



Banská Bystrica 16. 10. 2018  
P 287972/I-47-2018

## ROZHODNUTIE

Vo veci návrhu navrhovateľa Egis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30-38, Budapešť, Maďarsko, zastúpeného v konaní spoločnosťou ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN, Patentová, známková a právna kancelária, v.o.s., Palisády 36, 811 06 Bratislava (ďalej „navrhovateľ“) na zrušenie patentu č. 287972 s názvom „Farmaceutický prostriedok obsahujúci 2-acetoxypyridínový derivát a aspirín, kit obsahujúci tieto zložky a jeho použitie“ majiteľov DAIICHI COMPANY LIMITED, 5-1, Nihonbashi Honcho 3-chome, 103-8426 Chuo-ku, Tokyo, Japonsko a UBE INDUSTRIES, LTD, 1978-96, Oaza Kogushi, Ube-shi, Yamaguchi 755-8633, Japonsko, zastúpených v konaní advokátkou JUDr. Evou Bušovou, Advokátska kancelária, Tobrucká 6, 811 02 Bratislava (ďalej „majitelia“), rozhodol Úrad priemyselného vlastníctva Slovenskej republiky (ďalej „úrad“) podľa § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov takto:

**patent č. 287972 sa zrušuje.**

### Odôvodnenie:

Úradu bol 7.12.2016 doručený návrh na zrušenie patentu č. 287972 s názvom „Farmaceutický prostriedok obsahujúci 2-acetoxypyridínový derivát a aspirín, kit obsahujúci tieto zložky a jeho použitie“. Predmetný návrh bol podaný v zmysle § 46 ods. 1 písm. a) zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej aj „patentový zákon“) a bol odôvodnený tým, že napadnutý patent nespĺňa podmienky patentovateľnosti v zmysle ustanovenia § 5 a § 8 patentového zákona.

Predmetný návrh na zrušenie navrhovateľ opieral o nasledujúce dokumenty:

**D1:** US 4 080 447, A, zverejnený 21.3.1978;

**D2:** Müller, Ch. et al: „A Randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin After the Placement of Coronary-Artery Stents“, Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 101, Issue 6, 15.2.2000, p. 590-593;

**D3:** Rupprecht, H.J. et al: „Comparison of Antiplatelet Effects of Aspirin, Ticlopidine, or Their Combination After Stent Implantation“, Circulation, Journal of the American Heart Association, Vol. 97, Issue 11, 24.3.1998, p.1046-1052;

**D4:** Sugidachi, A. et al: „The *in vivo* pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties“, British Journal of Pharmacology, Vol. 129(7), 4/2000, p. 1439-1446;

**D5:** Asaj, F. et al: „CS-747, a New Platelet ADP Receptor Antagonist“, Annu. Rep. Sankyo Res. Lab. 51, 1999, p. 1-44;

**D6:** Thromb. Haemost., 1999, 82, Abstr. 2627, p. 829;

**D7:** US 5 989 578, A, zverejnený 23.11.1999;

**D8:** Bloom, J.C.: „Comprehensive Technology“, Vol. 4, 1997, p. 247-261;

**D9:** EP 0 542 411, A2, zverejnené 19.5.1993;

- D10:** Wallentin, L. et al: „Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease“, *European Heart Journal*, Vol. 29, 2008, p. 21-30;
- D11:** Schrör, K. et al: „Prasugel, ein neues Thienopyridin“, *Hämostaseologie*, Vol. 27, 2007, p. 351-355;
- D12:** Sugidachi, A. et al: „The greater in vivo antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 5, 2007, p. 1545-1551;
- D13:** Serebruany, V.: „Lack of outcome benefit and clopidogrel „resistance. The TRITON trial challenge“, *Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 103, 2/2010, p. 415-418;
- D14:** Stein, B. et al: „Platelet Inhibitor Agents in Cardiovascular Disease: An Update“, *JACC*, Vol. 14, No. 4, 10/1989, p. 813-836;
- D15:** Becker, R.C.: „Miscellaneous antiplatelet agents: A physiologically based overview of platelet antagonist therapy“, in: Ferguson, J.J. et al: „Antiplatelet Therapy in Clinical Practice“, Martin Dunitz Ltd 2000, chapter 11, p. 181-201;
- D16:** Harrington, R.A. et al: „Ticlopidine and clopidogrel“, *Antiplatelet therapy in clinical practice*, Chapter 7, 2000, p. 93-112;
- D17:** Ferguson, J.J.: „Abciximab“ (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

V úvode odôvodnenia návrhu na zrušenie napadnutého patentu navrhovateľ skonštatoval, že napadnutý patent sa týka kombinovaného prípravku s použitím na liečenie ochorení spôsobených krvnou zrazeninou (trombom alebo embolom) v cievach (str. 1, r. 3 až 6), ktorý uvádza, že prostriedky podľa vynálezu majú vynikajúcu inhibičnú aktivitu voči agregácii krvných doštičiek a trombogénov s krátkou dobou nástupu účinku a nízkou toxicitou (str. 3, r. 24 ž 29), pričom kombinácia má v porovnaní s použitím každej zložky samostatne omnoho väčšiu účinnosť (str. 3, riadky 12 až 15). Navrhovateľ ďalej dodal, že v napadnutom patente je uvedený jeden príklad demonštrujúci synergický účinok s odkazom na inhibíciu trombogenézy pôsobením kombinácie 0,3 a 0,6 mg/kg prasugrelu a 10 mg/kg aspirínu, pričom v príklade je uvedený percentuálny rozdiel hmotnosti trombu.

Z uvedeného podľa navrhovateľa vyplýva, že neočakávaný účinok zahŕňa účinok na liečenie a prevenciu ochorení spôsobených trombom alebo embolom, antitrombotický účinok, krátku latenciu a nízku toxicitu, čo je však doložené len pre úzke rozmedzie dávok a pre prípad podávania zlúčením potkanom *Sprague Dawley*, čo podľa navrhovateľa nie je dostatočným podkladom pre celý rozsah riešenia definovaný v patentových nárokoch. Navrhovateľ podotkol, že synergický účinok podávania oboch účinných látok ľuďom v celom rozsahu bežne používaných dávok týchto účinných látok zrejším spôsobom vyplýva z namietaných dokumentov a dodal, že pre ďalšie deklarované účinky (krátka latencia a nízka toxicita) nie je v napadnutom patente uvedený žiadny experimentálny dôkaz a tieto nie sú ani jasne charakterizované.

V ďalšej časti odôvodnenia sa navrhovateľ venoval rozboru relevantného stavu techniky, pričom skonštatoval, že technické riešenie opísané v namietaných dokumentoch D1 a D7 je možné považovať za najbližší stav techniky, pretože oba dokumenty opisujú liečbu ochorení spôsobených trombom alebo embolom použitím kombinácie pozostávajúcej z aspirínu a tienopyridínu. Tienopyridíny, ako dodal navrhovateľ, predstavujú triedu selektívnych inhibítorov ADP receptora P2Y<sub>12</sub> s účinnosťou na krvné doštičky, do ktorej patria prasugrel, tiklopidín a klopidogrel.

Navrhovateľ zhrnul, že namietaný dokument D7 opisuje v nároku 1 kombináciu klopidogrelu a aspirínu, ktorá môže byť vo forme jednej kombinovanej farmaceutickej kompozície a v nároku 6 jej použitie na liečenie choroby vyvolanej agregáciou krvných doštičiek, ako sú stabilná alebo nestabilná angína, poruchy kardiovaskulárneho a cerebrovaskulárneho systému, ako sú tromboembolické poruchy súvisiace s aterosklerózou a diabetom, ako je nestabilná angína, mŕtvica, restenózy po angioplastike, endarterektómia alebo aplikácia kovových endovaskulárnych protéz alebo tromboembolické poruchy súvisiace s retrombózou po trombolýze, infarktom, demenciou ischemického pôvodu, ochorením periférnych tepien, hemodialýzou, ventrikulárnymi fibriláciami alebo pri použití vaskulárnych protéz a aorto-koronárnych mostíkov, pričom v nároku 9 je definované liečenie uvedených ochorení aj striedavým podávaním uvedených dvoch účinných látok a v stĺpci 4, riadky 18 až 34, sú uvedené spôsoby aplikácie a dávkovanie.

K namietanému dokumentu D1 navrhovateľ uviedol, že tento opisuje farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu kombináciu tiklopidínu a aspirínu (ďalej aj „ASA“), určenú na preventívne a liečebné ošetrovanie tromboembolických ochorení, ktorá má inhibičný účinok na agregáciu krvných doštičiek (abstrakt, nároky 1

a 4, stĺpec 6, riadky 9 až 15), ako aj spôsob inhibície agregácie krvných doštičiek u zvierat a ľudí podávaním predmetnej kompozície (stĺpce 3 až 5).

Navrhovateľ ďalej uviedol, že napadnutý patent sa od dokumentov D1 a D7 líši použitím prasugrelu namiesto klopidoogrelu, resp. tiklopidínu, a preto je potrebné určiť, či v čase priority napadnutého patentu boli v stave techniky dostupné informácie poukazujúce na to, že klopidoogrel alebo tiklopidín v známych kompozíciách je možné nahradiť prasugrelom s očakávaním, že takáto kombinácia bude použiteľná pri liečení ochorení spôsobených agregáciou krvných doštičiek, bude mať rýchly nástup účinku a nízku toxicitu a bude pôsobiť v synergickom účinku proti krvným zrazeninám.

Synergický účinok súbežného podávania tiklopidínu a aspirínu je, ako uviedol navrhovateľ, preukázaný v dokumente D1, ako to vyplýva z experimentálnych údajov testov agregácie krvných doštičiek opísaných v stĺpci 3, bod 2.2, kde je uvedené, že trom skupinám po 20 krýs bolo pomocou žalúdočnej sondy aplikované buď 100 mg/kg tiklopidínu (skupina 1), 100 mg/kg ASA (skupina 2) alebo 100 mg/kg tiklopidínu spolu so 100 mg/kg ASA. Výsledky sú zhrnuté v tabuľke II (stĺpec 3), na základe ktorej navrhovateľ spracoval nasledujúcu tabuľku preukazujúcu synergický účinok podávania tiklopidínu a ASA

Ošetrovanie	Inhibícia 1 hodinu po ošetrovaní	Inhibícia 2 hodiny po ošetrovaní	Inhibícia 3 hodiny po ošetrovaní	Inhibícia 4 hodiny po ošetrovaní
Tiklopidín	30,3 %	51,5 %	45,5 %	27,3 %
ASA	2,7 %	-2,7 %	3,8 %	1,1 %
Aditívny výsledok:	33,00 %	48,80 %	49,30 %	28,40 %
Výsledok súbežného podávania:	58,8 %	64,7 %	61,8 %	52,9 %
Synergický účinok:	25,80 %	15,90 %	12,50 %	24,50 %

a dodal, že synergický účinok bol preukázaný aj v klinických testoch trvajúcich dva týždne s dvoma účastníkmi, pánom Pierrom D., ktorý dostával prvý týždeň 1000 mg ASA a druhý týždeň 1000 mg ASA + 500 mg tiklopidínu a pánom Jeanom R., ktorý dostával prvý týždeň 500 mg tiklopidínu a druhý týždeň 1000 mg ASA + 500 mg tiklopidínu. Navrhovateľ na základe výsledkov z tabuľky III

TABLE III

Subject	Determination Time	Percent aggregation							
		Test with A.D.P.					Test with collagen		
		0.5 $\mu$ M	1 $\mu$ M	2 $\mu$ M	5 $\mu$ M	10 $\mu$ M	$\theta_1$	$\theta_3$	$\lambda$
Mr. Pierre D..	Time 0	20	70	80	83	81	1.2	1.9	68
	+ 7 days	28	54	69	74	78	1.8	3.3	60
	+ 14 days	10	21	33	50	53	no aggregation		
Mr Jean R..	Time 0	12	31	46	70	74	1.4	2.1	61
	+ 7 days	14	24	30	49	60	1.4	2.1	58
	+ 14 days	8	15	20	36	44	no aggregation		

zhrnul, že súbežným podávaním došlo ku 100 %-nej inhibícii agregácie na rozdiel od podávania samotného tiklopidínu (pokles 3 %), resp. ASA (pokles 8 %), pričom preukázanie synergického účinku navrhovateľ spracoval v nasledujúcej tabuľke

ADP test					
	0,5 $\mu$ M	1 $\mu$ M	2 $\mu$ M	5 $\mu$ M	10 $\mu$ M
Zníženie agregácie súbežným podávaním ASA [%] (pan D.)	-8	16	11	9	3
Zníženie agregácie súbežným podávaním tiklopidínu [%] (pan R.)	-2	7	16	21	14
Očakávaný aditívny účinok: (tiklopidínom spôsobené zníženie [%] plus ASA spôsobené zníženie [%])	-10	23	27	30	17
Nameraná zmena v prípade súbežného podávania (pan D.) [%]	10	49	47	33	28
Synergický účinok v prípade pána D. (namerané zvýšenie – vypočítané zvýšenie) [%]	20	26	20	3	11
Nameraná zmena v prípade súbežného podávania (pán R.) [%]	4	16	26	34	30
Synergický účinok v prípade pána R. (namerané zvýšenie – vypočítané zvýšenie) [%]	14	(-7)	(-1)	4	13

Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že zo stĺpca 1, riadky 61 až 68 je zrejmé, že kompozícia obsahujúca tiklopidín a aspirín je dobre tolerovaná pri perorálnej, parenterálnej alebo rektálnej aplikácii, nespôsobuje lokálne ani systémové intolerančné reakcie a nebola preukázaná synergická toxicita, naopak, bol pozorovaný pokles LD<sub>50</sub>.

Za najbližší stav techniky pre patentové nároky 11 až 13 napadnutého patentu navrhovateľ označil namietaný dokument D3, ktorý opisuje kombinované použitie tiklopidínu a aspirínu na liečenie pacientov, ktorí podstúpili implantáciu stentu a je u nich riziko trombózy stentu. Navrhovateľ uviedol, že v dokumente D3 je opísaná klinická štúdia porovnávajúca kombinovanú liečbu tiklopidínu s ASA s monoterapiou pomocou ASA pri liečení ochorení spôsobených trombotom alebo embolom, ktorej výsledkom bolo konštatovanie synergického účinku a bezpečnejšej liečby predmetnej kombinácie, pričom štúdia bola predčasne ukončená, čo autori odôvodnili tým, že bolo neospravedliteľné pacientom ďalej odopierať tiklopidín (str. 1050, pravý stĺpec, riadky 7 až 21). Navrhovateľ poukázal aj na str. 1051, prvý odsek v ľavom stĺpci, kde je vysvetlený mechanizmus synergického účinku súčasným pôsobením aspirínu na inhibíciu tvorby tromboxánu A2 a tiklopidínu na inhibíciu ADP vyvolanej expresiou proteínu CD62p. Navrhovateľ dodal, že v dokumente D3 je zároveň naznačené, že iný známy tienopyridínový inhibitor ADP klopidogrel (v D3 označený ako „ticlopidine successor“) môže v kombinácii s aspirínom vykazovať ekvivalentné inhibičné účinky na krvné doštičky, čo bolo potvrdené v namietanom dokumente D7, ktorý opisuje synergický účinok kombinácie klopidogrelu a ASA (stĺpec 2, riadky 48 až 65), doložený experimentálnymi dátami z králičích modelov (stĺpec 5, tabuľky 1 a 2), a v ktorom je aj uvedené, že synergický účinok kombinácie je spôsobený interakciou medzi inhibíciou od ADP závislej agregácie krvných doštičiek vyvolanou tienopyridínom (klopidogrel) a zmenou metabolizmu kyseliny arachidónovej (prekurzor tromboxánu A2) vyvolanou aspirínom. Navrhovateľ dodal, že dokument D7 uvádza, že táto kombinácia nezvyšuje riziko krvácania a nie je príliš toxická (stĺpec 2, riadky 60 až 65).

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ skonštatoval, že z dokumentov D1, D7 a D3 je zrejmé, že akýkoľvek tienopyridín, ktorý je schopný inhibovať agregáciu krvných doštičiek závislú od ADP, bude pri súbežnom podávaní s ASA vykazovať synergický antiagregačný účinok.

Navrhovateľ podotkol, že aj z namietaného dokumentu D2, ktorým je klinická štúdia porovnávajúca účinnosť kombinácií klopidogrel/ASA a tiklopidín/ASA pri liečbe 700 pacientov s ochorením spôsobených trombotom alebo embolom po umiestnení koronárnych stentov u neselektovaných pacientov, je zrejmé, že obe kombinované terapie sú bezpečné a účinné.

Na základe vyššie uvedeného rozboru stavu techniky navrhovateľ skonštatoval, že pred dátumom priority napadnutého patentu bola kombinovaná antiagregačná terapia aspirínom a tienopyridínovým inhibítorom považovaná za bezpečnú, a preto je potrebné zodpovedať otázku, či pred dátumom priority bolo známe, že prasugrel má inhibičnú aktivitu voči ADP, či má priaznivé toxikologické vlastnosti, ako aj to, či nástup účinku prasugrelu môže byť charakterizovaný ako „rýchly“, teda či by odborník s cieľom dosiahnuť rýchly nástup účinku kombinoval aspirín s prasugrelom s primeraným očakávaním úspechu.

Navrhovateľ ďalej rozoberal dokument definovaný v napadnutom patente ako stav techniky a označený ako „Hei 6-41139“, ktorého ekvivalentom je namietaný dokument D9. Dokument D9, ako uviedol navrhovateľ, opisuje zlúčeninu prasugrel (všeobecný vzorec definovaný v nároku 1 zahŕňa aj prasugrel) a jej zamýšľané použitie na liečbu a profylaxiu trombózy alebo embólie, ako aj farmaceutickú kompozíciu obsahujúcu prasugrel na použitie na liečenie a prevenciu trombózy alebo embólie (str. 4, riadky 26 až 34; príklad 2 použitie prasugrelu v testoch na zvieratách).

