prípadoch, kde sa môže zdánlivo javiť ako prípustné aplikovať konkrétne rozhodnutie, môžu existovať špecifické okolnosti vylučujúce jeho priamu aplikáciu vzhľadom na odlišné skutkové zistenia v danom konkrétnom prípade.

Pokiaľ ide o rozhodnutie Sťažnostného senátu EPÚ o námietkach proti analogickému európskemu patentu č. EP 1 096 932, na ktoré sa odvolával majiteľ napadnutého patentu a aj navrhovateľ, je potrebné uviesť, že ide o rozhodnutie orgánu iného štátu, ktoré pre úrad nie je záväzná.

Čo sa týka dokumentov predložených majiteľom napadnutého patentu, tieto budú rovnako považované len za materiál doplnujúci samotné vyjadrenie majiteľa a v prípade dokumentov zverejnených k dátumu priority napadnutého patentu za informácie slúžiace na dokreslenie celkového obrazu stavu techniky v danej oblasti techniky pred dátumom priority napadnutého patentu.

Ďalej je nutné zdôrazniť, že úrad pri samotnom rozhodovaní o návrhu na zrušenie napadnutého patentu posúdi a zhodnotí každý namietaný dokument a vyvodí závery vyplývajúce z ich obsahu na základe správnej úvahy.

Namietaný dokument A1 poskytuje komparatívnu štúdiu účinnosti a bezpečnosti podávania valsartanu, nového antagonistu AT₁-receptora angiotenzínu II, v porovnaní s amlodipínom, zástupcom skupiny antihypertenzív, tzv. blokátorov kalciového kanála, teda antagonistov kalcia, na liečbu miernej a stredne závažnej hypertenzie. Zo strany 342 vyplýva, že ARB v tom čase predstavovali novú skupinu antihypertenzných činidiel a účinnosť valsartanu ako nového antagonistu AT₁-receptora angiotenzínu II nebola porovnávaná s účinnosťou zlúčenín používaných úspešne v terapii, ako napr. so zlúčeninami zo skupiny CCB, široko používanými účinnými látkami na liečbu hypertenzie. Cieľom štúdie bolo porovnať účinnosť a znášanosť valsartanu, nového ARB, s amlodipínom pri liečbe miernej a stredne závažnej hypertenzie.

Dokument A1 popisuje 12-týždňovú štúdiu, v ktorej 168 pacientov bolo náhodne rozdelených do dvoch rovnakých skupín. Prvých 8 týždňov dvojito zaslepeným spôsobom bolo jednej skupine podávané 80 mg valsartanu a druhej skupine 5 mg amlodipínu. Po 8 týždňoch terapie, pacienti v oboch skupinách, ktorých krvný tlak nebol adekvátne regulovaný (SDBP > 95 mmHg), dostali otvoreným spôsobom dodatočne 5 mg

AMLO na ďalšie 4 týždne. Teda pacienti bez odpovede na monoterapiu dostávali počas 9. až 12. týždňa buď 80 mg VAL a 5 mg AMLO, alebo 10 mg AMLO. Pacienti, ktorých krvný tlak bol regulovaný v 8. týždni, pokračovali ďalšie 4 týždne v počiatkovej terapii.

Z výsledkov štúdie bol vyvodený záver, že valsartan je aspoň taký účinný ako amlodipín v liečbe miernej a stredne závažnej hypertenzie a nespôsobuje vedľajšie účinky charakteristické pre amlodipín. Vyplýva to z tabuľky II na str. 344, kde zníženie krvného tlaku po 4 a 8 týždňoch podávania valsartanu bolo porovnateľné s podávaním amlodipínu. V 12-tom týždni bolo zníženie krvného tlaku rovnako porovnateľné u oboch skupín u všetkých v (SDBP: o 13,5 - valsartanova skupina; o 14,8 - amlodipínová skupina; SSBP: o 16,5 - valsartanova skupina; o 19,3 - amlodipínová skupina), teda aj u tých, ktorým bola počas 9. až 12. týždňa podávaná kombinovaná terapia 80 mg VAL a 50 mg AMLO v oddelených dávkových formách, ako aj u tých, ktorí naďalej dostávali len amlodipín alebo len valsartan.

V namietanom dokumente A2 je popísaná štúdia testujúca farmakokinetické interakcie medzi valsartanom a amlodipínom, v ktorej zdraví dobrovoľníci dostávali 5 mg tabletu amlodipínu alebo 160 mg kapsulu valsartanu alebo ich kombináciu. V priebehu 48-168 hodín po podaní boli odobraté krvné vzorky na stanovenie farmakokinetických interakcií medzi valsartanom a amlodipínom (AUC, C_{max}, T_{max}, T_{1/2}). Záverom štúdie bolo, že neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi valsartanom a amlodipínom.

Namietaný dokument A3 predstavuje návod na predpisovanie prípravku Diovan® (valsartan), vydanom pri schvaľovaní tohto prípravku úradom FDA v USA, v ktorom je opísaná definícia zlúčeniny valsartanu, mechanizmus pôsobenia, farmakokinetické parametre, metabolizmus a eliminácia, farmakodynamika a klinický účinok, indikácia a používanie, kontraindikácie a interakcie lieku. Na str. 4 je popísaný antihypertenzný účinok testovaný v 7 štúdiách (placebo-controlled), pričom pri dávke 80, 160 a 320 mg bol zaznamenaný pokles systolického aj diastolického tlaku. V regulovanej skúške po prídavku HCTZ zo skupiny diuretík bol zaznamenaný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku približne o 6/3 a 12/5 mmHg pre 12,5/25 mg HCTZ v porovnaní s hodnotami krvného tlaku po podaní 80 mg samotného valsartanu. Na str. 5 v časti „Drug interactions“ sa píše, že neboli pozorované klinicky významné interakcie, pokiaľ bol valsartan podávaný spoločne s amlodipínom, atenololom, cimetidínom, atď.

Čo sa týka namietaného dokumentu A4, tento sa zaoberá novými terapeutickými prístupmi na dosiahnutie požadovaného krvného tlaku. V úvode článku sú zhrnuté dôvody nedostatočnej kontroly krvného tlaku ako sú: nevhodný výber skupiny antihypertenzív pre určitú skupinu pacientov, podávanie nesprávnej dávky liečiva alebo nedodržovanie dávkového režimu pacientom a koexistencia viacerých prítušujúcich faktorov (obezita, vysoký príjem soli, fyzická nečinnosť atď.), ako aj potreba použiť kombináciu rôznych skupín antihypertenzív pre určitú skupinu pacientov. Je tu ďalej skonštatované, že donedávna neboli vykonané žiadne špecifické štúdie posudzujúce účinnosť a prípustnosť fixných dávok v kombinovanej terapii, a preto je zvýšený záujem o schválenie fixných dávok v kombinovanej terapii rôznych kombinácií, ako sú ACE/diuretiká, beta-blokátory/diuretiká, ACE/CCB pre prvý krok antihypertenznej terapie. Ďalšia kapitola dokumentu A4 je zameraná na výhody a nevýhody kombinovaných fixných dávok, najmä kombinácie ACE/CCB, pričom sú spomenuté ďalšie možnosti kombinácií, ako beta-blokátory/diuretiká, beta-blokátory/CCB. V závere dokumentu A4 sú vymenované výhody fixných dávok kombinovanej terapie v liečbe hypertenzie, ako sú zlepšená tolerancia, zvýšený priaznivý účinok na cieľové orgány, zníženie nežiaducich príznakov, znížené náklady atď., avšak zároveň je uvedené, že použitie fixnej dávky v kombinovanej terapii ako prvej terapie si vyžaduje bližšie zváženie.

Namietaný dokument A5 opisuje použitie antagonistu receptora angiotenzínu II „ARB“ z vybranej skupiny v kombinácii s blokátorom kalciového kanála „CCB“ z vybranej skupiny na liečbu hypertenzie. Blokátor kalciového kanála (CCB) môže byť vybraný zo skupiny zahŕňajúcej okrem iných zlúčenín amlodipín a antagonistu receptora angiotenzínu II (ARB) môže byť vybraný zo zlúčenín spadajúcich do rozsahu všeobecného vzorca definovaného v dokumente A5. V príklade 1 bol antihypertenzný účinok metabolitu losartanu - EXP3174 (ARB) v kombinácii s diltiazemom (CCB) hodnotený na spontánne hypertenzných potkanoch (SHR), pričom kombinácia vykazovala synergický účinok. Farmaceutické kompozície podľa dokumentu A5 obsahujú 10 až 300 mg CCB a 1 až 100 mg ARB v jednotkovej dávke a môžu byť v pevnej dávkovej forme (kapsuly, tablety, prášok), v kvapalnej dávkovej forme (sirup, suspenzia) alebo môžu byť podávané parenterálne.

Cieľom namietaného dokumentu A6 bolo zistiť bezpečnosť a znášanlivosť podávania kandesartan cilexetilu, nového dlhodobého - pôsobiaceho selektívneho ARB. Ako vyplýva zo záverov štúdie, kandesartan cilexetil má

výborný profil znášateľnosti s minimálnymi vedľajšími účinkami podobnými s placebo účinkami nesúvisiacimi s veľkosťou dávky. Je tu možné nájsť aj odkazy na štúdie zaoberajúce sa znášateľnosťou kandesartan cilexetilu v kombinácii s diuretikom HCTZ (dobrá tolerancia), pričom dobrá znášateľnosť kandesartan cilexetilu v kombinácii s 5 mg amlodipínu bola uvedená odkazom na publikáciu, ktorá bola predložená aj navrhovateľom (namietaný dokument A7).

Namietaný dokument A7 opisuje antihypertenzný účinok a znášateľnosť kandesartan cilexetilu, amlodipínu a ich kombinácie, čo bolo prvotným cieľom štúdie, pričom pokles tlaku krvi po spoločnom podaní kandesartan cilexetilu a amlodipínu bol porovnaný s poklesom tlaku po podaní každého liečiva zvlášť. Ako vyplýva zo záverov, kandesartan cilexetil v dávke 8 alebo 16 mg je rovnako účinný (a dobre tolerovaný) ako amlodipín v dávke 5 mg, pričom výsledkom spoločného podania 8 mg kandesartan cilexetilu a 5 mg amlodipínu bolo výrazné zníženie tlaku krvi v porovnaní s každým liečivom zvlášť.

V nadväznosti na závery odvolacieho orgánu majiteľ napadnutého patentu podaním zo 17.2.2016 predložil novú verziu patentových nárokov, v súlade s ktorými predložil aj upravené znenie opisu napadnutého patentu.

Ako už bolo uvedené, rozhodnutie odvolacieho orgánu je pre prvoinštančný orgán záväzná, a teda je nutné konštatovať, že z nového znenia hlavného patentového nároku v súlade s ustanovením § 13 ods. 1 patentového zákona a § 4 ods. 1 písm. f) vyhlášky vyplýva, že v napadnutom patente ide o ochranu farmaceutického kombinovaného prípravku obsahujúceho dve známe aktívne zlúčeniny (vybraté zo zlúčenín patriacich do skupín ARB a CCB), ktoré sú formulované v jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme, teda sú podávané spoločne v jednom prípravku. V súlade s novým znením patentového nároku majiteľ napadnutého patentu upravil aj opis, v ktorom na str. 8 v časti „Podstata vynálezu“, odsek 2, zmenil pôvodné znenie zo str. 4 vynechaním možností podávania oboch zložiek jednej po druhej, oddelene alebo v oddelených jednotkových dávkových formách a znenie v prepracovanej časti opisu je nasledovné: „V tomto prípravku sa zložky (i) a (ii) získajú a podávajú spoločne, v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme“.

Ďalej je potrebné uviesť, že zo zmenenej verzie patentových nárokov, ďalej z upravenej časti opisu najmä na str. 8, odsek 2, ako aj z príkladu uskutočnenia, v ktorom je definovaná formulácia farmaceutického kombinovaného prípravku obsahujúceho v jednej tablete dve účinné látky, a to 80 mg valsartanu, 5 mg amlodipínu a zvyšok do 215 mg tvoria pomocné látky, je možné dedukovať zámer majiteľa napadnutého patentu zúžiť rozsah ochrany vyplývajúci z pôvodného znenia patentových nárokov, kedy účinné látky mohli byť podávané aj oddelene, resp. postupne na farmaceutický kombinovaný prípravok, v ktorom sú obe účinné látky v jednej fixnej spoločnej jednotkovej dávkovej forme.

Najskôr je potrebné posúdiť novosť farmaceutického kombinovaného prípravku obsahujúceho valsartan a amlodipín v jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme, tak ako je definovaný v novej verzii patentových nárokov 1 až 3 napadnutého patentu. Novosť vynálezu patrí medzi základné hmotnoprávne podmienky ochrany vynálezu patentom, pričom vynález sa nepovažuje za nový, ak sú všetky jeho znaky zverejnené v jednom namietanom dokumente. Pri hodnotení novosti je nevyhnuté posudzovať dokument stavu techniky v jeho úplnosti a nie je prípustné vyvodzovať závery, ktoré sa líšia alebo sú v rozpore s tým, čo je možné z dokumentu rozpoznať, ak je posudzovaný ako celok.

Ďalej je potrebné uviesť, že z definície patentových nárokov a opisu napadnutého patentu vyplýva, že ide o ochranu skutočnej kombinácie účinných látok, ktoré sa správajú ako funkčná jednotka, a preto je potrebné posúdiť novosť riešenia definovaného v patentových nárokoch v súlade s ustanovením § 7 ods. 5 patentového zákona, podľa ktorého nie je vylúčená patentovateľnosť látok alebo zmesí, ktoré sú súčasťou stavu techniky na ich využitie pri spôsoboch uvedených v ustanovení § 6 ods. 1 písm. c), ak také využitie nie je súčasťou stavu techniky (pozri rozhodnutie sťažnostného senátu EPÚ č. T 9/81).

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie patentu označil predložené dokumenty A1 a A2 za prekážku novosti riešenia podľa novej verzie patentových nárokov 1 až 3 napadnutého patentu a dodal, že doplnený znak v hlavnom patentovom nároku je podľa navrhovateľa potrebné interpretovať tak, že obe zložky (valsartan a amlodipín) sa podávajú oddelene, pretože výraz „fixná kombinácia“ definuje len podávanie v konkrétnom definovanom pomere, teda v definovaných fixných množstvách. V namietanom dokumente A1 je podľa navrhovateľa opísaný farmaceutický kombinovaný prípravok obsahujúci valsartan a amlodipín podávaný oddelene vo forme fixného pomeru (80 mg/5 mg), ktorý implicitne zahŕňa aj nosič rovnako ako aj

v namietanom dokumente A2 (kombinovaný prípravok obsahujúci valsartan a amlodipín podávaný oddelene vo forme fixného pomeru 160 mg/5 mg, ktorý implicitne zahŕňa aj nosič).