Navrhovateľ dodal, že účinky prasugrelu (ďalej aj „CS-747“) sú zhrnuté v namietanom dokumente D5, ktorý opisuje klinické testy, v ktorých bola použitá perorálna kompozícia prasugrelu u pacientov s okluzívnym vaskulárnym ochorením, teda na liečbu ochorení spôsobených trombom alebo embolom, pričom na str. 3 a 4 je uvedené, že prasugrel má podobný špecifický účinok na ADP ako klopidogrel a tiklopidín, má menej vedľajších účinkov a je desať krát účinnejší v porovnaní s klopidogrelom a tiklopidínom, pričom má rýchlejší nástup účinku (experimenty inhibičnej aktivity prasugrelu na agregáciu krvných doštičiek, str. 11, obr. 1 a 2, str. 12, obr. 3). Z dokumentu D5 je zrejmé, ako uviedol navrhovateľ, že inhibičný efekt tiklopidínu na agregáciu doštičiek bol najnižší zo všetkých troch testovaných zlúčenín (str. 11, pravý stĺpec). Antitrombotický účinok prasugrelu bol porovnávaný s klopidogrelom a tiklopidínom pri trombóze arteriovenózneho skratu (str. 13, obr. 5), kedy bol prasugrel 10x účinnejší ako klopidogrel a 460x účinnejší ako tiklopidín, ďalej pri fotochemicky vyvolanej tepnovej trombóze (str. 13 až 14), kedy bol prasugrel 10x účinnejší ako klopidogrel a účinok oboch bol závislý od dávky, a napokon pri embolickom mozgovom infarkte (str. 15), kedy bol prasugrel 10 krát účinnejší ako klopidogrel. Navrhovateľ poukázal aj na obr. 6, v ktorom uvedené dáta naznačujú, že aj v poškodených oblastiach mozgu je počet mozgových infarktov nižší, pokiaľ sa podáva 1 mg/kg prasugrelu v porovnaní s 10 mg/kg klopidogrelu.

V dokumente D5, ako ďalej uviedol navrhovateľ, je na str. 27 opísaný aj metabolizmus zlúčeniny CS-747, ktorý je výhodnejší v porovnaní s klopidogrelom, pretože zmena prasugrelu na aktívny medziprodukt je rýchla, teda je rýchly aj nástup jeho účinku. Ďalej sú tu hodnotené aj rizikové faktory a toxicita, ako je účinok na krvácanosť, ktorá je podobná ako pri klopidogreli, rozsiahlo používaným v humánnej liečbe (str. 16), pričom prasugrel je menej toxický voči obličkám (str. 33, pravý stĺpec, posledný odsek, štúdia toxicity na potkanoch alebo na psoch, str. 35, pravý stĺpec).

Navrhovateľ poukázal aj na str. 37 dokumentu D5, kde je uvedené, že výsledky štúdie po jednej dávke naznačujú vhodnosť podávania prasugrelu perorálnym spôsobom vzhľadom na jeho rýchlu gastrointestinálnu absorpciu, ktorá nie je ovplyvnená príjmom potravy a vzhľadom na krátku latenciu (rýchly prechod na účinnú látku), ako aj na str. 40, kde sú uvedené výsledky štúdie po opakovaných dávkach, ktoré preukazujú dosiahnutie ustáleného stavu inhibície po podaní CS-747 skôr ako po podaní klopidogrelu.

Napokon navrhovateľ citoval zo záveru klinickej štúdie opísanej v dokumente D5, že prasugrel môže byť používaný bez vážnych vedľajších účinkov, že je ideálny na prípravu perorálnych liekových foriem vzhľadom na jeho rýchlu absorpciu a rýchly prechod absorbovanej zlúčeniny na aktívny metabolit.

Navrhovateľ sa ďalej venoval namietaným dokumentom D4 a D6, ktoré sa zaoberajú porovnaním prasugrelu s klopidogrelom, resp. tiklopidínom.

V namietanom dokumente D4, ako uviedol navrhovateľ, sú opísané nasledujúce porovnávacie testy prasugrelu s klopidogrelom s doložením experimentálnych dôkazov:

- a) nástup účinku inhibície agregácie (obr. 7) je rýchlejší pri použití 3 mg prasugrelu v porovnaní s 30 mg klopidogrelu alebo použitím 1 mg prasugrelu v porovnaní s 10 mg klopidogrelu, čo navrhovateľ zhrnul do nasledujúcej tabuľky

Čas	0,5	1
Prasugrel 1 mg/kg %	42 % (zníženie 6 %) /kontrola 48/	32 % (zníženie 14 %) /kontrola 46/
Klopidogrel 10 mg/kg	45 % (zníženie 3 %) /kontrola 48/	40 % (zníženie 7 %) /kontrola 47/

Čas	0,5	1
Prasugrel 3 mg/kg %	31 % (zníženie 17 %) /kontrola 48/	17 % (zníženie 29 %) /kontrola 46/
Klopidogrel 30 mg/kg	36 % (zníženie 12 %) /kontrola 48/	27 % (zníženie 20 %) /kontrola 47/

- b) test na špecifickú väzbu [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP (obr. 2) na premyté krvné doštičky potkanov – perorálne podávaný prasugrel bol 10 krát účinnejší v porovnaní s klopidogrelom (str. 1141, ľavý stĺpec, posledný riadok a pravý stĺpec, prvý odsek),
- c) *ex vivo* účinky jednotlivého podania prasugrelu („A“) a klopidogrelu („B“) – obr. 5 na str. 1442 preukazuje, že ED<sub>50</sub> prasugrelu je 1,2 mg/kg a ED<sub>50</sub> klopidogrelu je 16, z čoho vyplýva 13,2 násobne väčší účinok prasugrelu,
- d) testy s AV-shuntom preukázali, že prasugrel je 10 krát účinnejší (testy AV trombózy na str. 1444, obr. 8),
- e) doba krvácania (BT<sub>2</sub>) sa prídavkom 0,5 mg/kg prasugrelu zdvojnásobila, pričom rovnaký efekt bol pri klopidogreli dosiahnutý prídavkom 4,60 mg/kg a v prípade tiklopidínu až prídavkom 130 mg/kg,
- f) porovnanie terapeutickej bezpečnosti prasugrelu s klopidogrelom viedlo k záveru, že bezpečnosť oboch zlúčenín je podobná, teda prasugrel je aspoň taký bezpečný ako klopidogrel, najmä pokiaľ ide o pomer prospešnosť/riziko krvácania (str. 1445, pravý stĺpec, tretí odsek).

Navrhovateľ dodal, že po jednotlivom podaní tiklopidínu dochádza k výraznému predĺženiu krvácanosti, pričom vzhľadom na nutnosť jeho opakovaného podávania na dosiahnutie antiagregačného účinku je možné vyvodiť, že tiklopidín má podstatne horší pomer prospešnosť/riziko krvácania v porovnaní s prasugrelom alebo klopidogrelom. Zo str. 1445, pravý stĺpec, druhý odsek navrhovateľ citoval, že antitrombotický efekt prasugrelu sa prejavuje prostredníctvom dráhy závislej od ADP.

Navrhovateľ informácie o vyššej účinnosti a rýchlejšom nástupe účinku prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom/tiklopidínom uvedené v namietanom dokumente D6 zhrnul do nasledujúcej tabuľky

	Prasugrel	Klopidogrel	Tiklopidín
Inhibícia závislá od dávky	0,3-10 mg/kg, p.o.		
Doba nástupu*	15 min (80 %, 10 mg/kg p.o.)	15 min (minimálny efekt 100 mg/kg p.o.)	---
ED <sub>50</sub> (4 h)	1,2 mg/kg	16 mg/kg	>300 mg/kg
Dlhotrvajúci	72 hodín		
ED <sub>50</sub> , model trombózy s AV-shuntom	0,68 mg/kg	6,2 mg/kg	>300 mg/kg
Krvácanosť závislá od dávky	Ano	Ano	Ano
BT <sub>2</sub> (zdvojenie doby krvácania kontroly)	0,50 mg/kg	4,6 mg/kg	130 mg/kg

príčom zo záveru dokumentu D6 uviedol, že prasugrel je pokročilý predstaviteľ dihydrotienopyridínov, ktorý má lepší inhibičný účinok na ADP a rovnakú bezpečnosť ako klopidogrel a tiklopidín, z čoho podľa navrhovateľa vyplýva, že môže byť výhodnejšie použitý v rovnakej oblasti techniky, konkrétne v prevencii trombotických ochorení.

Navrhovateľ zhrnul, že z dokumentov D4 až D6 vyplýva nasledovné:

- prasugrel predstavuje veľmi účinné antiagregačné liečivo, ktoré pôsobí rovnakým mechanizmom ako klopidogrel a tiklopidín, je inhibítorom ADP receptora a je 10 až 460 krát účinnejší pri inhibícii agregácie krvných doštičiek ako klopidogrel, resp. tiklopidín;
- prasugrel je menej toxický ako klopidogrel;
- prasugrel má napriek vyššej účinnosti podobný pomer prospešnosť/krvácavosť ako klopidogrel a omnoho lepší ako tiklopidín;
- prasugrel má kratšiu latenciu (rýchlejší nástup účinku) v porovnaní s klopidogrelom a tiklopidínom.

Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že účinok, ktorý mal byť napadnutým patentom dosiahnutý, je pre odborníka v oblasti zrejmy z ktoréhokoľvek z dokumentov D1, D3 a D7 v kombinácii s ktorýmkoľvek dokumentom D4 až D6, pretože z dokumentov D1, D3 a D7 vyplýva, že rôzne tienopyridíny, ktoré majú antiagregačnú aktivitu sprostredkovanú inhibíciou ADP, pôsobia synergicky s aspirínom v bezpečnej a netoxickej kombinácii, a preto po nahradení klopidogrelu alebo tiklopidínu prasugrelom v známej kombinácii bude kombinácia prasugrelu s aspirínom vykazovať nasledujúce vlastnosti:

- a) synergický antiagregačný účinok: dokumenty D3 a D7 opisujú synergický účinok v prípade tvorby tromboxánu A<sub>2</sub> a inhibovanie dráhy agregácie doštičiek sprostredkovanej ADP; dokument D5 uvádza, že prasugrel je inhibítor ADP s presne rovnakým mechanizmom pôsobenia ako klopidogrel alebo tiklopidín, ale účinnejší;
- b) rýchlejší nástup účinku v porovnaní s doteraz známymi kombináciami: dokumenty D5 a D6 uvádzajú, že prasugrel má rýchlejší nástup účinku v porovnaní s klopidogrelom a žiadny z dokumentov D1, D3 a D7 nehovorí o oneskorenom nástupe účinku kombinácie tienopyridínového inhibítora ADP s aspirínom;
- c) je bezpečná a netoxická: dokumenty D1 a D3 uvádzajú, že kombinácia tienopyridínového inhibítora ADP tiklopidínu a aspirínu je bezpečná a netoxická; dokument D7 uvádza, že kombinácia klopidogrelu s aspirínom nezvyšuje riziko hemorágie a nie je toxická; dokument D2 uvádza, že kombinácia aspirínu s tiklopidínom alebo klopidogrelom je bezpečná a dokument D5 uvádza, že prasugrel je dokonca bezpečnejší a menej toxický než klopidogrel a má pomer prospešnosť/krvácavosť podobný ako klopidogrel a omnoho lepší než tiklopidín, a preto by odborník nemal vôbec žiadny dôvod očakávať, že by kombinácia prasugrelu a aspirínu bola toxická alebo iným spôsobom menej bezpečná v porovnaní s doteraz známymi kombináciami.

V ďalšej časti odôvodnenia navrhovateľ poukázal na namietané dokumenty D10 (str. 25, pravý stĺpec, riadky 5 až 10 – rýchlejší nástup účinku), D11 (str. 351, tretí odsek – vyššia aktivita prasugrelu je dôsledkom vyššej konverzie prekursora prasugrelu na aktívny metabolit, pri klopidogreli prejde na aktívny metabolit iba 10 až 15 % prekursora), D12 (str. 1550, pravý stĺpec – prasugrel je 10 krát účinnejší ako klopidogrel) a D13 (str. 416, pravý stĺpec, riadky 11 až 20 – dávka 75 mg klopidogrelu denne je ekvivalentná dávke 4 mg prasugrelu), ktoré boli zverejnené po dátume priority napadnutého patentu, na potvrdenie toho, že vyššie uvedené závery skutočne platia a na preukázanie, že rýchlejší nástup účinku a lepšia účinnosť kombinácie prasugrel/aspirín sú iba dôsledkom vlastností prasugrelu, ktoré boli známe už pred dátumom priority napadnutého patentu.

Navrhovateľ dodal, že tromboembólia je vážny, život ohrozujúci stav, a odborník by preto neaplikoval slabú účinnú alebo inak problematickú liečbu. Navrhovateľ ďalej poukázal na namietaný dokument D8, kde sú zhrnuté znalosti o antiagregačných činidlách, ktoré boli dostupné pred dátumom priority napadnutého patentu, a z ktorého podľa navrhovateľa vyplýva, že všetky iné kombinácie známych antiagregačných činidiel buď nemajú podstatný prínos oproti monoterapii alebo sú potenciálne nebezpečné.

Na str. 253 dokumentu D8 je uvedené, že tiklopidín je prototypom skupiny tienopyridínových zlúčenín, ktoré môžu mať rôzne vedľajšie účinky, účinok na inhibíciu krvných doštičiek je podobný, pričom navrhovateľ skonštatoval, že kombinácia tienopyridínov a aspirínu bola známa a akceptovateľná.

Z dokumentu D8 navrhovateľ ďalej poukázal na iné blokátory ADP, ktoré sú pre kombináciu s aspirínom kontraindikované a potenciálne nebezpečné. Čo sa týka antiagregačných činidiel vrátane aspirínu a iných nesteroidných protizápalových látok (ďalej aj „NSAID“), tieto sú menej vhodné na inhibíciu doštičiek vzhľadom na jedinečnú formu pôsobenia aspirínu (str. 250, pravý stĺpec, druhý odsek) a odborník by ich nepovažoval za vhodnú náhradu aspirínu vzhľadom na ich menšiu účinnosť. Na str. 251, ľavý stĺpec sú opísané inhibítory tromboxánu syntetázy (ďalej aj „TSI“), na ktoré však reaguje len menšia časť pacientov, a preto by ich podľa navrhovateľa odborník nepoužil pre vývoj novej kombinácie (neexistuje primerané očakávanie úspechu). Navrhovateľ ďalej uviedol, že vzhľadom na nižší účinok v porovnaní s aspirínom by

odborník nepoužil pre kombináciu ani antagonisty receptora tromboxánu (ďalej aj „TRA“) (str. 251, ľavý stĺpec, riadky 7 až 13), ktoré sa zdali sľubnými v kombinácii s TSI, avšak bola preukázaná ich nižšia účinnosť v porovnaní s konvenčnou terapiou (str. 251, riadky 12 až 24), nebola známa dráha ich účinku, a teda nebolo možné predvídať ich terapeutické využitie.

Na str. 252 je uvedené, že dipyridamol sa zvyčajne používa v kombinácii s aspirínom a kumarínom, chýba však zmienka o kombinácii s ADP blokátormi a tienopyridínmi, ďalej prostacyklíny majú limitované použitie vzhľadom na ich vedľajšie účinky, nitráty inhibujú agregáciu krvných doštičiek, ich použitie je tiež limitované vedľajším účinkom vazodilatácie, preto by odborník podľa navrhovateľa nekombinoval ani nitráty s klopidoogrelom alebo aspirínom.

Navrhovateľ ďalej uviedol, že odborník by nepoužil v kombinácii ani monoklonálne protilátky alebo peptidy (krátkodobo pôsobiace parenterálne prostriedky) vzhľadom na ich imunogénny efekt a zlé biodostupnosť (str. 254), ako ani peptidomimetiká kvôli riziku krvácania (str. 254, pravý stĺpec, riadky 4 až 15, zlúčeniny sú len vo fáze II klinického skúšania), ktoré môže byť zvýšené súbežným podávaním klopidoogrelu alebo aspirínu. Rovnako by odborník nepoužil ani antagonisty receptora serotonínu (ketabserín nemá významný účinok – str. 254, pravý stĺpec, riadky 14, 15), rôzne inhibítory krvných doštičiek, ktoré sa neskúšajú a nepoužívajú na antiagregačnú terapiu (str. 255, ľavý stĺpec, riadky 6 až 9), ako ani aktivátory krvných doštičiek, ktoré neboli testované na antiagregačnú terapiu, a preto nie je možné, ako uviedol navrhovateľ, predvídať ich účinky v kombinácii s akýmkoľvek tienopyridínom.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ skonštatoval, že kombinácia tienopyridínov s aspirínom bola v čase priority napadnutého patentu jedinou sľubnou antiagregačnou terapiou, a preto by odborník bol motivovaný sledovať všetky publikácie týkajúce sa nových tienopyridínov a skúšať použitie nových zlúčenín tejto skupiny v kombinácii s aspirínom s primeraným očakávaním úspechu, pretože už v roku 1989 boli identifikované všetky požadované parametre ako toxicita, účinnosť, dávkovanie, vedľajšie účinky a terapeutická oblasť, pričom bola známa možnosť kombinovať rôzne zlúčeniny, ako napr. nové inhibítory krvných doštičiek s rôznym mechanizmom účinku (pozri napr. abstrakt dokumentu D14).