V nadväznosti na argumenty navrhovateľa je potrebné vyjadriť nesúhlas s jeho interpretáciou termínu „fixovaná kombinovaná jednotková dávková forma“, pretože okrem skutočnosti, že dve účinné látky sú podávané v definovaných fixných množstvách, je dôležité najmä to, že odborník v danej oblasti pod pojmom „fixná dávková kombinácia“ (z angl. „fixed dose combination“, ďalej aj „FDC“) rozumie farmaceutický prípravok, v ktorom sú účinné zložky formulované v rámci jednej farmaceutickej formy (kompozície), napr. tablety, kapsuly a pod., ako to vyplýva napr. aj zo Smernice Európskej agentúry pre lieky (EMA) pre klinický vývoj fixných kombinovaných dávkových foriem. Na str. 3 je v kapitole „Rozsah“ definovaný pojem „FDC“, pričom v riadku 63 je uvedené, že „táto smernica neurčuje požiadavky pre kombinované prípravky, v ktorých sú účinné látky obsiahnuté v oddelených farmaceutických formách a predávaných v jednom balení.

Z namietaného dokumentu A1 vyplýva, že pacientom, ktorých krvný tlak nebol primerane regulovaný po podaní 80 mg valsartanu, bolo súčasne podané 5 mg amlodipínu otvoreným spôsobom v oddelených dávkových formách, avšak v dokumente sa nenachádza žiadna informácia o tom, že obe účinné látky boli podávané spoločne prostredníctvom jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej formy, teda vo forme jediného prípravku obsahujúceho v jednej dávke/tablete obe účinné látky spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Z namietaného dokumentu A2 vyplýva, že spoločné podanie 5 mg tablety amlodipínu a 160 mg kapsuly valsartanu zdravým jedincom nevyvolá žiadne farmakokinetické interakcie medzi VAL a AMLO. V dokumente A2 nie sú uvedené žiadne výsledky súvisiace s hodnotením krvného tlaku. Z uvedeného je zrejmé, že valsartan a amlodipín mohli byť síce podávané súčasne, avšak nie vo forme jediného prípravku obsahujúceho v jednej dávke/tablete obe účinné látky spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

V namietanom dokumente A3 je zverejnený návod na predpisovanie prípravku Diovan® (valsartan), vydanom pri schvaľovaní tohto prípravku úradom FDA v USA, kde je v časti „Drug interactions“ uvedené, že neboli pozorované klinicky významné interakcie, pokiaľ bol valsartan podávaný spoločne s amlodipínom, avšak rovnako ako v predchádzajúcich prípadoch, tu nie je možné nájsť zmienku o podávaní amlodipínu a valsartanu vo forme jediného prípravku obsahujúceho v jednej dávke/tablete obe účinné látky spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Čo sa týka ostatných dokumentov A4 až A7, ako vyplýva z ich detailného rozboru uvedeného vyššie, ani v jednom z nich nie sú uvedené všetky technické znaky riešenia chráneného napadnutým patentom, a to farmaceutický kombinovaný prípravok, ktorý v jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme obsahuje valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ spoločne s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Pri porovnaní hlavného patentového nároku s namietaným stavom techniky je nutné uviesť, že ani jeden z namietaných dokumentov nie je na prekážku novosti riešenia chráneného napadnutým patentom, pretože v nich nie sú preduverejnené všetky technické znaky riešenia, a to kombinácia dvoch zlúčenín (AT₁-antagonista valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ a amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľná soľ) známych zo stavu techniky ako antihypertenzíva v jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom.

Ak je hlavný nárok označený ako nový, aj všetky závislé nároky v spojení s hlavným nárokom možno považovať za nové, a preto sa úrad rozborom závislých nárokov v porovnaní s namietanými dokumentmi nezaoberal, pretože by to nemalo vplyv na konečné rozhodnutie vo veci.

Ďalej je potrebné posúdiť splnenie podmienky vynálezcovskej činnosti predmetu riešenia definovaného v novej verzii patentových nárokov 1 až 3 napadnutého patentu.

Pri posudzovaní vynálezcovskej činnosti úrad postupoval v zmysle zásad metódy „problém – riešenie“, na základe ktorej je v maximálnej možnej miere zachovaná objektivnosť 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 dokumentu predstavujúceho najbližší stav 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 predmetu definovaného v dokumente najbližšieho stavu techniky,
- posúdenie, či predmetné riešenie napadnutého patentu je, resp. nie je zjavné pre odborníka v danej oblasti techniky na základe stavu techniky a objektívneho technického problému.

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie patentu označil predložený dokument A1 za najbližší stav techniky, pretože tento, ako uviedol, jednoznačne vypovedá o možnosti využitia kombinácie valsartanu a amlodipínu s dosiahnutím lepšieho účinku kombinovanej terapie v porovnaní s monoterapiou valsartanom, ktorý v kombinácii s namietaným dokumentom A4 označil za relevantný na preukázanie nedostatku vynálezcovskej činnosti predmetu riešenia chráneného napadnutým patentom a zároveň skonštatoval, že objektívny technický problém spočíva v poskytnutí výhodnejšej cesty aplikácie kombinácie valsartanu a amlodipínu, avšak podávanie dvoch liečiv vo fixnej kombinácii bolo pre odborníka v oblasti zjavné napr. z namietaného dokumentu A4. Navrhovateľ ďalej uviedol, že napriek tomu, že v dokumente A1 nie sú oddelené výsledky pre monoterapiu valsartanom od výsledkov pre kombinovanú terapiu valsartanom s amlodipínom a nie je teda možné vyvodiť záver, či kontrola tlaku pri kombinovanej terapii bola lepšia v porovnaní s kontrolou tlaku pri valsartane, je kombinovaná terapia valsartanom s amlodipínom na kontrolu krvného tlaku účinná, pričom z výsledkov v tabuľke III vyplýva aj nižší výskyt vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou amlodipínom, a preto odborník v oblasti by bol silne motivovaný k ďalšiemu skúmaniu kombinácie VAL/AMLO. K rovnakým záverom by podľa navrhovateľa odborník v oblasti dospel aj kombináciou dokumentov A2 a A4 alebo dokumentov A3 a A6.

Dokument predstavujúci najbližší stav techniky, ktorý je základom pre posúdenie otázky zrejmosti v zmysle rozhodnutia sťažnostného senátu EPÚ č. T 606/89 by mal patriť do rovnakej alebo príbuznej oblasti techniky ako napadnutý patent, mať podobný cieľ, účel alebo technický účinok, zodpovedať podobnému použitiu a mať s napadnutým patentom čo najviac spoločných znakov. Dokument predstavujúci najbližší stav techniky predstavuje teda dokument, ktorý by si vynálezca/odborník v danej oblasti pre dosiahnutie cieľa (vyriešenie predmetného technického problému) vybral ako najsľubnejší východiskový bod, pretože rieši rovnaký technický problém ako vynález/napadnutý patent.

Cieľom vynálezu chráneného napadnutým patentom bolo poskytnutie novej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej formy obsahujúcej i) AT₁-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a ii) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a farmaceutický prijateľný nosič, ktorá je účinnejšia pri liečení hypertenzie ako monoterapia valsartanom, resp. amlodipínom, ako to vyplýva zo str. 7 ods. 3, kde sa uvádza: „*Štúdie sa uskutočňovali na potkanoch SHR a dokázali, že pridanie CCB vedie k vyššiemu účinku v porovnaní s monoterapiou valsartanom*“. Na tej istej strane je uvedené, že valsartan a amlodipín sa podávali buď jednotlivito alebo v kombinácii, pričom bol vyhodnotený účinok kombinovanej terapie na krvný tlak a srdcovú frekvenciu (4 testované skupiny) vzhľadom na terapiu amlodipínom (1 testovaná skupina), vzhľadom na terapiu valsartanom (1 testovaná skupina), ako aj vzhľadom na placebo efekt (1 testovaná skupina). Na základe uvedeného je možné skonštatovať, že cieľom napadnutého patentu bolo poskytnúť kombinovaný farmaceutický prípravok s aditívnym účinkom, obsahujúci dve známe účinné látky vybrané zo skupiny antihypertenzív ARB a CCB.

Z podporných dokumentov, predložených majiteľom vo vyjadrení, ktoré možno pokladať za predstavujúce stav techniky v období pred právom prednosti napadnutého patentu, konkrétne napr. z dokumentov C34, C51, C87 vyplýva, že v problematike liečenia hypertenzie bolo v danom období známe, že používanie kombinácie dvoch liečiv znižujúcich krvný tlak rôznym mechanizmom pôsobenia vedie k zlepšenej antihypertenznej účinnosti, pričom sú zväčša potrebné nižšie dávky jednotlivých liečiv ako pri monoterapii, čo má za následok lepšiu znášanlivosť a menší výskyt vedľajších účinkov. V čase do dátumu priority existovala v stave techniky informácia zverejňujúca tzv. najlogickejšie kombinácie antihypertenzných liečiv, ktoré sú vymenované napr. v dokumente C51 (diuretiká/ACE, diuretiká/beta-blokátory, CCB/beta-blokátory, CCB/ACE). Dokument C87 sa zaoberá kombinovanou terapiou využívajúcou diuretiká, konkrétne HCTZ, na základe záverov rôznych štúdií preukazujúcich zvýšenie miery terapeuticko-odozvy na 80-85 % pri použití kombinácií dvoch liečiv (zvyčajne diuretik s jedným ďalším liečivom prvej voľby). Pred dátumom priority napadnutého patentu bolo zverejnené, že dôvod, prečo sú diuretiká také účinné v kombinovanej terapii, pravdepodobne súvisí s ich priaznivým účinkom na retenciu sodíka v súvislosti s inými nediuretickými účinnými látkami. V dokumente C87 je ďalej konkrétne uvedené, že pri používaní ACE je menej

pravdepodobný výskyt renálnej retencie sodíka a vody a prídavok diuretika aj v nízkej dávke normalizuje krvný tlak, spolu s informáciou, že ARB poskytujú alternatívu za ACE. Sú tu uvedené ďalšie možnosti kombinácií diuretík s beta-blokátormi alebo CCB.

Šiesta správa Spoločnej národnej komisie pre prevenciu, detekciu, hodnotenie a liečenie vysokého krvného tlaku, známa ako JNC-VI, označená ako dokument C34, na základe výsledkov z randomizovaných riadených štúdií, odporúča algoritmus postupu farmakokinetickej liečby vysokého krvného tlaku zohľadňujúci vyhodnotenie stupňa hypertenzie, prítomnosť poškodenia cieľových orgánov, prítomnosť kardiovaskulárnych ochorení a iných rizikových faktorov. Na obrázku 8 v dokumente C34 sú zhrnuté špecifické odporúčania zahŕňajúce aj možnosť kombinovanej terapie v prípade neadekvátnej odozvy na monoterapiu a uprednostňujúce prídanie diuretika v kombinovanej liečbe.

Z dokumentu A4 predloženého navrhovateľom vyplýva zvýšený záujem o poskytnutie kombinovaných fixných dávok, obsahujúcich rôzne kombinácie antihypertenzných liečiv, ako sú ACE/diuretiká, beta-blokátory/diuretiká, ACE/CCB, pre prvú voľbu antihypertenznej terapie vzhľadom na to, že donedávna neboli vykonané žiadne špecifické štúdie posudzujúce účinnosť a prípustnosť fixných dávok v kombinovanej terapii. Potreba nových ďalších kombinovaných fixných dávok je popísaná aj v dokumente C51, pretože ich použitie značne uľahčuje spôsob liečenia.

Okrem toho uvedené publikácie nastoľujú otázku, ktorú je stále potrebné zodpovedať, a to akým spôsobom by mali byť dostupné antihypertenzné liečivá používané, aby bol dosiahnutý čo najlepší výsledok, teda optimálny krvný tlak bez zmeny kvality života pacienta, a preto je potrebné neustále vykonávať randomizované štúdie na preukázanie vhodnosti kombinácie rôznych skupín antihypertenzív.

Uvedené informácie možno pokladať za preukazujúce problém existujúci v stave techniky, a to potrebu ďalšej možnosti kombinovanej liečby hypertenzie, tak ako je opísaná aj v napadnutom patente v časti „Doterajší stav techniky“, kde je na str.3 uvedené: *„Dlhodobé a nekontrolované hypertenzné vaskulárne ochorenie nakoniec vedie k celému radu patologických zmien v cieľových orgánoch, ako sú napr. srdce a obličky. Chronická hypertenzia môže rovnako viesť k zvýšenému výskytu mozgovej mŕtvice. Existuje teda silná potreba vyhodnotiť účinnosť antihypertenznej terapie, preskúmať ďalšie kardiovaskulárne koncové body, okrem znižovania krvného tlaku, aby sa získal úplnejší pohľad na prínosy kombinovanej terapie“.*

Pre hlavný patentový nárok boli v napadnutom patente identifikované nasledujúce technické znaky: (1) farmaceutický kombinovaný prípravok v jednej fixnej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme obsahujúci (2) AT1-antagonistu valsartan alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ, (3) amlodipín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a (4) farmaceuticky prijateľný nosič.

Po preskúmaní všetkých namietaných dokumentov, ich cieľov/účelov, účinkov alebo použitia, ako aj ich technických znakov je potrebné konštatovať, že cieľom namietaného dokumentu A1 nebolo poskytnúť kombinovanú terapiu, ktorá by bola účinnejšia ako monoterapia valsartanom, ako tvrdí navrhovateľ, ale len porovnať účinnosť a bezpečnosť podávania valsartanu ako novej účinnej látky so skupiny ARB s účinnosťou amlodipínu, bežne používanou účinnou látkou, ako je to zrejme z abstraktu na str. 341, časť „Cieľ“ („Objective“), teda vyhodnotiť, či valsartan je aspoň taký účinný ako amlodipín pri liečbe miernej a stredne závažnej hypertenzie. V klinickej štúdií, ako bolo vyššie uvedené, boli pacienti rozdelení do dvoch skupín, kedy jedna skupina podstupovala monoterapiu valsartanom a druhá skupina podstupovala monoterapiu amlodipínom. V priebehu štúdie bola pacientom, ktorí nereagovali na liečbu VAL alebo AMLO, dodatočne podaná záchranná liečba od 8. do 12. týždňa vo forme 5 mg AMLO. Uvedené náhodné podávanie kombinácie VAL/AMLO pacientom nereagujúcim na monoterapiu nie je možné považovať za cieleňú kombinovanú terapiu. Za kombinovanú terapiu by mohlo byť považované len spoločné podávanie špecifických dávok každého liečiva od prvého dňa štúdie a korešpondujúce priebežné vyhodnocovanie výsledkov vo všetkých testovaných skupinách (monoterapie vs. kombinovaná terapia). Ďalej je potrebné zdôrazniť, že pacienti v štúdií opísanej v dokumente A1 nedostávali VAL a AMLO s cieľom skúmania účinnosti takejto kombinácie v porovnaní s monoterapiou valsartanom alebo amlodipínom, ale za účelom poskytnúť nereagujúcim pacientom podstupujúcim skúšanie adekvátnu liečbu a zamedziť tak vzniku nekontrolovanej hypertenzie, čo je bežná prax dodržania etických princípov v klinickom skúšaní, pričom nebolo cieľom analyzovať účinky podávania kombinácie VAL/AMLO. Uvedené je zrejme aj z výsledkov štúdie, ktoré viedli autorov ku konštatovaniu záveru, že valsartan je aspoň taký účinný ako amlodipín v liečbe miernej a stredne závažnej hypertenzie a nespôsobuje vedľajšie účinky charakteristické pre amlodipín. Na základe uvedeného je možné konštatovať, že pri hodnotení informácií obsiahnutých v dokumente A1 v jeho úplnosti, objektívne a bez tzv. spätného pohľadu, dokument A1 netvorí najbližší stav techniky, pretože cieľ uvedeného dokumentu sa nezhoduje s cieľom napadnutého patentu.