Navrhovateľ poukázal aj na ďalšie namietané dokumenty, z ktorých je, ako uviedol, zrejmé, že kombinačná terapia tienopyridínov s aspirínom je vhodná na prevenciu alebo liečbu ochorení spôsobených trombom alebo embolom:

- v dokumente D15 je navrhnutá schéma klinickej štúdie fázy II (str. 197, tabuľka) pre potenciálne liečivo ARC69931 MX (kangrelor) pre pacientov s ochorením koronárnych tepien podstupujúcich perkutánne koronárne intervencie, z ktorej je zrejmé, že kombinácia klopidoogrelu alebo tiklopidínu s aspirínom je bezpečným východiskom pre nové kombinácie liečiv,
- dokument D17 predstavuje všeobecnú publikáciu v oblasti antiagregačnej terapie, kde je na str. 138, riadky 5 až 11 uvedené, že odborník by zvažoval použitie kombinácie namiesto použitia nových tienopyridínov alebo aspirínu samotných, pričom by bolo skutočnou výzvou integrovať nové liečivo (abciximab) do existujúcich algoritmov liečby (str. 138, pravý stĺpec, posledný odsek).

Navrhovateľ skonštatoval, že vzhľadom na uvedené by odborník bol motivovaný použiť novú a najúčinnnejšiu zlúčeninu zo skupiny tienopyridínov, prasugrel, v kombinácii s aspirínom.

Z namietaného dokumentu D16 navrhovateľ citoval, že tienopyridíny sú samostatná skupina aktívnych činidiel, ktoré nemajú žiadny vzťah k iným antiagregačným činidlám (str. 93) a príčiny synergického účinku kombinácie tienopyridínov s aspirínom sú opísané na str. 98, ľavý stĺpec. Zo str. 130, posledný odsek a str. 140, prvý odsek navrhovateľ ďalej uviedol, že aspirín neovplyvňuje primárnu agregáciu doštičiek vyvolanú ADP ani agregáciu pri fyziologických hladinách  $Ca^{2+}$  alebo pri expozícii fibrinogénového receptora vyvolanej ADP, ale pôsobí výlučne na aktiváciu doštičiek závislú od tromboxánu a tienopyridíny neovplyvňujú metabolismus kyseliny arachidónovej, čo je dôvodom pre kombinované použitie oboch činidiel, napríklad pri perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastike a pri stentoch. Navrhovateľ citoval názor autora dokumentu D16, podľa ktorého by tiklopidínová terapia mala byť nahradená klopidoogrelovou terapiou zahŕňajúcou aj kombinované použitie s aspirínom vzhľadom na jeho rýchlejší nástup účinku a lepšiu toleranciu.

Navrhovateľ znova skonštatoval, že vzhľadom na uvedené by odborník zamenil tienopyridínové zlúčeniny bežne používané v kombinačnej terapii, ak by existovali nové, lepšie tolerované tienopyridínové zlúčeniny s rýchlejšim nástupom účinku.

Navrhovateľ v ďalšej časti odôvodňoval zrejmosť riešenia definovaného v nezávislých patentových nárokoch napadnutého patentu.



Pre patentový nárok 1 navrhovateľ označil dokument D7 za najbližší stav techniky, pričom odlišujúcim znakom je použitie prasugrelu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli namiesto klopidogrelu a jediným účinkom z neho vyplývajúcim je rýchlejší nástup účinku (v napadnutom patente deklarované, ale nie je dostatočne definované a doložené) vzhľadom na to, že prípravok definovaný v dokumente D7 je bezpečný a netoxický a pôsobí synergicky.

Navrhovateľ ďalej zvažoval aj dokument D1 ako najbližší stav techniky, kde je definovaný prípravok obsahujúci tiklopidín a aspirín, pričom na základe rovnakej úvahy ako pri dokumente D7, navrhovateľ ako dosahovaný účinok označil bezpečnosť podávania.

Vzhľadom na to, že namietané dokumenty D4 až D6 opisujú rýchlejší nástup účinku prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom a dokument D4 opisuje jeho lepšiu bezpečnosť v porovnaní s tiklopidínom, navrhovateľ skonštatoval, že nárok 1 nie je výsledkom vynálezovskej činnosti, pretože z dokumentov D4 až D6 vyplýva možnosť nahradenia klopidogrelu, resp. tiklopidínu prasugrelom za dosiahnutia účinku deklarovaného v napadnutom patente.

K použitiu farmaceuticky prijateľných solí prasugrelu navrhovateľ uviedol, že v napadnutom patente nie je tomuto znaku pripisovaný žiadny zvláštny účinok, teda na tomto známom znaku nemôže byť založená vynálezovská činnosť (namietaný dokument D9 uvádza prasugrel ako „zlúčeninu 190“ spadajúcu do rozsahu všeobecného vzorca I, ako aj jej farmaceuticky prijateľné soli vrátane hydrochloridu a maleátu, str. 29, riadky 36 až 39).

Pre patentový nárok 5 navrhovateľ určil, že zvláštnym technickým znakom je to, že účinné zložky sú prítomné vo forme kitu pre simultánne alebo postupné podávanie, avšak v napadnutom patente nie je uvedený žiadny zvláštny účinok tohto znaku. Navrhovateľ skonštatoval, že nárok 5 nie je výsledkom vynálezovskej činnosti, pretože postupné podávanie klopidogrelu a aspirínu je uvedené v dokumente D7 (stĺpec 4, riadky 35 až 44), kde bol aspirín podávaný králikom jednu hodinu po podaní klopidogrelu, teda účinné zložky boli prítomné v oddelených liekových formách určených jednému subjektu, teda je možné konštatovať, že v dokumente D7 je opísaný kit a podľa dokumentu D1 pacienti užívali preparát vo forme tabliet obsahujúcich tiklopidín a aspirín (stĺpec 5, riadky 21 až 34), teda znaky „kit“, „simultánne podávanie“ a „postupné podávanie“ sú zrejmé z dokumentov D1 a D7.

Pre patentový nárok 11 až 13 navrhovateľ označil rovnako dokumenty D1 a D7 za najbližší stav techniky, pričom náhrada klopidogrelu/tiklopidínu prasugrelom je zrejmá z dokumentov D4 až D6.

Čo sa týka závislých patentových nárokov, navrhovateľ k nárokom 2, 8 a 14 uviedol, že tieto definujú farmaceuticky prijateľnú soľ ako hydrochlorid alebo maleát, pričom v patente nie je uvedený účinok dosiahnutý týmito znakmi, a keďže z dokumentu D9 sú hydrochlorid a maleát ako také známe, nie sú nároky 2, 8 a 14 výsledkom vynálezovskej činnosti.

K závislým nárokom 3, 10 a 16 navrhovateľ uviedol, že tieto definujú subjekt liečby ako teplokrvného živočicha, avšak použitie kombinácie tienopyridínu a aspirínu u teplokrvných živočíchov (potkany a králiky) s merateľným antiagregačným efektom je uvedené v dokumentoch D1, D3 a D7 a dokumenty D4 a D5 uvádzajú podávanie prasugrelu potkanom, preto ani závislé nároky 3, 10 a 16 nie sú výsledkom vynálezovskej činnosti.

K závislým nárokom 4, 11 a 18 navrhovateľ uviedol, že tieto špecifikujú subjekt liečby ako človeka, avšak liečba ľudského subjektu kombináciou tienopyridín/aspirín vyvolávajúcou merateľným terapeutickým efektom je uvedená v dokumentoch D1, D2 a D3, kompozícia podľa dokumentu D7 je taktiež určená na humánnu liečbu a dokument D5 uvádza výsledky klinického skúšania prasugrelu u ľudí, ktoré preukazujú jeho antiagregačnú účinnosť (časť „Inhibition of platelet aggregation“ od str. 38), a preto ani závislé nároky 4, 11 a 18 nie sú výsledkom vynálezovskej činnosti.

K závislým nárokom 9 a 15 navrhovateľ uviedol, že tieto obmedzujú krvnú zrazeninu v cievach na trombus alebo embolus, avšak v napadnutom patente nie je uvedený žiadny výhodný účinok tohto riešenia, a preto najbližším stavom techniky je prípravok opísaný v dokumentoch D1 alebo D7, pričom nahradenie klopidogrelu/tiklopidínu prasugrelom je zrejmá z dokumentov D4 až D6.

Vzhľadom na vyššie uvedené navrhovateľ zhrnul, že synergický účinok kombinácie prasugrelu a aspirínu na inhibíciu agregácie krvných doštičiek zrejším spôsobom vyplýva z kombinácie ktoréhokoľvek z dokumentov D1, D3 a D7 s ktorýmkoľvek dokumentom D4 až D6, pričom odborník by bol v skutočnosti prekvapený skôr v prípade, že by takáto kombinácia synergická nebola, a to vzhľadom na skutočnosti

uvedené v dokumentoch D1 a D7, ktoré pripisujú synergický účinok kombinovaného podávania tienopyridínov a aspirínu inhibičným vlastnostiam tienopyridínov na receptor ADP a vzhľadom na vysvetlenie inhibičného pôsobenia prasugrelu na receptor ADP napr. v dokumente D5. Navrhovateľ zdôraznil, že napadnutý patent neobsahuje žiaden dôkaz synergického účinku u ľudí, pričom aj pre potkany je demonštrovaný iba vo veľmi úzkom rozmedzí dávok a nie v celom nárokovanom rozsahu.

Vzhľadom na uvedené navrhovateľ žiadal o zrušenie patentu č. 287972 v celom rozsahu, a aby v prípade iného rozhodnutia bolo nariadené ústne pojednávanie za účasti strán.

Listom úradu z 19.12.2016 bol predmetný návrh odoslaný majiteľom na vyjadrenie.

Vyjadrenie majiteľov k predmetnému návrhu bolo na úrad doručené 27.2.2017.

V úvode svojho vyjadrenia majiteľa uviedli, že zo všetkých namietaných dokumentov môžu byť za doterajší stav techniky vzhľadom na dátum priority napadnutého patentu (25.12.2000) považované len dokumenty D1, D3, D5, D7, D8, D9 a D14 a dodali, že napriek tomu, že dokumenty D2, D4, D15 a D16 boli publikované v roku 2000, navrhovateľ nepreukázal zverejnenie pred dátumom priority, pretože nikde v dokumentoch nie je možné nájsť informáciu o ich údajnom zverejnení, ako to uviedol navrhovateľ. Rovnako ani údajné zverejnenie dokumentu D17 dňa 15.1.2000 nie je možné nájsť v predmetnom dokumente. Namietané dokumenty D10 až D13 boli zverejnené až po dátume priority napadnutého patentu.

Majitelia sa ďalej venovali posúdeniu vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu, pričom poukázali na použitie prístupu „problém – riešenie“ a najmä na posledný krok postupu, kedy sa zrejmá riešenie vyhodnocuje v súlade s prístupom „could/would“, teda či by bol odborník doterajším stavom techniky motivovaný na úpravu riešenia podľa najbližšieho stavu techniky takým spôsobom, že by dospel k uskutočneniu spadajúcemu do rozsahu nárokov posudzovaného patentu, pričom nestačí, aby mal odborník možnosť dospieť k posudzovanému nárokovanému riešeniu prispôbením alebo úpravou najbližšieho doterajšieho stavu techniky, ale musí tu existovať motív, aby túto možnosť využil, t. j. doterajší stav techniky v ňom musí vyvolávať nádej, že keď tak urobí, vyrieši tým daný objektívny technický problém, alebo prinajmenšom dosiahne nejaké zlepšenia alebo výhody.

Majitelia, vychádzajúc z podstaty riešenia definovanej v napadnutom patente (kombinácia prasugrelu s aspirínom na prevenciu alebo liečenie ochorení spôsobených krvnou zátokou, trombom alebo embolom), označili na rozdiel od navrhovateľa, namietaný dokument D5 za najbližší stav techniky, kde je uvedené, že *„výskum a vývoj je zameraný na vývoj zlepšenej farmaceutickej kompozície, vrátane kompozície zahrnujúcej prasugrel, na prevenciu alebo liečenie ochorení spôsobených krvnými zrazeniami v cievach, najmä trombom alebo embolom, pričom táto kompozícia by nemala nevýhody až dosiaľ známych kompozícií a najmä by vykazovala vyššiu inhibičnú aktivitu voči agregácii krvných doštičiek a trombogézií“* (majitelia odkázali na porovnanie s objektívnym problémom riešeným napadnutým patentom), a preto by sa malo vychádzať z najpokročilejšej terapie dostupnej pred prioritou napadnutého patentu založenej na prasugreli, najúčinnejšom antiagregačnom činidle s rýchlym nástupom účinku a so zriedkavými vedľajšími účinkami (dokument D5, str. 3), ktorý je výhodnou alternatívou aspirínu, klopidogrelu alebo aj tiklopidínu a nie na terapii tiklopidínom s nepriaznivými vedľajšími účinkami (dokument D5, str. 3) alebo klopidogrelom, ktorého celková klinická účinnosť je v porovnaní s aspirínom len marginálna (dokument D5, str. 3), ktoré boli navrhnuté ako náhrada za aspirín.

Majitelia ďalej uviedli, že kombinácia definovaná v napadnutom patente je výsledkom výskumu prasugrelu, zlúčeniny vyvinutej krátko pred prioritou napadnutého patentu, čo vyplýva aj z opisu, kde je ako relevantný stav techniky uvedený samotný prasugrel a samotný aspirín na použitie v monoterapii, pričom nikde v opise nie je odkaz na klopidogrel. Majitelia zdôraznili, že v príkladoch uskutočnenia v napadnutom patente sú predmetné kombinácie porovnávané s prasugrelom alebo aspirínom samotným (pozri str. 5, tabuľka 1, kde sú zhrnuté výsledky porovnávacích testov vyjadrené ukazovateľmi „hmotnosť trombu“ a „rýchlosť trombu“) a nie je tu uvedené žiadne porovnanie s kombináciou klopidogrel/aspirín, a preto je najbližším stavom techniky dokument D5 zaoberajúci sa prasugrelom a nie dokument D7 zaoberajúci sa klopidogrelom.

Riešenie definované v napadnutom patente, ako uviedli majitelia, sa potom od dokumentu D5 odlišuje použitím prasugrelu v kombinácii s aspirínom, pričom, technický efekt vyplývajúci z rozdielu predstavuje objektívny technický problém. Majitelia dodali, že efekt dosiahnutý predmetnou kombináciou je uvedený na str. 3, riadky 40 až 50, a je ním oveľa vyššia účinnosť použitia kombinácie v porovnaní so samostatným

použitím jej zložiek, čoho dôkazom je test opísaný v príklade 1 so zhrnutím výsledkom v tabuľke 1 na str. 5, z ktorých vyplýva, že pri použití kombinácie 0,3 alebo 0,6 mg/kg prasugrelu (zlúčenina A) a 10 mg/kg aspirínu (posledné dva riadky v tabuľke) sa dosiahne nižšia hmotnosť trombu a vyššia inhibičná rýchlosť v porovnaní s ktoroukoľvek z uvedených zlúčenín použitých samostatne. V súlade s uvedeným majiteľia definovali objektívny technický problém nasledovne: „*Vyvinúť zlepšenú farmaceutickú kompozíciu, vrátane kompozície obsahujúcej prasugrel, na prevenciu alebo liečenie ochorení spôsobených krvnými zrazeninami v cievach, najmä trombom alebo embolom, a ktorá by nemala nevýhody až dosiaľ známych kompozícií, a ktorá by najmä vykazovala vyššiu inhibičnú aktivitu voči agregácii krvných doštičiek a trombogézií*“.

Majitelia ďalej odôvodňovali, že riešenie definované v napadnutom patente nie je odborníkovi v danej oblasti zrejmé, pretože by nepripravil kombináciu prasugrelu s aspirínom, ak by bral do úvahy dokument D5 v kombinácii s dokumentom D7 alebo akýmkoľvek dokumentom, pričom k predmetnému riešeniu by dospel len na základe spätného pohľadu.

Majitelia zdôraznili, že pripravenie zlepšenej farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie ochorení spôsobených krvnými zrazeninami v krvi nemuselo byť založené na kombinovaní prasugrelu s inou antiagregačnou zlúčeninou, ale mohlo zahŕňať doplnenie radu tienopyridínov ďalšou zlúčeninou, resp. mohli byť použité účinné látky z inej skupiny účinných látok, ktoré sú zverejnené napr. v dokumente D8.

Ďalej majitelia odôvodňovali, prečo dokument D7 opisujúci tiklopidín alebo klopidogrel alebo ich kombinácie s aspirínom, resp. ktorýkoľvek iný dokument nemohol motivovať odborníka k tomu, aby prispôbil riešenia z dokumentu D5 spôsobom, že by dospel k riešeniu spadajúcemu pod rozsah patentových nárokov napadnutého patentu.

Podľa dokumentu D5, ako uviedli majitelia, nebola kolagénom indukovaná agregácia doštičiek skoro vôbec inhibovaná prasugrelom (str. 40), avšak podľa dokumentu D7 sa test s kolagénom indukovanou agregáciou právom používa na preukázanie antiagregačných vlastností kombinácie klopidogrel/aspirín, kde je opísaný antiagregačný test, v ktorom sa porovnáva účinok kombinácie klopidogrel/aspirín s účinkom samotného aspirínu, samotného tiklopidínu, samotného klopidogrelu a kombinácie tiklopidín/aspirín na kolagénom indukovanú agregáciu krvných doštičiek, a ktorý preukázal, že najlepší efekt bol dosiahnutý kombináciou klopidogrel/aspirín (stĺpec 4, riadok 53 až stĺpec 5, riadok 60). Vzhľadom na to, ako uviedli majitelia, že samotný prasugrel nebol účinný v teste inhibície kolagénom indukovanej agregácie krvných doštičiek, dokument D7 nemohol motivovať odborníka na jeho kombináciu s aspirínom, pretože by neočakával žiaden prínos, naopak bol by odradený aplikovať prístup, ktorý bol v dokumente D7 úspešný v prípade klopidogrelu na prasugrel. Majitelia zdôraznili, že iný model agregácie ako bol použitý v dokumente D7 neprichádzal do úvahy, pretože podľa informácie v stĺpci 2, riadky 50 až 54, účinok v D7 je charakterizovaný „*vo vzťahu k agregácii králičích krvných doštičiek kolagénom, čo je jediné agregáčné činidlo, ktoré môže byť použité vzhľadom na jeho závislosť súčasne na ADP a na metabolizme kyseliny arachidónovej*“.