Navrhovateľ spolu s dokumentom A1 označil dokument C60 predložený majiteľom napadnutého patentu ako dokument predstavujúci najbližší stav techniky. V predmetnom dokumente autori na str. 306, posledný odsek až 307, prvý odsek, spomenuli štúdiu z dokumentu A1 v časti „Komparatívne štúdie“, pričom uviedli, že účinnosť valsartanu bola porovnávaná s niekoľkými ďalšími antihypertenzívami, teda ani cieľom dokumentu C60 nebolo poskytnúť kombinovanú terapiu, ktorá by bola účinnejšia ako monoterapia, ale poskytnúť prehľad o farmakologickom a terapeutickom použití valsartanu v monoterapii primárnej hypertenzie (pozri názov štúdie a zhrnutie), teda ani dokument C60 nie je možné považovať za dokument predstavujúci najbližší stav techniky.

Rovnaké závery vyplývajú aj z obsahu dokumentu A2, cieľom ktorého nebolo vyhodnocovanie účinnosti kombinácie VAL/AMLO, ako ani liečenie alebo prevencia hypertenzie. Záverom štúdie bolo, že neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie medzi valsartanom a amlodipínom, čo však nemôže viesť k predpokladu, že kombinovaná terapia by viedla k aditívnemu účinku v porovnaní s monoterapiou. Preto ani dokument A2 by odborník v oblasti nepovažoval za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente.

V namietanom dokumente A4 sú popísané výhody a nevýhody kombinovaných fixných dávok, najmä kombinácia ACE/CCB, pričom sú spomenuté ďalšie možnosti ako beta-blokátory/diuretiká a beta-blokátory/CCB. Dokument A4 sa síce vo všeobecnej rovine zaoberá výhodami fixných dávok kombinovanej terapie v liečbe hypertenzie, nenavrhuje však kombináciu ARB/CCB, teda neobsahuje základné štrukturálne znaky napadnutého patentu, a preto nepredstavuje dokument najbližšieho stavu techniky.

Cieľom namietaného dokumentu A6 bolo zistiť bezpečnosť a znášanlivosť podávania kandesartan cilexetilu samotného alebo aj v kombinácii s HCTZ alebo AMLO, avšak rovnako ako v predchádzajúcich prípadoch, cieľom nebolo zistiť účinnosť kombinácie v porovnaní s monoterapiou kandesartanom, teda ani dokument A6 nepredstavuje najbližší stav techniky.

Ako už bolo uvedené, najlepším východiskovým bodom pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente by pre odborníka v oblasti bol dokument, ktorý rieši problém nájdania novej kombinácie liečiv na liečenie hypertenzie, ktorá je účinnejšia ako monoterapie, resp. v ktorom je aspoň zmienka o lepšom účinku kombinovanej terapie v porovnaní s monoterapiou. Z namietaných dokumentov je možné nájsť informácie o lepšom účinku kombinovaného prípravku v porovnaní s monoterapiou v dokumentoch A3, A5 a A7.

V namietanom dokumente A5 je porovnaný antihypertenzný účinok zlúčeniny zo skupiny ARB (v príklade 1 losartan) a diltiazemu (zlúčenina zo skupiny CCB) podávaných súčasne alebo individuálne (pozri obrázok 1, str. 3, ľavý stĺpec opisu), pričom bol zistený lepší účinok kombinácie (str. 3, ľavý stĺpec, posledný odsek).

V príklade 1 je uvedené, že v prípade kombinácie bol diltiazem podávaný 30 min. po podaní losartanu.

V namietanom dokumente A7 je uvedené, že spoločné podávanie 8 mg kandesartan cilexetilu a 5 mg amlodipínu viedlo k podstatnému zníženiu krvného tlaku v porovnaní s podaním každého liečiva zvlášť.

V namietanom dokumente A3 je v časti týkajúcej sa farmakodynamiky a klinických účinkov prípravku „Diovan“ (VAL) uvedené, že v riadenej skúške bol po pridaní zlúčeniny HCTZ zo skupiny diuretik k 80 mg VAL zaznamenaný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku približne o 6/3 a 12/5 mmHg pre 12,5/25 mg HCTZ v porovnaní s hodnotami krvného tlaku po podaní 80 mg samotného valsartanu.

Z uvedených dokumentov A3, A5 a A7 majú dokumenty A3 a A7 rovnako dva spoločné technické znaky s napadnutým patentom, a to v dokumente A3 je uvedená kombinovaná terapia (nie však v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme) okrem iného s valsartanom a v dokumente A7 je uvedená kombinovaná terapia (nie však v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme) okrem iného s amlodipínom, pričom je viac než pravdepodobné, že odborník by v čase priority napadnutého patentu mohol považovať dokument A3 za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente, a teda za dokument predstavujúci najbližší stav techniky vzhľadom na to, že nové schválené antihypertenzívum VAL je aspoň tak účinné ako AMLO, avšak AMLO bol známy pre častý výskyt vedľajších účinkov.

Ďalej je potrebné uviesť, že navrhovateľ a majiteľ označili za najslubnejší východiskový bod odlišné dokumenty, a aj preto v súlade s ustálenou judikatúrou odvolacích senátov EPÚ, je potrebné posúdiť vynálezcovskú činnosť vzhľadom na vyššie uvedený rozbor dokumentov, na základe ktorého je možné konštatovať, že odborník v oblasti by mohol na vyriešenie problému vychádzať rovnocenným spôsobom z dokumentov A1 alebo A2, ktoré majú dva spoločné technické znaky s napadnutým patentom, avšak ich

cieľ je odlišný od cieľa definovaného v napadnutom patente, resp. z dokumentov A3 alebo A7, v ktorých je uvedené zlepšenie kombinovanej terapie oproti monoterapii, avšak majú len jeden technický znak spoločný s napadnutým patentom.

Vychádzajúc z dokumentov A1 alebo A2, resp. A3 alebo A7 ako dokumentov predstavujúcich najbližší stav techniky, technickým znakom a s tým súvisiacim technickým účinkom, ktorým sa okrem iného napadnutý patent od nich všetkých odlišuje, je kombinovaná terapia s VAL/AMLO v jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej forme, ktorá je účinnejšia oproti monoterapii.

Uvedený technický problém bol v napadnutom patente skutočne vyriešený, ako to bolo vyššie zdôvodnené, a navyše je možné akceptovať aj podporné dokumenty zverejnené po dátume priority predložené majiteľom, v ktorých bol potvrdený aditívny účinok chránenej kombinovanej terapie valsartanom a amlodipínom, napr. dokument C84, ktorého výsledky boli spracované aj v dokumente C80, a ktorý preukázal v dvoch štúdiách pri dospelých pacientoch s miernou a stredne ťažkou hypertenziou výrazné zníženie krvného tlaku po spoločnom podaní valsartanu a amlodipínu v porovnaní s valsartanovou resp. amlodipínovou monoterapiou a s placebom, ako aj prehlásenie autora napadnutého patentu Dr. Randy Lee W. v dokumente C103, z ktorého vyplýva, že všetkých sedem testovaných skupín bolo použitých na vyhodnotenie vplyvu na účinok kombinovanej terapie na krvný tlak a srdcovú frekvenciu podrobne vysvetleným postupom, pričom výsledky štatistickej analýzy preukázali aditívny účinok kombinácie definovanej v napadnutom patente na krvný tlak.

Uvedené je možné podoprieť tiež faktom, že kombinovaná jednotková dávková forma definovaná v napadnutom patente bola uvedená na trh pod obchodným označením Exforge®, pre ktorú bol v klinických skúškach preukázaný aditívny účinok kombinácie valsartanu a amlodipínu na zníženie systolického a diastolického tlaku krvi v porovnaní s valsartanovou resp. amlodipínovou monoterapiou (C83, štúdie A2201, A2207, str. 39 až 45).

V súlade s uvedeným je potom objektívnym technickým problémom poskytnutie novej kombinovanej terapie hypertenzie, ktorá je lepšia v porovnaní s monoterapiami.

Pre posúdenie splnenia podmienky vynálezcovskej činnosti vzhľadom na stav techniky a vzhľadom na definovaný objektívny technický problém je ďalej potrebné určiť, či by odborníkovi v danej oblasti techniky v čase priority napadnutého patentu bolo vyriešenie objektívneho technického problému zřejmé, teda či by aditívny účinok VAL/AMLO odvodil vychádzajúc z niektorého z dokumentov A1, A2, A3 alebo A7 samotného alebo v kombinácii s ktorýmkoľvek z namietaných dokumentov.

Ako už bolo uvedené pri podrobnom rozbere namietaného dokumentu A1, hodnoty krvného tlaku uvedené v tabuľke II v 12. týždni predstavujú stredné hodnoty systolického a diastolického krvného tlaku u všetkých pacientov, teda tých, ktorí reagovali na liečbu valsartanom, ako aj tých, ktorí na liečbu nereagovali. Údaje v tabuľke II predstavujú súhrnné údaje získané v 8. týždni od pacientov s monoterapiou VAL a súhrnné údaje získané v 12. týždni nielen od pacientov, ktorí dostávali od 8. do 12. týždňa len VAL, ale aj od pacientov, ktorí dostávali od 8. do 12. týždňa VAL a AMLO. V tabuľke II nie je možné identifikovať žiadne údaje týkajúce sa výhradne len tých pacientov, ktorí dodatočne dostali k VAL aj AMLO, a preto nie je možné z údajov dostupných v tabuľke II, ako ani z informácie, že nereagujúci pacienti brali obe liečivá v 8. až 12. týždni, vyvodit' záver o účinnosti kombinovanej terapie VAL/AMLO. V štúdiu opísanej v dokumente A1 bola pre obe porovnávané skupiny (monoterapia VAL vs. monoterapia AMLO) vyhodnotená účinnosť liečby v 8. a 12. týždni pre celú skupinu pacientov (reagujúcich aj nereagujúcich), pričom jediným záverom vyplývajúcim z dokumentu D1 je, že stredná hodnota krvného tlaku bola v 12. týždni v rozmedzí normálnych hodnôt u všetkých pacientov.

Rovnako ani z tabuľky III týkajúcej sa údajov o výskyte vedľajších účinkov nie je možné vyvodit' žiaden záver o výhodách kombinovanej terapie v porovnaní s monoterapiou. Ako už bolo uvedené, v 12. týždňovej štúdiu bolo 168 pacientov náhodne rozdelených do dvoch rovnakých skupín po 84 pacientov (VAL monoterapia – stĺpec 1 v tabuľke III vs. AMLO monoterapia – stĺpec 3 v tabuľke III), pre ktorých bol v tabuľke III zaznamenaný výskyt vedľajších účinkov. V stĺpcoch 2 a 4 bol zaznamenaný výskyt vedľajších účinkov u pacientov, ktorí nereagovali na liečbu VAL (24 pacientov) alebo AMLO (28 pacientov), avšak v stĺpcoch 1 (84 pacientov) a 3 (84 pacientov) je zaznamenaný výskyt vedľajších účinkov aj u pacientov nereagujúcich na monoterapiu, ako aj u pacientov reagujúcich na monoterapiu, teda vo valsartanovej skupine môžu figurovať aj pacienti, u ktorých boli zistené vedľajšie účinky po monoterapii VAL po 8. týždňoch monoterapie (to isté platí aj pre amlodipínovú skupinu). Nie je možné súhlasiť s názorom navrhovateľa, že z výsledkov v tabuľke III vyplýva aj nižší výskyt vedľajších účinkov v porovnaní s monoterapiou amlodipínom vzhľadom na nižšiu frekvenciu výskytu opuchu v skupine VAL monoterapie (1 na 42 pacientov vs. len 24 pacientov v skupine VAL/AMLO), ako aj v skupine AMLO monoterapie (1 na 28

pacientov), teda nie je možné uzavrieť, že v kombinovanej skupine dochádzalo k menšiemu výskytu opuchu, ako ani k menšiemu výskytu vedľajších účinkov všeobecne, pretože v skupine VAL/AMLO bol zaznamenaný väčší výskyt bolesti hlavy (VAL skupina – 1/42; AMLO skupina – 1/28; VAL/AMLO skupina – 1/24) a závratov (VAL skupina – 0/84; AMLO skupina – 0/84; VAL/AMLO skupina – 1/24).

Napokon samotný navrhovateľ vo svojom stanovisku skonštatoval, že „v dokumente A1 nie sú oddelené výsledky pre monoterapiu valsartanom od výsledkov pre kombinovanú terapiu valsartanom s amlodipínom a nie je teda možné vyvodiť záver, či kontrola tlaku pri kombinovanej terapii bola lepšia v porovnaní s kontrolou tlaku pri valsartane“.

Vzhľadom na uvedené je nutné konštatovať, že odborník v oblasti by neinterpretoval údaje z namietaného dokumentu A1 spôsobom, ktoré by ho viedli k tomu, aby uvažoval o kombinovanej terapii VAL/AMLO s očakávaním aditívneho účinku bez spätného pohľadu, resp. inak ako spôsobom pokus-omyl. Rovnako ani z jedného z namietaných dokumentov, ako to vyplýva z ich rozboru, nie sú predvídateľné výsledky dosiahnuté riešením v napadnutom patente a neexistuje odôvodnené očakávanie úspechu ani napriek tomu, že v stave techniky sú známe iné kombinácie antihypertenzív formulovaných v jednej fixnej kombinovanej dávkovej forme (dokument A4), a preto vychádzajúc z dokumentu A1 je predmet riešenia definovaný v novej verzii patentového nároku 1 výsledkom vynálezcovskej činnosti.

Čo sa týka namietaného dokumentu A2, tento uvádza, že VAL a AMLO môžu byť bezpečne podávané spoločne, pretože neboli zistené žiadne farmakokinetické interakcie pri ich spoločnom podávaní. V dokumente A2 nie sú žiadne výsledky hovoriace o účinnosti predmetnej kombinácie, pričom testy na overenie farmakokinetických interakcií boli uskutočňované na zdravých jedincoch a v dokumente nie je možné nájsť jedinú zmienku o očakávaní aditívneho liečebného účinku kombinácie VAL/AMLO v porovnaní s monoterapiou. Vzhľadom na uvedené je nutné konštatovať, že odborník v oblasti, vychádzajúc zo štúdie zameranej na bezpečné spoločné podávanie VAL a AMLO, by nepredvídal žiadne technické účinky uvedenej kombinácie u hypertenzných pacientov ako takej, nie to ešte v porovnaní s monoterapiou. Ako bolo uvedené, informáciu o účinkoch kombinácie VAL/AMLO v porovnaní s monoterapiou, by odborník nenašiel ani v dokumente A1, ako ani v ďalších namietaných dokumentoch, a preto riešenie definované v novej verzii hlavného patentového nároku nie je pre odborníka v oblasti zrejme ani z dokumentu A2 v kombinácii s ktorýmkoľvek namietaným dokumentom.