Majitelia dodali, že klopidogrel bol špecifikovaný ako liek prvej voľby najmä pre parenterálne aplikácie, ako je antitrombotická terapia po zavedení kovových endovaskulárnych protéz, ako sú stenty a bolo nutné hľadať riešenie na zvýšenie jeho antiagregačnej aktivity (jeho účinnosť bola vzhľadom na aspirín len marginálna, dokument D5), čo však nebolo nutné pri prasugreli vzhľadom na jeho mimoriadnu aktivitu (100 krát vyššia ako pri tiklopidíne), a preto by odborník nebol motivovaný zlepšovať monoterapiu prasugrelom, hoci by mohol skúšať kombinovať prasugrel s aspirínom, ale nebol by k tomu vedený, pretože uskutočnenie potrebných časovo náročných a drahých porovnávacích experimentov nesľubovalo žiadne zlepšenie alebo výhody. Majitelia podotkli, že farmakologickú účinnosť zlúčeniny nie je možné predvídať na základe toho, že podobná zlúčenina vykazuje požadovanú aktivitu a predvídanie analógie farmakologických účinkov pri kombinácii zlúčenín je oveľa zložitejšia úloha, kedy kombinácia zlúčenín, ktoré majú samy o sebe známu aktivitu pri samostatnom použití, môže mať široký rozsah účinkov, od nulového, cez aditívny až po synergický účinok, pričom synergia zistená pri kombinácii prasugrel/aspirín by mala byť považovaná za výnimočný jav.

Predvídanie synergického účinku kombinácie na základe synergického účinku inej zlúčeniny použitej v podobnej kombinácii, ako uviedli majitelia, môže byť uskutočnené na základe porovnania ich metabolických dráh. V súvislosti s uvedeným majiteľia odkázali na dokument D5, kde je vysvetlené, že metabolizmus prasugrelu prebieha odlišnými dráhami než metabolizmus klopidogrelu, aktívne metabolity prasugrelu vznikajú najprv hydrolýzou prasugrelu, zatiaľ čo hydrolýza klopidogrelu by viedla k neúčinným látkam, pričom štruktúra prasugrelu sa podstatne líši od štruktúry klopidogrelu, čo sa týka substituentov,

ktoré môžu mať neočakávaný vplyv na jeho vlastnosti (str. 26, pravý stĺpec, riadok 10 až str. 27, pravý stĺpec, riadok 10). Vzhľadom na uvedené rozdiely je podľa majiteľov takmer nemožné predvídať synergický účinok kombinácie prasugrel/aspirín, ktorý je podstatným znakom kombinácie podľa napadnutého patentu.

K argumentu navrhovateľa, že synergický účinok je v napadnutom patente doložený len v úzkom rozmedzí dávky a len na potkanoch majiteľa uviedli, že požiadavky na testy na preukázanie biologickej aktivity zlúčenín v patentových prihláškach nie sú v súlade s prísnyimi pravidlami požadovanými pri klinických skúškach, pričom takáto námietka by bola relevantná len v prípade, ak by navrhovateľ predložil nejaký dôkaz, že synergický účinok opísaný v napadnutom patente neexistuje, a preto označili tvrdenie navrhovateľa že „*možnosť dosiahnutia synergického účinku u ľudí v celom rozsahu bežne používaných dávok týchto dvoch účinných látok zrejším spôsobom vyplýva z dokumentov známeho stavu techniky*“, za nepravdivé.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti majiteľa skonštatovali, že všetky patentové nároky napadnutého patentu spĺňajú podmienky patentovateľnosti, a preto navrhli, aby úrad zamietol návrh na zrušenie napadnutého patentu.

Listom úradu z 18.4.2017 bolo predmetné vyjadrenie majiteľov napadnutého patentu zaslané navrhovateľovi.

Navrhovateľ predložil stanovisko k vyjadreniu majiteľov, ktoré bolo doručené úradu 15.8.2017.

Spolu so samotným stanoviskom navrhovateľ predložil tri výpisy z internetových stránok na preukázanie dátumu zverejnenia namietaných dokumentov D2, D4 a D5 označené ako „*Informácie k D2*“, „*Informácie k D4*“ a „*Informácie k D5*“, ku ktorým uviedol, že dátum zverejnenia namietaného dokumentu D2 je uvedený na str. 592 v hornej časti dokumentu D2 („*Circulation February 15, 2000*“), z dokumentu „*Informácie k D4*“ je zrejme, že namietaný dokument D4 bol publikovaný 1.1.2000 a zanesený do British Journal of Pharmacology 12.4.2000. K namietaným dokumentom D15 až D17 navrhovateľ uviedol, že tieto sú kapitolami z knihy Ferguson, J.J. et al: „*Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*“, ktorej dátum zverejnenia je podľa vydavateľa 11.11.1999.

K namietanému dokumentu D6 navrhovateľ uviedol, že dôkaz o dátume jeho zverejnenia stále hľadajú, pričom poznamenal, že predmetný dokument bol namietaný v námietkovom konaní o analogickom patente EP 1 350 511 pred EPÚ, v ktorom sa majitelia k nemu vyjadrovali bez uvedenia pochybností k dátumu jeho zverejnenia.

Navrhovateľ sa ďalej zaoberal otázkou stanovenia dokumentu najbližšieho stavu techniky a citoval z pokynov pre prieskum v EPÚ („*Guidelines for Examination in the European Patent Office*“), kde je uvedené, že „*najbližší stav techniky je taký, kde je v jedinom odkaze opísaná kombinácia znakov, ktorá tvorí najslubnejší východiskový bod pre vývoj vedúci k vynálezu. Pri voľbe najbližšieho stavu techniky je prvou úvahou, či má byť zameraný na podobný účel alebo účinok ako vynález alebo aspoň patriť do rovnakej alebo blízko príbuznej oblasti techniky ako nárokovaný vynález. V praxi je najbližší stav techniky všeobecne ten, ktorý zodpovedá podobnému použitiu a vyžaduje minimum štruktúrnych a funkčných modifikácií aby sa dospelo k nárokovanému vynálezu (pozri T 606/89)*“. Navrhovateľ podotkol, že uvedeným východiskovým bodom je najslubnejší východiskový bod a nie východiskový bod v konkrétnom výskume uskutočňovanom pôvodcom vynálezu.

Navrhovateľ ďalej odôvodňoval, že oblasť techniky dokumentu D5, ktorý majitelia označili za najbližší stav techniky, sa značne odlišuje od oblasti techniky dokumentov D1 a D7, pretože dokument D5 opisuje nové antiagregačné činidlo prasugrel a porovnáva ho s inými podobnými zlúčeninami a nepredstavuje najslubnejší východiskový bod, pretože neobsahuje kombináciu tienopyridínovej zlúčeniny a aspirínu, na rozdiel od dokumentov D1 a D7, ktoré sa týkajú kombinovanej terapie za použitia dvoch antiagregačných zlúčenín s rôznymi dráhami blokovania, a to tienopyridínového blokátora dráhy ADP (klopidogrel alebo tiklopidín) a blokátora arachidónovej dráhy (aspirín), pričom dokumenty D1 a D7 sú zamerané na podobný účel ako napadnutý patent, teda na prevenciu alebo liečbu ochorení vyvolaných krvnými zrazeninami, vzhľadom na to, že účel definovaný v dokumente D7, teda liečba alebo prevencia ochorení, ktorých patologický stav je vyvolaný agregáciou krvných doštičiek a účel definovaný v dokumente D1, teda použitie kompozície majúcej inhibičný účinok na agregáciu krvných doštičiek na liečbu alebo preventívne ošetrenie, sú významovo zhodné.

V závere navrhovateľ zhrnul, že nahradením tiklopidínu v dokumente D1 alebo klopidogrelu v dokumente D7 prasugrelom bol vyriešený objektívny technický problém (čo najkratší nástup antiagregačného účinku s použitím bezpečného blokátora ADP majúceho vyššiu antiagregačnú účinnosť), pričom odborník, ktorý si je vedomý toho, že doba nástupu účinku je významným aspektom v niektorých prípadoch liečby, by to nie len mohol urobiť, ale by nahradil menej aktívny klopidogrel alebo tiklopidín s dlhšou dobou nástupu účinku, a to novou, bezpečnou a výhodnejšou zlúčeninou opísanou v dokumente D5 aj vzhľadom na to, že v dokumentoch D1 a D7 je vysvetlený synergický efekt kombinácie antiagregačného činidla typu tienopyridínového blokátora ADP a aspirínu ako blokátora dráhy kyseliny arachidónovej, a preto by predpokladal, že použitie prasugrelu v kombinácii s aspirínom povedie rovnako k synergickému efektu.

Listom úradu zo 31.8.2017 bolo predmetné stanovisko navrhovateľa k vyjadreniu majiteľov napadnutého patentu zaslané majiteľom.

Vyjadrenie majiteľov k stanovisku navrhovateľa bolo na úrad doručené 20.11.2017.

Spolu so samotným vyjadrením majiteľa na podporu svojich tvrdení predložili nasledujúce dôkazné materiály:

**P1:** Hodnotiaca správa lieku „PLAVIX“, EMA (Európska agentúra pre lieky), 2.10.2000;

**P2:** Takai, S. et al: „Hydrolytic Profile for Ester- or Amide-linkage by Carboxylesterases pI 5.3 and 4.5 from Human Liver“, Biol. Pharm. Bull., 20(8), August/1997, p. 869-873;

**P3:** Niitsu, Y. et al: „Pharmacology of CS-747 (Prasugrel, LY640315), a Novel, Potent Antiplatelet Agent with in Vivo P2Y<sub>12</sub> Receptor Antagonist Activity“, Seminars in Thrombosis and Hemostasis, Vol. 31, No. 2, 2005, p. 184-194;

**P4:** Storey, R.F. et al: „The central role of P<sub>2T</sub> receptor in amplification of human platelet activation, aggregation, secretion and procoagulant activity“, British Journal of Haemology, Vol. 110, No. 4, 9/2000, p. 925-934;

**P5:** Lenz, T.L. et al: „Aggrenox: A Fixed-Dose Combination of Aspirin and Dipyridamole“, The Annals of Pharmacotherapy, Vol. 34, November 2000, p. 1283-1290.

V úvode vyjadrenia majiteľa znovu zopakovali, že namietaný dokument D5 predstavuje najbližší stav techniky a logickejší odrazový mostík pre vývoj riešenia definovaného v napadnutom patente, ktoré je inventívne, avšak vzhľadom na to, že navrhovateľ označil dokumenty D1 a D7 za najbližší stav techniky, majiteľa ďalej uviedli vysvetlenie, prečo je predmetné riešenie inventívne aj v prípade, ak by odborník vychádzal z dokumentov D1 a D7.

Majiteľa vyjadrili súhlas s argumentom navrhovateľa, že je potrebné zistiť, či zmena klopidogrelu alebo tiklopidínu prasugrelom bola zrejma, teda či boli v stave techniky dostupné informácie navádzajúce k takejto zámene, a či by bolo možné očakávať, že výsledná kombinácia bude použiteľná pri liečení ochorení spôsobených agregáciou krvných doštičiek a bude mať rýchly nástup účinku, nízku toxicitu a bude pôsobiť synergicky proti krvným zrazeninám.

Majiteľa ďalej uviedli, že synergický účinok tiklopidínu a aspirínu, ktorý navrhovateľ odôvodňoval pomocou dokumentov D1 a D3, nebol potvrdený napríklad v dokumente D7, kde je v stĺpci 5 uvedené, že účinok tiklopidínu a aspirínu bol len aditívny, čo vyplýva aj z tabuliek 1 a 2 tohto dokumentu v prípade, že sa použije rovnaká metóda pre hodnotenie synergie, ako použil navrhovateľ.

Čo sa týka synergických účinkov kombinácie klopidogrel/aspirín spomenutých v dokumentoch D3 a D7, majiteľa poukázali na str. 1051 dokumentu D3, kde je uvedené, že musí byť preukázané, či klopidogrel, pravdepodobný nástupca tiklopidínu, poskytuje ekvivalentné inhibičné účinky na krvné doštičky, pričom, ako dodali majiteľa, nie je tu poskytnutý žiaden dôkaz o prospešných, alebo synergických účinkoch uvedenej kombinácie.

V súvislosti so synergiou kombinácie klopidogrel/aspirín deklarovanou v dokumente D7 majiteľa dodali, že odborník by vzhľadom na konštatovanie o aditívnom účinku kombinácie tiklopidín/aspirín v rovnakom dokumente bol opatrný a nevedel by, či iné štúdie potvrdili synergiu kombinácie klopidogrel/aspirín.

K výsledkom uvedeným v tabuľke II dokumentu D1, z ktorých vyplýva synergia kombinácie tiklopidín/aspirín majiteľa uviedli, že odborník by ich nepovažoval za dôveryhodné vzhľadom na použitý model experimentu, kedy aspirín podávaný vo vysokej dávke nevykazoval prakticky žiadnu inhibíciu, čo je v rozpore so znalosťami o účinku aspirínu v terapii, ako aj vzhľadom na to, že inhibícia samotným

tiklopidínom dosiahla maximum po 2 hodinách (51,5 %) a potom výrazne klesla (po 4 hodinách 27,3 %), čo je v rozpore so známou skutočnosťou o nevratnom účinku tiklopidínu.

K výsledkom z dokumentu D3 majitelia dodali, že pacienti vstupujúci do testovania boli predbežne liečení aspirínom (100 mg/deň), teda s čiastočnou inhibíciou agregácie krvných doštičiek, pričom neexistovala žiadna základná úroveň, resp. kontrolná skupina, voči ktorej by bolo možné posúdiť mieru inhibície, a preto by odborník nepovažoval testy z dokumentu D3 za vhodné pre určenie existencie synergického účinku.

Majitelia zhrnuli, že odborník by neočakával synergický účinok kombinácie prasugrel/aspirín vzhľadom na uvedené rozporuplné závery o synergii známych tienopyridínov s aspirínom, ako aj vzhľadom na to, že klopidogrel aj prasugrel sú biologicky aktívne až po metabolizovaní na ich aktívne metabolity, pričom prasugrel vytvára svoj aktívny metabolit v metabolickej dráhe, ktorá sa líši od metabolickej dráhy klopidogrelu, ako je to uvedené v dokumente D5 („metabolická dráha prasugrelu vedúca k jeho aktívnemu metabolitu začína deacetylačnou alebo hydrolytickou reakciou za vzniku 2-oxozlúčenín - str. 26 a 27). Majitelia zdôraznili, že aspirín je deaktivovaný hydrolýzou na kyselinu salicylovú pôsobením enzýmu ľudskej karboxylesterázy 2 (pozri dokument P2), a odborník by teda vedel, že esterázová aktivita, ktorá je potenciálne súčasťou aktivácie prasugrelu je škodlivá pre antiagregačnú aktivitu aspirínu, pričom z dokumentu P1 je známe, že klopidogrel je značne metabolizovaný v pečeni a hlavný metabolit, ktorý je neaktívny, je derivát kyseliny karboxylovej (časť 5.2, odsek 2, prvá veta), a preto by odborník skôr ako synergický účinok očakával, že kombinácia prasugrelu a aspirínu v skutočnosti povedie k zníženiu aktivity z dôvodu možnej (neznámej) interakcie metabolických dráh.

Vzhľadom na vyššie uvedené skutočnosti označili majitelia záver navrhovateľa o zrejmosti očakávania, že akýkoľvek tienopyridín schopný inhibovať agregáciu trombocytov závislú na ADP bude v kombinácii s aspirínom vykazovať synergický účinok, za falošný.

Majitelia dodali, že ani tvrdenia navrhovateľa o bezpečnosti a účinnosti kombinácií tiklopidín/aspirín a klopidogrel/aspirín vychádzajúce z namietaného dokumentu D2 nie sú jednoznačné, pretože na str. 592 tohto dokumentu sú vyjadrené obavy s ohľadom na zistenie výskytu vyššej incidencie trombotickej oklúzie v prípade stentov u pacientov zaradených do skupiny liečených klopidogrelom.

Navrhovateľ, ako uviedli ďalej majitelia, odkazoval na dokumenty D4 až D6 a D9 na preukázanie inhibičnej aktivity prasugrelu voči ADP, jeho nástupu účinku a toxikologické vlastnosti. K dokumentu D9 majitelia poznamenali, že tento bol zverejnený sedem rokov pred dátumom priority napadnutého patentu, pričom v tomto časovom období žiadna publikácia neuvádzala možnosť kombinovanej liečby prasugrelu s aspirínom, na základe čoho majitelia dospeli k záveru, že podľa všeobecnej zdieľanej praxe je tak veľký časový odstup prídavným ukazovateľom nezrejmosti riešenia chráneného napadnutým patentom.

Majitelia vyjadrili súhlas s konštatovaním navrhovateľa, že dokumenty D4, D5 a D6 predstavujú dôležité profilové články o prasugreli, avšak interpretácia týchto dokumentov najmä vo vzťahu k údajnej zrejmosti kombinovať prasugrel s aspirínom, a to zámenou klopidogrelu alebo tiklopidínu v kombináciách opísaných v dokumentoch D1 alebo D7, je podľa majiteľov odlišná, čo ďalej odôvodňovali a venovali sa aj argumentom navrhovateľa súvisiacich s toxikológiou (dokument D8) a s kombinovaním klopidogrelu alebo tiklopidínu s aspirínom (dokumenty D15 a D17).