K argumentu navrhovateľa, že technický účinok vyplývajúci z porovnania technických znakov definovaných v napadnutom patente a v namietanom dokumente A1 alebo A2 spočíva v pohodlnejšom podávaní prípravku, je potrebné uviesť, že vytvorenie novej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej formy z dvoch účinných látok nie je v danej oblasti techniky jednoduchá úloha a predstavuje problém sám o sebe v oblasti prípravy galenických foriem.

Ďalej je potrebné posúdiť, či by odborník v danej oblasti techniky dospel k riešeniu definovanému v novej verzii patentového nároku 1, ak by vychádzal z namietaného dokumentu A3. Namietaný dokument A3, ako bolo uvedené, predstavuje návod na predpisovanie prípravku Diovan® (valsartan), vydanom pri schvaľovaní tohto prípravku úradom FDA v USA, v ktorom je v časti týkajúcej sa farmakodynamiky a klinických účinkov prípravku „Diovan“ uvedené, že v riadenej skúške bol po pridaní zlúčeniny HCTZ zo skupiny diuretik k 80 mg VAL zaznamenaný pokles systolického aj diastolického krvného tlaku približne o 6/3 a 12/5 mmHg pre 12,5/25 mg HCTZ v porovnaní s hodnotami krvného tlaku po podaní 80 mg samotného valsartanu. Uvedené je možné označiť za kombinovanú terapiu VAL/HCTZ, ktorá však nie je uskutočnená prostredníctvom jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej formy, pričom ďalším rozdielom medzi dokumentom A3 a napadnutým patentom je prítomnosť HCTZ namiesto AMLO. Vzhľadom na uvedené je potrebné zodpovedať otázku, či by odborník v oblasti v čase priority napadnutého patentu očakával, že nahradenie HCTZ amlodipínom by viedlo k aditívnemu účinku kombinácie s valsartanom, teda či je možné v stave techniky nájsť takú indíciu, ktorá by odborníka naviedla k takejto zámene.

Ako bolo vyššie uvedené, odborník v oblasti v čase priority napadnutého patentu mal vedomosť o kombinovanej antihypertenznej terapii. Z dokumentov tvoriacich stav techniky predložených ako majiteľom (C34, C87) tak aj navrhovateľom (A4) je známe, že odborník v danej oblasti s cieľom zlepšiť monoterapiu použije kombináciu dvoch skupín antihypertenzív s rozdielnym mechanizmom pôsobenia. Tento všeobecne známy princíp však nemožno označiť za logický základ toho, že akákoľvek kombinácia dvoch rôznych antihypertenzných liečiv z dvoch rôznych skupín bude skutočne znamenať zlepšenie resp. vyššiu účinnosť v porovnaní s monoterapiami. Ďalej je potrebné zdôrazniť, že valsartan bol pred dátumom priority napadnutého patentu novým liečivom zo skupiny antagonistov AT₁-receptora angiotenzínu, ktorého účinnosť bola vyhodnocovaná v mnohých štúdiách aj v kombinácii s hypertenzívami s rozdielnym mechanizmom pôsobenia, najmä diuretikami, ako je HCTZ, pretože údaje z klinických štúdií jasne

preukázali, že 6,25 alebo 12,5 mg HCTZ má aditívny alebo synergický účinok pri použití v kombinácii s väčšinou antihypertenzív (pozri dokument C87, 3A-61S alebo aj dokument A3).

Podľa navrhovateľa z dokumentu A3 vyplýva zlepšenie valsartanovej monoterapie pridaním HCTZ, pričom v namietanom dokumente A6 je opísaná kombinácia iného AT_1 antagonistu, kandesartanu s HCTZ alebo s amlodipínom („*pridanie kandesartan cilexetilu pacientom, ktorí už užívali nízke dávky HCTZ, bolo dobre znášané a nemalo za následok hypotenziu po prvej dávke. 89 pacientov s miernou až strednou hypertenziou, ktorí užívali kandesartan cilexetil v kombinácii s amlodipínom 5 mg jedenkrát denne, tiež dobre znášalo túto terapiu*“), teda odborník by uvažoval o amlodipíne ako alternatívnom liečive HCTZ a pri riešení problému poskytnutia alternatívnej formulácie opísanej v dokumente A3 by bez vynaloženia vynálezcovského úsilia nahradil HCTZ amlodipínom. S názorom navrhovateľa nie je možné súhlasiť vzhľadom na to, že v čase priority napadnutého patentu ARB predstavovali novú skupinu liečiv (sartany) zo skupiny antagonistov receptora pre angiotenzín II. Základný mechanizmus účinku je síce pri všetkých sartanoch rovnaký, jednotlivé liečivá sa však medzi sebou líšia afinitou k receptoru AT_1 , interakčným potenciálom, metabolizmom, terminálnymi polčasmi eliminácie, použitím pri pacientoch s poškodením funkcie obličiek, atď. Z hľadiska účinnosti sú všetky sartany indikované na liečbu esenciálnej hypertenzie, údaje porovnávajúce účinnosť jednotlivých liečiv však neboli v čase priority napadnutého patentu dostupné v dostatočnej miere a kvalite.

Rozdiely v biochemických a fyziologických účinkoch súvisia s rozdielnymi substituentmi v molekulách zlúčenín patriacich do skupiny ARB. V uvedených molekulách sú tri funkčné skupiny (imidazolový kruh, bifenylyl-metyl skupina a tetrazolová skupina), ktoré tvoria najdôležitejšiu časť bioaktivity zlúčenín ARB. Tak napr. valsartan má neheterocyklickú nepeptidickú bifenylyl-tetrazolovú štruktúru, pričom imidazol nachádzajúci sa v molekule losartanu je vo valsartane nahradený acylovanou aminokyselinou.

Účinnosť liečiva je závislá od afinity liečiva na substrát a od dĺžky času potrebnej na vytvorenie väzby.

Rozdiely v účinnosti zlúčenín vybraných zo skupiny ARB súvisia s ich rozdielnymi farmakokinetickými profilmi.

Valsartan pôsobí selektívne na AT_1 -receptore, ktorý sprostredkováva všetky účinky angiotenzínu-II, t. j. kontrakciu buniek hladkých svalov, uvoľnenie aldosterónu, aktiváciu sympatického nervového systému, vaskulárnu hypertrofiu, hypertrofiu ľavej komory a iné, je nekompetitívnym („*insurmountable*“), t. j. ireverzibilne sa viažucim antagonistom angiotenzínu-II na AT_1 -receptore, kým losartan je kompetitívnym („*surmountable*“), t. j. reverzibilne sa viažucim antagonistom. Valsartan neovplyvňuje exkréciu urátov, kým losartan má urikozurický účinok. Ďalej valsartan má mierny vzťah medzi dávkou a antihypertenzným účinkom, kým tento vzťah pri losartane nie je.

Čo sa týka kandesartan cilexetilu, z predložených dokumentov vyplýva, že má najvyššiu afinitu pre receptory AT_1 , je to benzimidazol, proliečivo, ktoré sa in vivo konvertuje na potentnejší kandesartan. V interakcii kandesartanu s AT_1 receptorom hrá dôležitú úlohu karboxylová skupina benzimidazolového kruhu. Kandesartan a jeho proliečivo bolo posúdené ako účinnejšie pri znižovaní krvného tlaku ako valsartan, EXP3174 alebo losartan.

Na základe uvedených informácií, ktoré boli známe v čase priority napadnutého patentu o zlúčeninách patriacich do skupiny ARB, odborník nemohol vedieť, či sa správajú ako trieda alebo sa môžu jednoducho vzájomne zameniť bez ovplyvnenia účinnosti alebo znášanlivosti, predovšetkým v kombinovanej terapii, a nemohol by očakávať, že nahradenie losartanu resp. kandesartan cilexetilu za valsartan povedie k vyriešeniu existujúceho problému, pričom výber valsartanu nie je možné považovať za zrejmu a jedinu možnú voľbu odborníka, ktorú by si na vyriešenie problému zvolil vzhľadom na nedostatok informácií o novej skupine ARB antihypertenzných liečiv.

Na podporenie tvrdenia, že valsartan, losartan a kandesartan cilexetil nemožno považovať za rovnocenných alternatívnych zástupcov zlúčenín zo skupiny ARB, majiteľ napadnutého patentu predložil dokumenty zverejnené po dátume priority, ktoré preukazujú, že ešte aj v tom čase nebolo možné jednoznačne tvrdiť, že môže byť v liečbe ľubovoľne použitý ktorýkoľvek zo sartanov, pretože neboli uskutočnené štúdie porovnávajúce účinok jednotlivých sartanov a nebol známy ich vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu a morbiditu.

Napr. z dokumentu C12 majiteľ napadnutého patentu vyzdvihol časť, kde sa uvádza, že variácie v chemickej štruktúre medzi antagonistami receptorov AT_1 môžu viesť k rozdielom v klinických a farmakologických účinkoch a že je potrebné význam rozdielov vo farmakokinetických parametroch objasniť v ďalších komparatívnych štúdiách. Zo str. 80 uvedeného dokumentu zhrnul, že niektoré vlastnosti valsartanu možno posúdiť ako menej vhodné oproti iným ARB zlúčeninám, napr. má malý objem distribúcie, krátky polčas a nízku biologickú dostupnosť.

Z dokumentu C14 majiteľ zdôraznil, že nebolo uskutočnené žiadne hodnotenie reálnych účinkov zlúčenín zo skupiny ARB pri pacientoch s hypertenziou a so zníženou funkciou obličiek.

Podobne potreba ďalších komparatívnych štúdií zlúčenín zo skupiny ARB so zlúčeninami zo skupiny ACE, ako aj s inými antihypertenznými triedami liečiv, výskumy ich účinnosti pri liečbe zlyhania srdca, infarktu myokardu a nefropatie, ako aj potreba vykonania výskumov zameraných na mortalitu a morbiditu, vyplýva aj z dokumentu C35 predloženého majiteľom napadnutého patentu.

Nahradenie HCTZ za amlodipín v kombinácii popísanej v A3 a ďalšia príprava kombinovanej jednotkovej dávkovej formy obsahujúcej valsartan a amlodipín nie je zrejmá ani z vedomostí dokumentu A4 v kombinácii s informáciami uvedenými v dokumente A3, pretože ani jeden dokument nenaznačuje, že kombinácia valsartanu a amlodipínu by vykazovala lepšiu účinnosť v porovnaní s monoterapiami valsartanom resp. amlodipínom. Ďalej je nutné zdôrazniť, že vzhľadom na existenciu obrovského množstva teoretických možností by odborník nebol motivovaný nahradiť diuretikum HCTZ za amlodipín v dokumente A3, resp. ACE alebo beta-blokátory za zlúčeninu zo skupiny ARB v navrhutej kombinácii v dokumente A4 a neočakával by vyriešenie problému riešeného v napadnutom patente. Rovnako ani dokument A1 neposkytuje jednoznačnú informáciu o technickom účinku kombinácie VAL/AMLO na hypertenziu a ani z informácií uvedených v dokumente A2 nie je možné vyvodiť záver o tom, že kombinácia VAL/AMLO je účinná, nie to ešte poskytujúca aditívny účinok. Vzhľadom na uvedené je nutné konštatovať, že riešenie definované v novej verzii hlavného patentového nároku nie je pre odborníka v oblasti zrejmé ani z dokumentu A3 v kombinácii s ktorýmkoľvek namietaným dokumentom.

Rovnaké argumenty a závery platia aj v prípade, ak by odborník v oblasti vychádzal z namietaného dokumentu A7, na základe čoho je možné zhodnotiť voľbu valsartanu na vyriešenie problému poskytnutia jednej fixovanej kombinovanej zlúčenej jednotkovej dávkovej formy (obsahujúcej AT₁-antagonistu valsartan a amlodipín) na liečenie hypertenzie ako nezrejmú a prekvapivo úspešnú. Pri záverečnom skúmaní dosiahnutia vynálezcovskej činnosti kombinovanej farmaceutickej kompozície, ktorá je predmetom napadnutého patentu bol zohľadnený aj fakt, že argumenty navrhovateľa sa síce javia ako logické a zrejmé, avšak len pri uplatnení tzv. spätného pohľadu na uvedené riešenie problému a nie pri pohľade v rozhodujúcom čase pred dátumom práva prednosti napadnutého patentu, a preto je nutné konštatovať, že patentový nárok 1 spĺňa podmienku vynálezcovskej činnosti vzhľadom na namietané dokumenty A1 až A7. K námietkam voči vynálezcovskej činnosti novej verzie patentových nárokov 2 a 3 je možné uviesť, že sú obidva závislé na hlavnom patentovom nároku, t.j. obsahujú všetky znaky patentového nároku 1, ktorého vynálezcovská úroveň bola v rozhodnutí preskúmaná a potvrdená, teda aj závislé patentové nároky 2 a 3 spĺňajú podmienku vynálezcovskej činnosti.

V nadväznosti na uvedené skutočnosti je na základe posúdenia rozsahu ochrany vyplývajúceho z novej verzie patentových nárokov vzhľadom na novú verziu opisu s výnimkou časti uvedenej na str. 10, druhý odsek („*Terapeuticky účinné množstvo každej zložky kombinácie podľa vynálezu sa môže podávať súčasne alebo postupne a v ľubovoľnom poradí*“), ktorá bude týmto rozhodnutím odstránená, nutné konštatovať, že po posúdení všetkých predložených relevantných dôkazov a zohľadnení podporných dokumentov bol predmet napadnutého patentu novej verzie patentových nárokov 1 až 3 posúdený ako nový a zahŕňajúci vynálezcovskú činnosť v súlade s ustanovením § 7 a § 8 patentového zákona a zároveň spĺňajúci podmienku podľa § 37 ods. 4, keďže je v prihláške opísaný dostatočne jasne a úplne tak, aby ho bolo možné uskutočniť, 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. Podľa § 55 ods. 5 uvedeného zákona podanie rozkladu len proti odôvodneniu rozhodnutia nie je prípustné. Toto rozhodnutie možno, po vyčerpaní riadnych opravných prostriedkov, preskúmať správnym súdom na základe správnej žaloby podanej podľa § 177 a nasl. zákona č. 162/2015 Z. z. Správny súdny poriadok.

Mgr. Bc. Miroslav Čellár
podpredseda

Doručiť:

JUDr. David Štros
AK Štros & Kusák
advokátska a patentová kancelária
Panenská 29
811 03 Bratislava

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN
Patentová, známková a právna kancelária v. o. s.
Pionierska 15
831 02 Bratislava 3