K tvrdeniu navrhovateľa o rovnakom mechanizme účinku klopidogrelu, tiklopidínu a prasugrelu majitelia uviedli, že v čase priority napadnutého patentu to nebolo preukázané napriek tomu, že všetky tri zlúčeniny sú antagonistami ADP receptorov a odkázal na str. 8 dokumentu D5, kde je uvedené, že prasugrel inhibuje väzbu ADP na receptor P2T<sub>AC</sub>, pričom sa predpokladalo, že väzba na dva ďalšie receptory P2Y<sub>1</sub> a P2X<sub>1</sub> nebola ovplyvnená, pričom v profile prasugrelu v porovnaní s ostatnými dvoma tienopyridínmi existujú rozdiely (str. 4, druhý stĺpec dokumentu D5), čo naznačuje určitý rozdiel v spôsobe pôsobenia.

K tvrdeniu navrhovateľa o desaťkrát vyššej účinnosti prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom vychádzajúce z dokumentov D4 alebo D5 majitelia uviedli, že nie je možné porovnávať potenciú (silu) s účinnosťou, pretože potencia v zmysle veľkosti odozvy poskytnutej dávkou liečiva nie je dôležitou vlastnosťou (nie je opodstatnené tvrdiť, že silnejšie liečivo je klinicky lepšie) aj vzhľadom na zložitosť metabolizmu liečiva na aktívne metabolity vyvolávajúce farmakologickú odpoveď, čo bolo v čase priority pre uvedené účinné látky ťažko interpretovateľné a nebolo známe, či potencia odráža rôzne potencie metabolitov, možnú existenciu viac ako jedného aktívneho metabolitu alebo rozdiel v účinnosti metabolizmu, ktorým vzniká vlastná účinná látka (str. 27 dokumentu D5). Majitelia dodali, že pre úspešnú liečbu bolo nutné nájsť liečivá s dostatočnou inhibíciou agregácie trombocytov, ktoré by súčasne nezvyšovali riziko krvácania, avšak použitie kombinácií

klopidogrel/aspirín a tiklopidín/aspirín bolo spojené s krvnými epizódami, a preto bolo zistenie, že kombinácia prasugrel/aspirín má podobný profil bezpečnosti ako kombinácia klopidogrel/aspirín, nečakané a nebolo možné považovať ho za zrejme.

K tvrdeniu navrhovateľa o skoršom nástupe účinku prasugrelu v porovnaní s tiklopidínom alebo klopidogrelom majitelia uviedli, že toto je v rozpore so štúdiou opísanou v dokumente P3, kedy bola kombinácia prasugrel/aspirín podávaná zvieracím modelom, a kde údaje z antiagregačných štúdií *ex vivo* na potkanoch (obrázky 4 a 6) preukazujú, že kombinovaný účinok prasugrelu a aspirínu výrazne prekonal prostý aditívny účinok (účinok dvoch činidiel podaných v kombinácii zodpovedá súčtu účinkov každého činidla podaného samostatne), pričom tento záver je v súlade s výsledkami *in vivo* antitrombotickej účinnosti uvedenými na obrázku 5 dokumentu P3, ako aj v tabuľke 1 napadnutého patentu. Majitelia ďalej skonštatovali, že v štúdiu podľa dokumentu P3 bola na preukázanie skoršieho nástupu antiagregačného účinku kombinácie prasugrel/aspirín v porovnaní so súčasným podaním klopidogrelu a aspirínu meraná agregácia doštičiek *ex vivo* 30 minút po podaní účinných látok (str. 188, výsledky na obr. 6), pričom autori pozorovali, že „*ani samotný CS-747 (3 mg/kg, p.o.), ani samotný aspirín (10 mg/kg, p.o.) nevykazoval žiadne inhibičné účinky 30 minút po podaní. Samotný CS-747 (6 mg/kg, p.o.) vykazoval mierne protidoštičkové účinky. V kontraste s tým, CS-747 (3 a 6 mg/kg p.o.) v kombinácii s aspirínom (10 mg/kg p.o.) vykazoval výraznú inhibíciu agregácie krvných doštičiek vyvolaných kolagénom, čo ukazuje zjavné aditívne alebo synergické kombinované účinky CS-747 s aspirínom*“ (odsek spájajúci str. 188 a 189). Na základe uvedeného majitelia dospeli k záveru, že skorý nástup účinku kombinácie prasugrel/aspirín nemožno pripísať rýchlemu nástupu účinku samotného prasugrelu, a teda táto vlastnosť je neočakávaným prínosom dosiahnutým iba použitím kombinácie prasugrel/ aspirín. Majitelia podotkli, že ide o inherentný prínos riešenia chráneného napadnutým patentom a ak to platilo v roku 2005, kedy bol publikovaný dokument P3, musela to byť pravda aj pred prioritou napadnutého patentu.

K otázke synergie známych kombinácii majitelia len zopakovali, že stav techniky poskytuje len kontroverzné informácie.

Majitelia ďalej zdôraznili, že odborník v oblasti by nenahradil klopidogrel alebo tiklopidín v kombináciách podľa dokumentov D1 alebo D7 prasugrelom vzhľadom na dokument D5, kde je na str. 40 uvedené, že je ťažko možné hovoriť o inhibícii agregácie krvných doštičiek vyvolaných kolagénom pri akejkoľvek dávke prasugrelu (prečo by mala potom byť účinná kombinácia s aspirínom?), čo je dôležitý faktor napr. pri akútnom koronárnom syndróme alebo po invazívnom chirurgickom zákroku a najmä nie v spojení s dokumentmi D1 a D7, kde bol použitý tento test na hodnotenie antiagregačných vlastností kombinácií klopidogrel/aspirín a tiklopidín/aspirín, odborník by tak urobil len v prípade prekonania predsudku odborníkov vyplývajúce z doterajšieho stavu techniky, čo je však ukazovateľom pre splnenie podmienky vynálezcovskej činnosti.

Majitelia upozornili na dokument P4, kde bola opísaná zlúčenina s označením „AR-C69931MX“, neskôr pomenovaná „kangrelor“, ktorá, ako uviedli, by bola vhodnejšou náhradou klopidogrelu alebo tiklopidínu v kombinácii s aspirínom, pretože bola opísaná ako silný inhibítor agregácie trombocytov bez rizika predĺženej doby krvácania, pričom jej pôsobenie je reverzibilné, čo prispieva k bezpečnosti jej podávania a navyše nie je prekursorom, ale priamo pôsobiacim liečivom a inhibuje aj agregáciu krvných doštičiek vyvolaných kolagénom. Ďalšími vhodnými liečivami, ako uviedli majitelia, boli v čase priority napadnutého patentu napr. aj abciximab, eptifibatid, tirobifan, roxibifan alebo aggrenox, ktorého kombinácia s aspirínom bola v novembri 2000 považovaná spoločnosťou American College of Chest Physicians za účinnejšiu v porovnaní s kombináciou klopidogrel/aspirín (dokument P5), teda odborník v oblasti mal k dispozícii množstvo prijateľných alternatív a neuvažoval by len o zlúčenine zo skupiny tienopyridínov.

Majitelia napokon uviedli, že výmena klopidogrelu alebo tiklopidínu prasugrelom by bola považovaná za riskantnú vzhľadom na experimenty opísané v dokumente D4, kde dávka prasugrelu ďaleko prevyšovala dávku prijateľnú pre človeka, dávka 3 mg/kg podávaná potkanom je ekvivalentná dávke 250 mg liečiva pre dospelého muža, pričom v experimentoch podľa dokumentu D5 bola dospelým mužom podávaná dávka 30 alebo 75 mg prasugrelu, čo viedlo k pomerne rýchlej a hlbkej inhibícii agregácie trombocytov indukovaných ADP, avšak bola relatívne neúčinná proti agregácii trombocytov indukovaných kolagénom, a preto by si odborník nevzal na seba riziko podávať 10 násobne potentnejší prasugrel v dávke na úrovni blížiacej sa k akceptovateľnej dávke klopidogrelu, ako aj vzhľadom na riziko krvácania.

Ku závislým patentovým nárokom majiteľa skonštatovali, že všetky, bez ohľadu na kategóriu, sú založené na hlavnom znaku, ktorým je kombinácia prasugrelu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli s aspirínom na liečenie ochorení spôsobených trombom alebo embolom.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti majiteľa napadnutého patentu požiadali úrad, aby zamietol návrh na zrušenie napadnutého patentu v celom rozsahu, a aby bol napadnutý patent zachovaný so znením patentových nárokov tak ako bol udelený.

### **Rozhodnutie úradu sa opiera o nasledovné skutočnosti a dôvody:**

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 § 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 287 346 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 § 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 vynálezcovskej činnosti neprihliada na obsah prihlášok, európskych patentových prihlášok a prihlášok úžitkových vzorov, ktoré ku dňu, od ktorého patrí prihlasovateľovi právo prednosti, neboli zverejnené.

Podľa § 46 ods. 3 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“) ak sa patent zruší, platí, že k jeho udeleniu v rozsahu dotknutom zrušením nedošlo.

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

Napadnutý patent SK 287972 s právom prednosti od 25.12.2000 bol udelený na 19 patentových nárokov v nasledujúcom znení:

1. Farmaceutický prostriedok na prevenciu alebo liečenie chorôb spôsobených trombom alebo embolom, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky.
2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, **vyznačujúci sa tým**, že farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.



3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.
4. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1 alebo 2, **vyznačujúci sa tým**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.
5. Kit na prevenciu alebo liečbu chorôb spôsobených trombom alebo embolom, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridín alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín na simultánne alebo postupné podávanie.
6. Kit podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že je na simultánne podávanie.
7. Kit podľa nároku 5, **vyznačujúci sa tým**, že je na postupné podávanie.
8. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 7, **vyznačujúci sa tým**, že farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.
9. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **vyznačujúci sa tým**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.
10. Kit podľa ktoréhokoľvek z nárokov 5 až 8, **vyznačujúci sa tým**, že je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.
11. Použitie 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom.
12. Použitie 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie aspirínu.
13. Použitie aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridínu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli.
14. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 13, pričom farmaceuticky prijateľná soľ je hydrochlorid alebo maleát.
15. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom.
16. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov.
17. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 11 až 14, pričom liek je použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.
18. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 17, pričom podávanie je simultánne.
19. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 12 až 17, pričom podávanie je postupné.

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

**D1:** US 4 080 447, A, zverejnený 21.3.1978;

**D2:** Müller, Ch. et al: „A Randomized Comparison of Clopidogrel and Aspirin Versus Ticlopidine and Aspirin After the Placement of Coronary-Artery Stents“, *Circulation, Journal of the American Heart Association*, Vol. 101, Issue 6, 15.2.2000, p. 590-593;

**D3:** Rupprecht, H.J. et al: „Comparison of Antiplatelet Effects of Aspirin, Ticlopidine, or Their Combination After Stent Implantation“, *Circulation, Journal of the American Heart Association*, Vol. 97, Issue 11, 24.3.1998, p.1046-1052;

**D4:** Sugidachi, A. et al: „The *in vivo* pharmacological profile of CS-747, a novel antiplatelet agent with platelet ADP receptor antagonist properties“, *British Journal of Pharmacology*, Vol. 129(7), 4/2000, p. 1439-1446;

**D5:** Asaj, F. et al: „CS-747, a New Platelet ADP Receptor Antagonist“, *Annu. Rep. Sankyo Res. Lab.* 51, 1999, p. 1-44;

**D6:** *Thromb. Haemost.*, 1999, 82, Abstr. 2627, p. 829;

**D7:** US 5 989 578, A, zverejnený 23.11.1999;

**D8:** Bloom, J.C.: „*Comprehensive Technology*“, Vol. 4, 1997, p. 247-261;

**D9:** EP 0 542 411, A2, zverejnené 19.5.1993;

**D10:** Wallentin, L. et al: „Prasugrel achieves greater and faster P2Y<sub>12</sub> receptor-mediated platelet inhibition than clopidogrel due to more efficient generation of its active metabolite in aspirin-treated patients with coronary artery disease“, *European Heart Journal*, Vol. 29, 2008, p. 21-30;

**D11:** Schrör, K. et al: „Prasugel, ein neues Thienopyridin“, *Hämostaseologie*, Vol. 27, 2007, p. 351-355;

**D12:** Sugidachi, A. et al: „The greater *in vivo* antiplatelet effects of prasugrel as compared to clopidogrel reflect more efficient generation of its active metabolite with similar antiplatelet activity to that of clopidogrel's active metabolite“, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 5, 2007, p. 1545-1551;

**D13:** Serebruany, V.: „Lack of outcome benefit and clopidogrel „resistance. The TRITON trial challenge“, *Thrombosis and Haemostasis*, Vol. 103, 2/2010, p. 415-418;

**D14:** Stein, B. et al: „Platelet Inhibitor Agents in Cardiovascular Disease: An Update“, *JACC*, Vol. 14, No. 4, 10/1989, p. 813-836;

**D15:** Becker, R.C.: „Miscellaneous antiplatelet agents: A physiologically based overview of platelet antagonist therapy“, in: Ferguson, J.J. et al: „*Antiplatelet Therapy in Clinical Practice*“, Martin Dunitz Ltd 2000, chapter 11, p. 181-201;

**D16:** Harrington, R.A. et al: „Ticlopidine and clopidogrel“, *Antiplatelet therapy in clinical practice*“, Chapter 7, 2000, p. 93-112;

**D17:** Ferguson, J.J.: „Abciximab“ (ďalej všetky „namietané dokumenty“).

Navrhovateľ neskôr doložil dokumenty označené ako „Informácie k D2“, „Informácie k D4“ a „Informácie k D15“ na odstránenie pochybností o dátume sprístupnenia namietaných dokumentov D2, D4 a D15 verejnosti.

Navrhovateľom predložené namietané dokumenty D1, D3, D5, D7 až D9 a D14 boli zverejnené k dátumu, ktorý je skorší než ten, od ktorého prislúcha právo prednosti napadnutému patentu, t. j. vyhovujú 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 vynálezcovskej 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 vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu.

Na odstránenie pochybností o dátume sprístupnenia namietaných dokumentov D2 a D4 verejnosti, na ktorých je uvedený iba rok 2000, navrhovateľ podaním zo 16.8.2017 doložil výpisy z internetovej stránky biomedicínskej databázy „Embase/Elsevier“, kde boli publikované články, ktoré sú obsahom dokumentov D2 a D4, a z ktorých je zrejmé, že namietaný dokument D2 bol sprístupnený verejnosti 15.2.2000 a namietaný dokument D4 bol sprístupnený verejnosti v apríli 2000, na základe čoho možno konštatovať, že predmetné dokumenty predstavujú známy stav techniky k dátumu prednosti napadnutého patentu. Uvedené je možno podporiť aj odkazom na publikácie predmetných článkov na on-line verzii odborných časopisov „Circulation“ (dokument D2; <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/circ.101.6.590>) a „British Journal of Pharmacology“ (dokument D4; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1571986/>).

Čo sa týka namietaného dokumentu D6, zo zoznamu namietaných dokumentov uvedených v závere návrhu na zrušenie napadnutého patentu vyplýva, že zo štyroch abstraktov uvedených na str. 829 je relevantným abstrakt č. 2627, avšak z opisu namietaného dokumentu D6 navrhovateľom na str. 27 návrhu je zrejmé, že navrhovateľ sa zaoberal informáciami uvedenými v abstrakte č. 2626, kde je uvedené porovnanie antitrombotickej účinnosti a účinnosti proti agregácii krvných doštičiek zlúčeniny „CS-747“ s klopidogrelom a tiklopidínom. Avšak vzhľadom na to, že údaje súvisiace s publikáciou predmetných abstraktov v Thromb. Haemost. sú zjavne dopísané strojom a navrhovateľ nepredložil žiaden dôkaz o skutočnom dátume zverejnenia predmetných abstraktov, naopak v stanovisku z 15.8.2017 uviedol, že dôkaz o dátume zverejnenia dokumentu D6 stále hľadajú, nie je možné namietaný dokument D6 považovať za dokument spĺňajúci podmienku skoršieho stavu techniky, ale len ako informatívny a doplňujúci materiál. K argumentu navrhovateľa, že predmetný dokument bol namietaný v námietkovom konaní o analogickom patente EP 1 350 511 pred EPÚ, v ktorom sa majitelia k nemu vyjadrovali bez uvedenia pochybností k dátumu jeho zverejnenia, je nutné uviesť, že rozhodnutia orgánov iných štátov bez ďalších relevantných dôkazov nie sú pre úrad záväzné.

Namietané dokumenty D10 až D13, ktoré boli zverejnené po dátume priority napadnutého patentu, nepredstavujú dokumenty spĺňajúce podmienku skoršieho stavu techniky a nemožno ich teda brať do úvahy ako relevantné dôkazné prostriedky proti napadnutému patentu.

Na preukázanie dátumu sprístupnenia namietaného dokumentu D15 (kapitola 11 z knihy „Antiplatelet Therapy in Clinical Practice“) verejnosti navrhovateľ podaním zo 16.8.2017 doložil výpis z internetového obchodu „Amazon“, kde je uvedené vydanie knihy 1.11.1999. K uvedenému je nutné skonštatovať, že dátum vydania knihy neznamená nevyhnutne aj skutočný dátum jej uverejnenia a sprístupnenia verejnosti, a preto dokument D15 nie je možné považovať za dokument spĺňajúci podmienku skoršieho stavu techniky, ale len ako informatívny a doplňujúci materiál.

Čo sa týka namietaných dokumentov D16, kde je uvedený iba rok 2000 a D17, kde chýba akýkoľvek dátum, tieto sú kapitolami z rovnakej knihy (D16 – kapitola 7, D17 – kapitola 8), ako to bolo pri dokumente D15, a preto ani namietané dokumenty D16 a D17 nie je možné z rovnakých dôvodov, ako boli uvedené pre dokument D15, považovať za dokumenty spĺňajúce podmienku skoršieho stavu techniky, ale len ako informatívne a doplňujúce materiály.

Čo sa týka dokumentov predložených majiteľmi napadnutého patentu, tieto budú rovnako považované len za materiál doplňujúci 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.

Rozhodnutia sťažnostného senátu EPÚ citované ako navrhovateľom, tak aj majiteľom, je možné považovať len za dokumenty objasňujúce prístup EPÚ k posudzovaniu novosti a vynálezcovskej činnosti 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 zdanlivo javiť ako prípustné aplikovať konkrétne rozhodnutie, môžu existovať špecifické okolnosti vylučujúce jeho priamu aplikáciu vzhľadom na odlišné skutkové zistenia v danom konkrétnom prípade.

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.

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

Vynález opísaný v namietanom dokumente D1 sa týka terapeutickú kompozície s inhibičnou aktivitou na agregáciu krvných doštičiek, ktorá ako aktívne zložky obsahuje tiklopidín a aspirín alebo ich farmaceuticky prijateľné soli. V stĺpci 1, riadky 25 až 35 je uvedené, že tiklopidín a jeho farmaceuticky prijateľné soli inhibujú agregáciu krvných doštičiek a aspirín je dlho známy jeho analgetickými, protizápalovými a antiterminálnymi vlastnosťami, pričom nedávno bolo zistené, že aspirín je schopný inhibovať agregáciu krvných doštičiek zodpovedných za arteriálne trombozy. Vynálezom podľa dokumentu D1 bolo zistené, že tiklopidín má v prítomnosti aspirínu výrazne lepšiu hemodynamickú aktivitu (kvalitatívne aj kvantitatívne), čo je zjavné z farmakologického, klinického a toxikologického výskumu (stĺpec 1, riadky 36 až 42), kde bolo preukázané, že kompozícia podľa vynálezu bola dobre tolerovaná testovanými zvieratami bez vzniku akýchkoľvek lokálnych alebo systémových intolerancií, pričom nebola zaznamenaná žiadna synergická toxicita, naopak, bol zaznamenaný pokles LD<sub>50</sub>. Farmakologickým výskumom bola stanovovaná agregácia krvných doštičiek indukovaná ADP alebo kolagénom, pričom z výsledkov je zrejmé, bez ohľadu na metódu použitú na stanovenie agregácie krvných doštičiek (s ADP alebo s kolagénom), že kompozícia podľa vynálezu vykazuje zosilnené inhibičné vlastnosti na agregáciu krvných doštičiek vzhľadom na jednotlivé zložky, je zjavný prevažne synergický účinok, ktorý je väčší ako súčet inherentných antiagregačných účinkov tiklopidínu a aspirínu samotného (stĺpec 2, riadky 21 až 31). V časti III sú opísané klinické testy vykonané na dvoch subjektoch, kedy pri jednom bola stanovovaná agregácia krvných doštičiek po podaní aspirínu samotného v porovnaní s kombináciou a pri druhom bolo porovnávané podávanie samotného tiklopidínu s kombináciou liečiv, pričom vzhľadom na výraznú inhibičnú aktivitu kompozície podľa vynálezu na agregáciu krvných doštičiek, je táto vhodná na aplikáciu pri všetkých ochoreniach s patologickou modifikáciou agregácie krvných doštičiek, ako sú napr. trombo-embolické ochorenia, a to na prevenciu alebo na liečenie (stĺpec 6, časť IV).

V namietanom dokumente D2 je opísané randomizované porovnanie podávania kombinácie klopidogrel/aspirín s kombináciou tiklopidín/aspirín po implantácii koronárno-artériových stentov (700 pacientov), pričom cieľom štúdie bolo zistiť bezpečnosť a účinnosť podávania kombinácie s klopidogrelom, novým tienopyridínovým derivátom s vynikajúcim bezpečnostným profilom a rýchlejšim nástupom účinku v porovnaní s tiklopidínom, po implantácii stentu vzhľadom na limitovanú možnosť použitia tiklopidínu pre jeho hematologické a gastrointestinálne vedľajšie účinky. V abstrakte dokumentu D2 je zhrnuté, že protidoštičková terapia s kombináciou klopidogrel/aspirín je porovnateľne bezpečná a účinná s terapiou kombináciou tiklopidín/aspirín. V diskusnej časti na str. 592 je uvedené, že príhody nesúvisiace so srdčným svalom boli značne redukované, pričom priaznivejší bezpečnostný profil klopidogrelu by mohol vyvážiť trochu nižšiu antitrombotickú účinnosť v prípade, kedy je klopidogrel použitý bez počiatkovej dávky.

V namietanom dokumente D3 je opísaná štúdia, v ktorej boli porovnávané antitrombotické účinky aspirínu, tiklopidínu alebo ich kombinácie po implantácii stentu, pričom bol analyzovaný vplyv na aktiváciu krvných doštičiek a agregačné parametre. V úvode na str. 1046 je zhrnuté, že je potrebné zodpovedať otázku, či tiklopidín, aspirín alebo ich kombinácia zabráni agregácii krvných doštičiek po implantácii stentu, pričom pri zvažovaní ďalších výskumov je potrebné vziať do úvahy aj riziko vedľajších účinkov, a to vzniku neutropénie pri tiklopidíne a gastrointestinálneho krvácania pri aspiríne. Do štúdie bolo zaradených 61 pacientov, ktorí boli náhodne rozdelení do troch skupín (skupina „A“ – 300mg/d aspirín + 2x250 mg/d tiklopidín; skupina „B“ - 2x250 mg/d tiklopidín; skupina „C“ - 300mg/d aspirín), a ktorí boli minimálne týždeň pred randomizáciou preliečení aspirínom, pričom posledná dávka bola podaná jeden deň pred vykonaním perkutánnej transluminálnej koronárnej angioplastiky (str. 1047, ľavý stĺpec, druhý odsek). V diskusnej časti je na str. 1050, pravý stĺpec zhrnuté, že agregácia krvných doštičiek indukovaná jednak ADP, ako aj kolagénom bola zisťovaná ihneď po implantácii stentu a po 7 a 14 dňoch na stanovenie, či monoterapie aspirínom, resp. tiklopidínom sú rovnocenné s kombinovanou terapiou, alebo je medzi nimi významný rozdiel. Autori v poslednom odseku na str. 1051 uviedli, že ich výsledky demonštrujú synergický inhibičný účinok na krvné doštičky kombinácie tiklopidín/aspirín u pacientov po implantácii stentu, pričom kombinovaná inhibícia aktivácie krvných doštičiek indukovaných ADP a kyselinou arachidónovou pôsobí proti dvom najdôležitejším dráham aktivácie krvných doštičiek v koronárnom obeh. V poslednom odseku autori poznamenali, že na stanovenie, či použitie klopidogrelu, pravdepodobného nástupcu tiklopidínu,

povedie k ekvivalentnému inhibičnému účinku na krvné doštičky, sú potrebné ďalšie skúšky. V závere autori na základe získaných dát došli k záveru, že kombinácia tiklopidínu s aspirínom je v porovnaní s monoterapiami jednoznačne účinnejšia, pokiaľ ide o parametre agregácie krvných doštičiek a markery aktivácie krvných doštičiek, a teda by mala byť prednostne použitá v liečbe po implantácii stentu.

Namietaný dokument D4 opisuje farmakologický profil zlúčeniny „CS-747“ (prasugrel), ako novej účinnej látky, antagonistu ADP receptora pre krvné doštičky, ktorej aktívny metabolit „R-99224“ je metabolizovaný *in vivo*. V úvode dokumentu D4 autori zhrnuli, že klopidogrel a tiklopidín sú účinné inhibítory agregácie krvných doštičiek indukovanej ADP s pomalým nástupom účinku a dlhým pôsobením, avšak terapeutické dávky tiklopidínu sú spojené s vážnymi vedľajšími účinkami ako je neutropénia a abnormálna funkcia pečene a klopidogrel bol vyhodnotený ako rovnako bezpečný ako aspirín, ale jeho terapeutické výhody v porovnaní s aspirínom sú okrajové.

V štúdií opísanej v dokumente D4 bol skúmaný *in vivo* farmaceutický profil zlúčeniny „CS-747“ (prasugrelu) u potkanov a zároveň bol jeho antidoštičkový, antitrombotický a antihemostatický účinok porovnávaný s klopidogrelom a tiklopidínom, účinnými inhibítormi agregácie krvných doštičiek indukovaných ADP, pričom výsledky porovnania sú uvedené v tabuľke 1 na str. 1442

Table 1

Comparison of antiplatelet, antithrombotic, and antihaemostatic effects of CS-747, clopidogrel and ticlopidine

Table 1 Comparison of antiplatelet, antithrombotic, and antihaemostatic effects of CS-747, clopidogrel and ticlopidine

Agents	AV-shunt (ED <sub>50AV</sub> )	Aggregation (ED <sub>50AGG</sub> )	Bleeding (BT <sub>2</sub> )	Ratio (ED <sub>50AV</sub> /BT <sub>2</sub> )	Ratio (ED <sub>50AGG</sub> /BT <sub>2</sub> )
CS-747	0.68	1.2	0.50	1.4	2.4
Clopidogrel	6.2	16	4.6	1.3	3.5
Ticlopidine	> 300	> 300	130	> 2.3	> 2.3

Agents were orally administered to rats 4 h before tests. In platelet aggregation (AGG) and the arterio-venous shunt thrombosis model (AV), the ED<sub>50</sub> values (mg kg<sup>-1</sup>) are doses at which the agents inhibit platelet aggregation and thrombus formation by 50%, respectively. BT<sub>2</sub> values (mg kg<sup>-1</sup>) are doses at which the agents double the control bleeding time (BT).

a zhrnuté v diskusnej časti nasledovne:

- výsledky štúdie preukázali, že „CS-747“ bol účinný inhibítor P2T receptora spriahnutého s G<sub>i</sub> *ex vivo*, čo viedlo k špecifickej a od dávky závislej inhibícii *ex vivo* agregácii krvných doštičiek indukovanej ADP, s rýchlym nástupom účinku a s dlhotrvajúcim účinkom (str. 1444, pravý stĺpec),
- *in vivo* aktivita „CS-747“ je pripisovaná jeho aktívnemu metabolitu „R-99224“, ktorý účinne inhiboval plazmu bohatú na trombocyty (ďalej aj „PRP“) *in vitro* v závislosti od koncentrácie (str. 1444, pravý stĺpec),
- podanie jednej dávky prasugrelu viedlo k výraznej, avšak čiastočnej (43 %) inhibícii väzby [<sup>3</sup>H]-2-MeS-ADP (2-MeS-ADP je stabilný agonista pre P2Y<sub>1</sub> receptor a pre P2T receptor spriahnutý s G<sub>i</sub>) na krvné doštičky *ex vivo*, pričom klopidogrel vykazoval čiastočnú inhibíciu tejto väzby (str. 1444, pravý stĺpec),
- „CS-747“ má približne 10 krát vyššiu antiagregačnú účinnosť v porovnaní s klopidogrelom, pričom jedna dávka tiklopidínu viedla len k minimálnej inhibícii agregácie krvných doštičiek, čo je súlade s predchádzajúcimi štúdiami, ktoré preukázali, že tiklopidín je účinný u ľudí len po opakovanom podávaní (str. 1445, ľavý stĺpec),
- štúdia preukázala oveľa rýchlejší nástup účinku „CS-747“ v porovnaní s klopidogrelom (obr. 7), ktorý bol pozorovaný nie len u potkanov, ale aj pri iných druhoch vrátane človeka,
- ďalej bol preukázaný aj dlhodobý antiagregačný účinok „CS-747“ a je pravdepodobné, že inhibícia agregácie krvných doštičiek prasugrelom je ireverzibilná (ireverzibilná modifikácia P2T receptora spriahnutého s G<sub>i</sub> na povrchu membrány).

Autori článku v diskusnej časti ďalej uviedli, že nedávne štúdie potvrdili, že doštičkový ADP receptor nie je homogénny, ale okrem P2X<sub>1</sub> receptora existujú dve podtiedy ADP receptorov spriahnutých s G-proteínom, a to P2Y<sub>1</sub> receptor spriahnutý s G<sub>q</sub> a P2T receptor spriahnutý s G<sub>i</sub>, pričom z výsledkov štúdie sa dá predpokladať, že metabolity „CS-747“ selektívne interferujú s P2T receptorom spriahnutým s G<sub>i</sub> na membráne krvných doštičiek potkanov (str. 1444, pravý stĺpec až str. 1445, ľavý stĺpec). Uvedené potvrdzuje

aj skutočnosť, že podaním „CS-747“ bola *ex vivo* inhibovaná agregácia premytých krvných doštičiek indukovaných ADP a nie trombínom (obr. 4), čo je v súlade s hypotézou, že antiagregačný účinok „CS-747“ je dôsledkom špecifickej inhibície P2T receptora spriahnutého s G<sub>i</sub> a nie inhibície receptorov fibrinogénu. Čo sa týka inhibície agregácie krvných doštičiek indukovanej kolagénom s prasugrelom, táto je pravdepodobne pripisovaná inhibícii účinkov ADP uvoľnenej z denzných granúl krvných doštičiek indukovaných kolagénom.

V predposlednom odseku na str. 1445, ľavý stĺpec, autori uviedli, že hoci presný mechanizmus rýchleho nástupu účinku prasugrelu musí byť objasnený, je pravdepodobné, že je to v dôsledku jeho rýchlejšieho metabolizovania *in vivo* na aktívny metabolit, pričom tiklopidín a klopidogrel, ktoré sú *in vitro* neaktívne, musia prejsť pečeňovým metabolizmom, aby sa stali aktívnymi. Autori ďalej na str. 1445, pravý stĺpec, skonštatovali, že „CS-747“ a klopidogrel majú podobný pomer prospešnosť/riziko krvácania.

V namietanom dokumente D5 autori opísali vývoj zlúčeniny „CS-747“ a dôkazy predklinickej a klinickej štúdie tejto novej antidoštičkovej účinnej látky u pacientov s okluzívnymi vaskulárnymi ochoreniami. V úvode na str. 3 zhrnuli, že aktivácia krvných doštičiek a ich následná agregácia zohráva dôležitú úlohu v ochoreniach srdcovej tepny ako je infarkt myokardu alebo nestabilná angína a v cerebrovaskulárnych ochoreniach ako je mŕtvica, pričom krvné doštičky sú aktivované množstvom endogénnych agonistov, avšak ADP bol najskôr opísaný a je aj najdôležitejším agonistom agregácie krvných doštičiek, ktorý indukuje primárnu agregáciu. Význam ADP v patogeneze arteriálnej trombózy je podložený nedávnym preukázaním, že špecifické inhibítory ADP z tienopyridínových derivátov, ako je tiklopidín a klopidogrel, sú účinné pri redukcii rizika vyššie uvedených ochorení. Avšak použitie uvedených zlúčenín nie je v žiadnom prípade uspokojivé vzhľadom na ich vedľajšie účinky (tiklopidín má výrazné vedľajšie účinky pri bežných dávkach) a účinnosť (klopidogrel je bezpečnejší ako aspirín, ktorý je „zlatým štandardom“ antidoštičkových činidiel v súčasnosti, avšak klinická účinnosť klopidogrelu v porovnaní s aspirínom je zanedbateľná, str. 3, pravý stĺpec, prvý odsek). Autori dokumentu D5 vzhľadom na vyššie uvedené zahájili výskum na získanie účinnejšieho antidoštičkového liečiva s menším množstvom vedľajších účinkov v porovnaní s tiklopidínom a klopidogrelom, pričom po vykonaní *in vivo* skríningu s množstvom zlúčenín syntetizovaných spoločnosťou Ube Industries si vybrali zlúčeninu „CS-747“ (prasugrel), zlúčeninu s vyššou účinnosťou, rýchlym nástupom účinku a s dlhodobým účinkom, ktorá bola 100 krát účinnejšia ako tiklopidín, pričom jej účinok sa prejavil pol hodiny po podaní a bol zachovaný až do 72 hodín u zvierat. Na str. 4 ďalej autori uviedli, že metabolizmus a farmakokinetika prasugrelu bola skúmaná u rôznych zvierat, pričom bolo zistené, že prasugrel podobne ako tiklopidín a klopidogrel boli inaktívne *in vitro* a účinné po orálnom podaní, z čoho vyplýva tvorba aktívnych metabolitov tienopyridínov *in vivo*. Farmakológiu prasugrelu autori dokumentu D5 opísali od str. 10 prostredníctvom rôznych modelov a porovnali jeho účinky s klopidogrelom alebo tiklopidínom nasledovne:

- inhibičný účinok prasugrelu na agregáciu krvných doštičiek indukovaných ADP *ex vivo* v „PRP“ SD potkanov – z porovnania účinnosti klopidogrelu a prasugrelu po podaní jednej dávky v závislosti od času vplynulo (str. 10, pravý stĺpec), že 30 minút od podania bol pozorovaný 50 %-ný inhibičný účinok prasugrelu na rozdiel od minimálneho účinku klopidogrelu, teda prasugrel mal rýchly nástup účinku vzhľadom na jeho rýchle metabolizovanie na aktívny metabolit *in vivo* a maximálny účinok bol dosiahnutý 4 hodiny od podania, pričom prasugrel bol účinnejší v porovnaní s klopidogrelom (1 a 3 mg/kg prasugrelu vs. 10 a 30 mg/kg klopidogrelu); z porovnania účinnosti prasugrelu (0,3-3 mg/kg/deň) s klopidogrelom (3-30 mg/kg/deň) a tiklopidínom (30-300 mg/kg/deň) po podaní rôznych dávok raz denne počas troch dní vplynulo, že účinok klopidogrelu bol 10 krát menší v porovnaní s prasugrelom, pričom tiklopidín bol účinný len minimálne (str. 11, pravý stĺpec); dvojtýždňové orálne podávanie prasugrelu preukázalo dlhodobý inhibičný účinok na agregáciu krvných doštičiek (str. 13, ľavý stĺpec);
- antitrombotický účinok prasugrelu bol sledovaný v troch modeloch trombózy a porovnaný s klopidogrelom a tiklopidínom (str. 13, ľavý stĺpec až str. 16), na základe čoho autori skonštatovali, že prasugrel má silné antitrombotické účinky;
- z porovnania účinku prasugrelu s klopidogrelom a tiklopidínom na dobu krvácania u SD potkanov vplynulo, že prasugrel mal porovnateľný pomer prospešnosť/riziko krvácania s klopidogrelom (str. 16);
- k spôsobu antidoštičkovej aktivity prasugrelu autori uviedli, že táto je ireverzibilná (str. 17, ľavý stĺpec), že prasugrel má široké spektrum antiagregačného účinku *ex vivo* a najmä pri inhibícii ADP indukovaných odpovedí (str. 17, pravý stĺpec), ďalej že prasugrel inhibuje agregáciu krvných doštičiek prostredníctvom selektívnej interferencie na P2T<sub>AC</sub> receptoroch na membráne krvných doštičiek (str. 20, ľavý stĺpec), inhibuje agregáciu krvných doštičiek zabránením ADP indukovanej väzby fibrinogénu na krvné doštičky potkanov pomocou blokády P2T<sub>AC</sub> receptora (str. 20, pravý stĺpec), metabolit prasugrelu, R-99224 má antagonistický účinok na P2T<sub>AC</sub> receptor.

V ďalšej časti autori opísali spôsob absorpcie, distribúcie, metabolizmu a exkrécie prasugrelu u zvierat a vyhodnotili bezpečnosť jeho podávania u zvierat ako relatívne netoxický, pričom porovnanie s klopidoogrelom uzavreli konštatovaním, že neexistujú výrazné rozdiely v ich toxicite, avšak prasugrel bol vyhodnotený ako menej toxický oproti klopidoogrelu v súvislosti s účinkom na obličky pri potkanoch (str. 33, pravý stĺpec) ako aj pri psoch, kde boli pozorované toxické zmeny v žalúdku po podaní klopidoogrelu (str. 35, ľavý stĺpec).

V poslednej časti autori vyhodnotili klinické farmakologické štúdie (farmakokinetiku a farmakodynamiku) s prasugrelom na zdravých dobrovoľníkoch a uviedli, že po orálnom podaní prasugrelu je tento rýchlo absorbovaný a premenený na aktívny metabolit s následnou rýchlou blokáciou ADP receptorov na ľudských krvných doštičkách, pričom napriek rýchlej eliminácii metabolitov z plazmy bola pozorovaná výrazná inhibícia agregácie krvných doštičiek trvajúca aspoň do 48 hodín od podania, teda aktívny metabolit sa viaže ireverzibilne na receptory krvných doštičiek (str. 40, ľavý stĺpec) a neboli pozorované žiadne abnormálne zmeny v bezpečnostných parametroch (str. 42, pravý stĺpec).

Vynález opísaný v namietanom dokumente D7 sa týka farmaceutickej kompozície s antiagregačným účinkom na krvné doštičky obsahujúcej kombináciu klopidoogrelu a aspirínu, pričom účinné látky môžu byť vo voľnej forme alebo vo forme ich farmaceuticky prijateľných solí. V stave techniky dokumentu D7 v stĺpci 1 je uvedené, že v poslednom desaťročí sa vyvinulo veľké úsilie na štúdium funkcie krvných doštičiek pri vývoji ochorení súvisiacich s arteriosklerózou, čo viedlo k vývoju mnohých účinných látok inhibujúcich funkciu krvných doštičiek, pričom objavenie podstatnej úlohy ADP v trombotickom procese viedlo k vývoju tiklopidínu, účinného antitrombotického činidla. V štúdiách bolo preukázané, že tiklopidín a aspirín pôsobia prostredníctvom rozdielnych mechanizmov, pričom z výsledkov uvedených v patente č. FR 7512084 vyplýva, že účinnosť takejto kombinácie je kvalitatívne aj kvantitatívne väčšia v porovnaní so samotným tiklopidínom (inhibičné vlastnosti na agregáciu krvných doštičiek indukovaných ADP alebo kolagénom). V stĺpci 1, riadok 60 až stĺpec 2, riadok 4 je uvedené, že boli testované aj kombinácie iných antiagregačných účinných látok, ako napr. aspirín/dipyridamol, avšak klinické štúdie porovnania účinku takejto kombinácie s účinkom samotných zlúčenín v prevencii cerebrálnych vaskulárnych príhod alebo pri oklúzii vaskulárnym šuntom nepreukázali žiaden podstatný výhodný účinok kombinácie, ktorý by bol väčší v porovnaní s účinkom pozorovaným pri aspiríne alebo dipyridamole samotných. V stĺpci 2 dokumentu D7 je ďalej uvedené, že ďalší tienopyridínový derivát klopidoogrel bol opísaný v patentovom dokumente EP 0 099 802 ako účinná antitrombotická zlúčenina, ktorá pôsobí podobným mechanizmom ako tiklopidín, pričom jeho použitie je prospešné pri patologických stavoch kardiovaskulárneho a cerebrálneho systému, ako sú tromboembolické ochorenia spojené s aterosklerózou alebo cukrovkou, ako nestabilná angína, cerebrálny atak, restenóza spôsobená angioplastikou, endarterektómiou atď. Klopidoogrel vykazuje prakticky okamžitý účinok (15 minút od podania) na rozdiel od tiklopidínu, pri ktorom je nevyhnutné podávanie aspoň počas troch dní v oveľa vyšších dávkach, aby sa dostavil účinok (stĺpec 2, riadky 36 až 41). V dokumente D7 je ďalej v stĺpci 2 až 3 uvedené, že bolo neočakávane zistené, že kombinácia klopidoogrel/aspirín vykazuje synergický účinok, nie je toxická a nezvyšuje riziko krvácania stanovené dĺžkou krvácania, pričom môže byť podávaná cicavcom vrátane ľudí na liečbu vyššie uvedených ochorení, a to orálnou alebo parenterálnou cestou.

Antitrombotický účinok klopidoogrelu alebo tiklopidínu v kombinácii s aspirínom bol vyhodnotený pomocou modelu opísaného Umetsom a kol., *Thomb. Haemostas.*, 1978, 39, 74-83 (stĺpec 4, riadky 59 až 63). Výsledky zhrnuté v tabuľke 1 a 2 preukázali synergický účinok spoločného podávania klopidoogrelu a aspirínu na inhibíciu agregácie krvných doštičiek indukovaných kolagénom, teda dosiahnutý antiagregačný účinok bol vyšší ako len súčtový efekt dvoch účinných látok podávaných oddelene (stĺpec 5, riadky 12 až 60). V patentovom nároku 1 je potom definovaná vyššie opísaná farmaceutická kompozícia a v patentovom nároku 6 je definovaný spôsob liečenia patológie vyvolanej agregáciou krvných doštičiek.

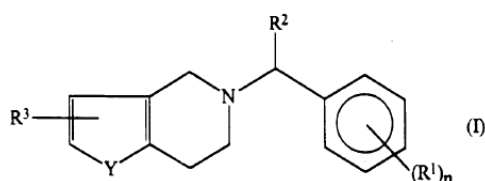
V namietanom dokumente D8 je v kapitole 4.15 opísaná funkcia krvných doštičiek v hemostáze a trombóze, ako aj antidoštičkové činidlá a inhibítory krvných doštičiek, pričom v úvodnej časti na str. 247 je uvedené, že existuje tisíce zlúčenín, ktoré ovplyvňujú aktivitu krvných doštičiek, avšak dokument D8 sa bude zaoberať len terapeutickými činidlami, ktoré sú podávané alebo sú v procese vývoja na liečbu kardiovaskulárnych ochorení spôsobených krvnými doštičkami.

Antidoštičkové činidlá zoskupené do tried sú opísané v podkapitole 4.15.3 nasledovne:

- aspirín a iné NSAID – ASA je značne používaný na inhibíciu agregácie krvných doštičiek (antitrombotický účinok) s jedinečným mechanizmom pôsobenia, kedy ASA je schopný inhibovať doštičkovú cyklooxygenázu ireverzibilným spôsobom na rozdiel od iných NSAID s reverzibilným spôsobom inhibície, pričom iné NSAID (indometacín, meklofenamát, ibuprofen, naproxen, sulfinpyrazón) sú menej účinné;

- inhibítory syntézy tromboxánu (ďalej aj „TSI“) – napriek ich účinnej inhibícii formovania TXA<sub>2</sub>, inhibovanie agregácie krvných doštičiek bolo zistené len u menšiny reagujúcich pacientov (str. 251, ľavý stĺpec);
  - antagonisty receptora tromboxánu (ďalej aj „TRA“) – sú alternatívami TSI, z ktorých je mnoho zlúčenín klinicky testovaných, a ktoré rovnako ako TSI vyvolávajú mierne predĺženie doby krvácania;
  - činidlá s duálnou aktivitou TRA/TSI – ridogrel a isogrel, ktoré v predklinických štúdiách vo vysokých dávkach preukázali vyšší účinok v porovnaní s jednotlivými činidlami TRA, TSA alebo napr. s aspirínom, pričom zložka TSI je účinná na rozdiel od TRA s relatívne slabým účinkom, vo fáze III klinických skúšok ridogrel neposkytol žiadny dodatočný účinok v porovnaní s konvenčnou terapiou a bolo pozorované nadmerné krvácanie v porovnaní s ASA, rovnako napr. účinky pikotamidu sú veľmi slabé (str. 251, pravý stĺpec);
  - dipyridamol a iné inhibítory fosfodiesterázy – dipyridamol je v terapeuticky prijateľných dávkach slabým inhibítorm agregácie krvných doštičiek, pričom ani po vykonaní niekoľkých klinických štúdií nie je jasné, či dipyridamol samotný alebo v kombinácii s aspirínom poskytuje nejakú výhodu oproti aspirínu samotnému, použitie ďalších účinných inhibítorov fosfodiesterázy je limitované vzhľadom na ich vedľajšie účinky (vazodilatácia) v dávkach, ktoré poskytnú účinnú inhibíciu krvných doštičiek (str. 251-252);
  - prostacyklín a jeho analógy – patria medzi najúčinnnejšie inhibítory agregácie krvných doštičiek, avšak ich použitie je limitované vzhľadom na ich hypotenzné a vedľajšie účinky (str. 252);
  - nitráty – účinné dávkovanie je limitované vedľajším účinkom vazodilatácie a zvýšeným rizikom krvácania (str. 252-253);
  - tiklopidín a klopidogrel zo skupiny tienopyridínov – inhibujú agregáciu krvných doštičiek prerušením funkcie ADP receptora krvných doštičiek, pričom tiklopidín je prototypom tejto skupiny a klopidogrel patrí k druhej generácii liečiv, ktorý je účinnejším analógom tiklopidínu, *in vivo* účinok oboch zlúčenín je zjavný až niekoľko dní od podania a ostáva zachovaný niekoľko dní od poslednej dávky, pričom tiklopidín samotný predlžuje dobu krvácania v približne rovnakom rozsahu ako aspirín, avšak aditívne pri podaní v kombinácii s aspirínom, vplyv klopidogrelu na dobu krvácania musí byť ešte preskúmaný (str. 253);
  - kombinácia blokátorov ADP receptora v kombinácii s aspirínom môžu mať podstatný hemoragický účinok, pretože by mohli prerušiť dve z majoritných dráh sprostredkujúcich agregáciu krvných doštičiek (str. 253);
  - antagonisy fibrinogénových receptorov – monoklonálne protilátky a peptidy sú relatívne drahé, môžu byť imunogénne a ich orálna biodostupnosť je slabá a v prípade použitia zlúčenín zo skupiny peptidomimetík sa vyskytuje riziko krvácania (str. 253-254);
  - antagonisy serotonínových receptorov – ich úloha v hemostáze a trombóze nie je jasná, klinické štúdie s ketanserínom, ktorý blokuje serotonínové receptory krvných doštičiek a ciev neboli uspokojivé.
- V kapitole 4.15.4 je na str. 256 zhrnuté, že kombináciou zlúčenín z rôznych tried inhibítorov krvných doštičiek môže byť dosiahnutý aditívny účinok, príkladom čoho je kombinácia aspirínu s tiklopidínom alebo klopidogrelom, hoci klinické skúšky kombinácie tiklopidín/ASA odhalili predĺženie doby krvácania v porovnaní s tiklopidínom alebo aspirínom samotným.

V namietanom dokumente D9 sú opísané tetrahydrothieno[3,2-c]pyridínové deriváty všeobecného vzorca (I)



V doterajšom stave techniky je na str. 3 uvedené, že je známe množstvo tetrahydrothienopyridínových a tetrahydrofuropyridínových derivátov so schopnosťou inhibovať agregáciu krvných doštičiek, avšak pri mnohých je potrebná dlhá doba od podania pre nástup účinku. Vynález opísaný v dokumente D9 poskytuje zlúčeniny so zlepšenou schopnosťou inhibovať agregáciu krvných doštičiek a spôsob ich prípravy, pričom zlúčeninou označenou ako č. 190 je prasugrel (str. 24). Na str. 29 sú uvedené príklady solí zlúčenín spadajúcich do rozsahu vzorca (I), ktoré môžu byť pripravené spracovaním napr. s kyselinou chlorovodíkovou alebo maléinovou. Biologická aktivita zlúčenín spadajúcich do rozsahu vzorca (I), ako aj ich soli majú výbornú inhibičnú aktivitu na agregáciu krvných doštičiek, a sú preto užitočné na prevenciu a liečenie trombózy a embólie, čo je preukázané v testoch používaných v odbore na poskytnutie modelov takejto aktivity u ľudí a iných cicavcov.



V namietanom dokumente D14 autori zosumarizovali a analyzovali klinický vývoj inhibítorov krvných doštičiek pri kardiovaskulárnych ochoreniach, pričom sa zamerali na úlohu krvných doštičiek v trombogéze, na farmakológiu inhibítorov krvných doštičiek a najmä na výsledky nedávnych randomizovaných klinických štúdií (teda do roku 1989) zameraných na použitie inhibítorov krvných doštičiek pri rôznych kardiovaskulárnych ochoreniach.

Z opisnej časti zo str. 2 (časť „Oblasť techniky“) a zo str. 3 (časť „Podstata vynálezu“), ako aj zo samotnej definície patentových nárokov vyplýva, že predmetom ochrany napadnutého patentu sú farmaceutické prostriedky obsahujúce 2-acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridín (prasugrel) alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky (patentové nároky 1 až 4), kit na prevenciu alebo liečbu chorôb spôsobených trombom alebo embolom obsahujúci prasugrel alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín na simultánne alebo postupné podávanie (patentové nároky 5 až 10), použitie prasugrelu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli a aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom (patentové nároky 11, 14 až 17), použitie prasugrelu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie aspirínu (patentové nároky 12, 14 až 19) a použitie aspirínu na prípravu lieku na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, pričom prevencia alebo liečba zahŕňa aj simultánne alebo postupné podávanie prasugrelu alebo jeho farmaceuticky prijateľnej soli (patentové nároky 13, 14 až 19).

Cieľom vynálezu chráneného napadnutým patentom bolo poskytnutie kombinovaného farmaceutického prípravku obsahujúceho prasugrel alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín ako aktívne zložky [str. 2, riadky 17 až 20 napadnutého patentu,

*„2-Acetoxy-5-( $\alpha$ -cyklopropylkarbonyl-2-fluórbenzyl)-4,5,6,7-tetrahydrotieno-[3,2-c]pyridín bol opísaný v japonskej patentovej prihláške č. Hei 6-41139; táto látka má silnú inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek. Okrem toho je známe, že aspirín účinne pôsobí pri inhibícii proti agregácii krvných doštičiek, i keď jeho aktivita je nízka. Ale nie sú známe farmaceutické prostriedky, ktoré obsahujú obidve tieto zlúčeniny“], pričom výsledkom použitia oboch účinných látok v kombinácii sa dosiahne oveľa vyššia účinnosť než pri samostatnom použití uvedených zložiek (str. 3, riadky 40 až 42) v prevencii alebo liečbe ochorenií spôsobených trombom alebo embolom, a to podaním terapeutických činidiel s nízkou toxicitou, ktoré „uplatňujú svoju inhibičnú aktivitu proti agregácii krvných doštičiek“ (str. 2, riadky 25, 26).*

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

- identifikácia 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 zrejme pre odborníka v danej oblasti techniky na základe stavu techniky a objektívneho technického problému.

Navrhovateľ v odôvodnení návrhu na zrušenie patentu označil predložené dokumenty D1 a D7 za najbližší stav techniky pre patentové nároky 1 až 10, pretože tieto, ako uviedol, opisujú tienopyridíny (tiklopidín a klopidogrel) s antiagregačnou aktivitou sprostredkovanou inhibíciou ADP, ktoré pôsobia synergicky s aspirínom v bezpečnej a netoxickej kombinácii, a ktoré v kombinácii s dokumentmi D4 až D6 označil za relevantné na preukázanie nedostatku vynálezcovskej činnosti predmetu riešenia chráneného napadnutým patentom a zároveň skonštatoval, že akýkoľvek tienopyridín schopný inhibovať agregáciu krvných doštičiek závislú od ADP bude pri súbežnom podávaní s ASA vykazovať synergický antiagregačný účinok. Navrhovateľ ďalej skonštatoval, že vzhľadom na to, že namietané dokumenty D4 až D6 opisujú rýchlejší nástup účinku prasugrelu v porovnaní s klopidogrelom a dokument D4 opisuje jeho lepšiu bezpečnosť v porovnaní s tiklopidínom, nárok 1 nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti, pretože z dokumentov D4 až D6 vyplýva možnosť nahradenia klopidogrelu, resp. tiklopidínu prasugrelom za dosiahnutia účinku deklarovaného v napadnutom patente.

S uvedenými tvrdeniami navrhovateľa majiteľa nesúhlasili a za najbližší stav techniky označili namietaný dokument D5, pretože by sa, ako uviedli, na základe podstaty riešenia definovanej v napadnutom patente malo vychádzať z najpokročilejšej terapie dostupnej pred prioritou napadnutého patentu založenej na prasugreli, najúčinnnejšom antiagregačnom činidle s rýchlym nástupom účinku a so zriedkavými vedľajšími účinkami (dokument D5, str. 3), ktorý je výhodnou alternatívou aspirínu, klopidogrelu alebo aj tiklopidínu a nie na terapii s tiklopidínom s nepriaznivými vedľajšími účinkami (dokument D5, str. 3) alebo s klopidogrelom, ktorého celková klinická účinnosť je v porovnaní s aspirínom len marginálna (dokument D5, str. 3), a ktoré boli navrhnuté ako náhrada za aspirín.

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.

Z definície nezávislých patentových nárokov je zrejmé, že ide o ochranu farmaceutickej kombinácie dvoch účinných látok s nízkou toxicitou, ktorých medicínske použitie je známe zo stavu techniky (inhibičný účinok proti agregácii krvných doštičiek, str. 2, časť „doterajší stav techniky“), avšak predmetnou kombináciou, resp. prostriedkom je dosiahnutá oveľa vyššia účinnosť než pri samostatnom použití zložiek (vyhodnotená inhibičná rýchlosť a hmotnosť trombu).

Pre hlavný patentový nárok boli v napadnutom patente identifikované nasledujúce technické znaky: (1) farmaceutický prostriedok obsahujúci ako aktívne zložky (2) prasugrel alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a (3) aspirín. Ďalej je nutné zdôrazniť, že patentové nároky 1 až 10 nie sú formulované v zmysle rozhodnutia Veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 5/83 („prostriedok na použitie na liečenie/prevenciu“), a preto znak nárokov „na prevenciu alebo liečenie chorôb spôsobených trombom alebo embolom“ nie je možné považovať za funkčný technický znak nároku v zmysle rozhodnutí G 2/88 a G 6/88.

Po preskúmaní namietaných dokumentov D1 až D5, D7 až D9 a D14, ktoré v súlade s vyššie uvedeným zdôvodnením predstavujú relevantný stav techniky pred prioritou napadnutého patentu a môžu byť posudzované vo vzťahu k naplneniu podmienky vynálezcovskej činnosti napadnutého patentu a po preskúmaní cieľov/účelov, účinkov alebo použití definovaných v predmetných dokumentoch, ako aj ich technických znakov, je potrebné konštatovať, že v namietaných dokumentoch D4, D5 a D9 bol opísaný prasugrel ako nová účinná látka patriaca do skupiny tienopyridínov a ich cieľom bolo porovnanie jeho farmaceutického profilu s klopidogrelom a tiklopidínom (dokumenty D4 a D5), resp. poskytnutie tetrahydrofuroypyridínového derivátu so zlepšenou schopnosťou inhibovať agregáciu krvných doštičiek (dokument D9). Cieľom ani jedného z dokumentov D4, D5 a D9 nebolo poskytnutie kombinovanej terapie, ktorá by bola účinnejšia ako monoterapia, a preto ich nie je možné považovať za dokumenty predstavujúci najbližší stav techniky.

Ďalej je nutné vyjadriť nesúhlas s názorom majiteľov, ktorí označili dokument D5 za najbližší stav techniky, čo odôvodnili tým, že je v ňom opísaný prasugrel, najúčinnnejšie antiagregačné činidlo s rýchlym nástupom účinku a so zriedkavými vedľajšími účinkami, ako výhodná alternatíva aspirínu, klopidogrelu alebo aj tiklopidínu. Cieľom napadnutého patentu nebolo poskytnúť alternatívnu zlúčeninu s výhodnými vlastnosťami oproti aspirínu, klopidogrelu alebo aj tiklopidínu, ale, ako bolo vyššie uvedené, kombinovanú terapiu, ktorá by poskytovala vyššie účinky v porovnaní s monoterapiou. Tu je potrebné poukázať na argument majiteľov, ktorí zdôraznili, že v príkladoch uskutočnenia v napadnutom patente sú predmetné kombinácie porovnávané s prasugrelom alebo aspirínom samotným (pozri str. 5, tabuľka 1, kde sú zhrnuté výsledky porovnávacích testov vyjadrené ukazovateľmi „hmotnosť trombu“ a „rýchlosť trombu“) a nie je tu uvedené žiadne porovnanie s kombináciou klopidogrel/aspirín, pričom ako relevantný stav techniky je uvedený samotný prasugrel a samotný aspirín na použitie v monoterapii. S uvedeným názorom majiteľov je možné súhlasiť len vzhľadom na cieľ, ktorý mal byť napadnutým patentom dosiahnutý, ktorým bola príprava účinnejšej a bezpečnejšej kombinácie liečiv v porovnaní s monoterapiami. V prípade, že by bola v napadnutom patente porovnávaná kombinácia klopidogrel/aspirín s kombináciou, ktorá je predmetom riešenia napadnutého patentu, cieľom vynálezu by bolo pripraviť alternatívnu, resp. účinnejšiu kombináciu liečiv (v závislosti od preukázania lepších a neočakávaných účinkov) ako je kombinácia klopidogrel/aspirín.

V súlade s uvedeným je potrebné zdôrazniť, že v prípade, ak by bol ako najbližší stav techniky vybratý dokument, ktorý nerieši rovnaký technický problém ako je riešený v napadnutom patente, resp. dokument, z ktorého technický problém riešený v napadnutom patente nemôže byť odvodený, predstavovalo by to ex post prvok.

Cieľom namietaného dokumentu D2 bolo porovnať bezpečnosť a účinnosť podávania kombinácie klopidogrel/aspirín s podávaním kombinácie tiklopidín/aspirín, teda ani cieľom dokumentu D2 nebolo zlepšenie monoterapie, a preto ani dokument D2 nie je možné považovať za dokument predstavujúci najbližší stav techniky.

Namietaný dokument D14 predstavuje sumár a analýzu klinického vývoja inhibítorov krvných doštičiek pri kardiovaskulárnych ochoreniach s uvedením výsledkov klinických štúdií a odporúčaniami pri liečbe uvedených ochorení so zameraním na aspirín, avšak ani cieľom tohto dokumentu nebolo poskytnúť kombinovanú terapiu, ktorá by bola účinnejšia ako monoterapia, a preto by ho odborník v danej oblasti techniky nepovažoval za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente.

Rovnako v namietanom dokumente D8 sú opísané rôzne triedy antidoštičkových činidiel, ktoré sú používané na liečenie kardiovaskulárnych ochorení spôsobených krvnými doštičkami, resp. sú v procese vývoja, teda ani cieľom tohto dokumentu nebolo poskytnúť kombinovanú terapiu, ktorá by bola účinnejšia ako monoterapia, a preto by ho odborník v danej oblasti techniky nepovažoval za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente.

Ako už bolo uvedené, najlepším východiskovým bodom pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente by pre odborníka v oblasti bol dokument, ktorý rieši problém nájdenia novej kombinácie liečiv, ktorá je účinnejšia ako monoterapia prasugrelom alebo aspirínom. Z namietaných dokumentov je možné nájsť informácie o lepšom účinku kombinovaného prípravku (obsahujúceho niektorú z účinných látok obsiahnutých v kombinácii podľa napadnutého patentu) v porovnaní s monoterapiou, a to konkrétne v dokumentoch D1, D3 a D7.

V namietanom dokumente D1 bol porovnávaný inhibičný účinok kombinácie tiklopidín/aspirín na agregáciu krvných doštičiek s účinkom jednotlivých zložiek, pričom bolo zistené, že bez ohľadu na metódu použitú na stanovenie agregácie krvných doštičiek (s ADP alebo s kolagénom), kompozícia podľa vynálezu vykazuje zosilnené inhibičné vlastnosti na agregáciu krvných doštičiek vzhľadom na jednotlivé zložky, je zjavný prevažne synergický účinok, ktorý je väčší ako súčet inherentných antiagregačných účinkov tiklopidínu a aspirínu samotného (stĺpec 2, riadky 21 až 31). Kombinácia tiklopidín/aspirín bola vyhodnotená ako vhodná na aplikáciu pri všetkých ochoreniach s patologickou modifikáciou agregácie krvných doštičiek, ako sú napr. trombo-embolické ochorenia, a to na prevenciu alebo na liečenie.

Rovnako v namietanom dokumente D3 boli porovnávané antitrombotické účinky aspirínu, tiklopidínu alebo ich kombinácie po implantácii stentu, pričom bola zisťovaná agregácia krvných doštičiek indukovaná jednak ADP, ako aj kolagénom ihneď po implantácii stentu, po 7 a po 14 dňoch. Výsledky z dokumentu D3 preukázali synergický inhibičný účinok na krvné doštičky kombinácie tiklopidín/aspirín u pacientov po implantácii stentu, pričom kombinovaná inhibícia aktivácie krvných doštičiek pôsobí proti dvom najdôležitejším dráham aktivácie krvných doštičiek v koronárnom obeh.

V namietanom dokumente D7 bol porovnávaný inhibičný účinok kombinácie klopidogrel/aspirín na agregáciu krvných doštičiek s účinkom jednotlivých zložiek, pričom bol preukázaný synergický účinok spoločného podávania klopidogrelu a aspirínu na inhibíciu agregácie krvných doštičiek indukovaných kolagénom, teda dosiahnutý antiagregačný účinok bol vyšší ako len súčtový efekt dvoch účinných látok podávaných oddelene (stĺpec 5, riadky 12 až 60). Z patentového nároku 6 dokumentu D7 je zrejmé, že kombinácia klopidogrel/aspirín je určená na použitie na liečenie patológie vyvolanej agregáciou krvných doštičiek, čo je bez pochybností ekvivalentná indikácia s indikáciou preventívneho pôsobenia alebo liečenia chorôb spôsobených trombom alebo embolom nárokovanou v napadnutom patente.

Z vyššie uvedeného je zrejmé, že všetky tri dokumenty majú rovnako dva spoločné technické znaky s napadnutým patentom, a to farmaceutický prostriedok so synergickým účinkom obsahujúcim dve aktívne zložky, z ktorých jednou je aspirín. Je viac než pravdepodobné, že odborník by v čase priority napadnutého patentu mohol považovať dokument D7 za najlepší východiskový bod pre vyriešenie problému definovaného v napadnutom patente, a teda za dokument predstavujúci najbližší stav techniky vzhľadom na to, že v kombinácii použitá účinná látka klopidogrel, ktorá predstavuje druhú generáciu liečiv zo skupiny tienopyridínov (prvá generácia – tiklopidín), bola v čase priority napadnutého patentu vyhodnotená ako účinnejšia a vykazujúca menší výskyt vedľajších účinkov v porovnaní s tiklopidínom, čo je zrejmé aj

z podporných dokumentov predložených majiteľom vo vyjadrení, ktoré možno pokladať za predstavujúce stav techniky v období pred právom prednosti napadnutého patentu. Konkrétne napr. z dokumentu P5 vyplýva, že klopidogrel je tienopyridínový derivát podobný tiklopidínu, ktorý rovnako inhibuje agregáciu krvných doštičiek inhibíciou ADP (str. 1287, pravý stĺpec), avšak klopidogrel má lepší bezpečnostný profil v porovnaní s tiklopidínom, hlavne čo sa týka hematologickej toxicity (str. 1288, ľavý stĺpec), pričom smernica z konferencie pre antitrombotickú terapiu („The 1998 Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy“) odporúča použitie klopidogrelu viac než tiklopidínu vzhľadom na jeho výhodnejší profil, čo sa týka nežiaducich vedľajších účinkov.

Z dokumentu D2 predloženého navrhovateľom, kde bol porovnávaný účinok podávania kombinácie klopidogrel/aspirín s kombináciou tiklopidín/aspirín po implantácii koronárno-artériových stentov (700 pacientov) s cieľom zistiť bezpečnosť a účinnosť podávania kombinácie s klopidogrelom, novým tienopyridínovým derivátom s vynikajúcim bezpečnostným profilom a rýchlejším nástupom účinku v porovnaní s tiklopidínom vzhľadom na obmedzenia v použití tiklopidínu vyplývajúce z jeho hematologických a gastrointestinálnych vedľajších účinkov, je zrejmé, že príhody nesúvisiace so srdčným svalom boli značne redukované, pričom priaznivejší bezpečnostný profil klopidogrelu by mohol vyvážiť trochu nižšiu antitrombotickú účinnosť v prípade, kedy je klopidogrel použitý bez počiatočnej dávky (str. 592), avšak je potrebné zdôrazniť, že v predmetnej štúdii boli tiklopidín aj klopidogrel používané bez počiatočnej dávky, ktorá hlavne pri klopidogreli môže zvýšiť antitrombotickú účinnosť, pričom sa však nezvýšia jeho vedľajšie účinky (str. 592, pravý stĺpec).

Pre výber dokumentu D7 ako najlepšieho odrazového mostíka pre vyriešenie objektívneho technického problému svedčí aj skutočnosť, že antitrombotický účinok klopidogrelu bol vyhodnocovaný pomocou rovnakého modelu (pozri stĺpec 4, riadky 59 až 63) ako v napadnutom patente a bol v ňom preukázaný synergický účinok kombinácie klopidogrel/aspirín. K argumentu majiteľov, že dokument D7 by nebol pre odborníka v oblasti najlepším odrazovým mostíkom vzhľadom na to, že účinok kombinácie bol v dokumente D7 vyhodnocovaný percentom inhibície kolagénom indukovanej agregácie krvných doštičiek, avšak kolagénom indukovaná agregácia doštičiek nebola skoro vôbec inhibovaná prasugrelom (str. 40, dokument D5) je potrebné uviesť, že prasugrel pôsobí špecificky voči ADP, pričom z dokumentu D4, obr. 4(B) je zrejmé, že percento agregácie krvných doštičiek indukovaných kolagénom bolo porovnateľné s percentom agregácie krvných doštičiek indukovaných ADP [pozri obr. 4(A)], čo je pravdepodobne pripisované inhibícii účinkov ADP uvoľnenej z denzných granúl krvných doštičiek indukovaných kolagénom (str. 1445, ľavý stĺpec dokumentu D4).

Podotýkame, že v napadnutom patente nie je uvedené, či bola vyhodnocovaná inhibícia agregácie krvných doštičiek indukovaných kolagénom alebo ADP a indikácia tromboemboloických ochorení v dokumente D7 sa zhoduje s ochoreniami spôsobenými trombom alebo embolom podľa napadnutého patentu.

Vychádzajúc z dokumentu D7 ako dokumentu predstavujúceho najbližší stav techniky, technickým znakom a s tým súvisiacim technickým účinkom, ktorým sa napadnutý patent od neho odlišuje, je prítomnosť prasugrelu vo farmaceutickej kombinácii/prostriedku, použitím ktorého mala byť dosiahnutá oveľa vyššia účinnosť než pri samostatnom použití aspirínu a prasugrelu (str. 3, riadky 40 až 42). Uvedený technický problém bol v napadnutom patente skutočne vyriešený, ako to vyplýva z príkladu 1, v ktorom boli testované inhibičné aktivity aspirínu a prasugrelu samotného, ako aj v kombinácii proti trombogéze alebo trombu, a ktoré boli vyhodnotené s použitím modifikovaného artériovenózneho skratového modelu (t. j. s použitím tzv. shuntu na odbočenie od smeru) u 60 krýs (opísaný v Umetsu a kol., Thomb. Haemost., 39, str. 74 až 83 1978). Z výsledkov uvedených v tabuľke 1 na str. 5 napadnutého patentu je zjavné, že účinok kombinácie prasugrel/aspirín na inhibičnú rýchlosť a hmotnosť trombu bol v porovnaní so samotným aspirínom resp. prasugrelom vyšší ako len aditívny, teda možno hovoriť o dosiahnutí synergického účinku.

Navyše je možné akceptovať aj podporný dokument P3 zverejnený po dátume priority predložený majiteľmi, v ktorom bol potvrdený synergický účinok kombinácie prasugrel/aspirín, kde je na str. 188, ľavý stĺpec uvedený rovnaký testovací model ako v napadnutom patente, ako je to zrejmé aj z obr. 5 na str. 188, pravý stĺpec dokumentu P3.

V súlade s uvedeným je potom objektívnym technickým problémom poskytnutie novej alternatívnej kombinovanej terapie na prevenciu alebo liečenie chorôb spôsobených trombom alebo embolom, 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 zrejmé, teda či by zamenil klopidogrel za prasugrel s očakávaním dosiahnutia synergického účinku kombinácie

prasugrel/aspirín, vychádzajúc z dokumentu D7 samotného alebo v kombinácii s ktorýmkoľvek z namietaných dokumentov.

Najskôr je potrebné vyjadriť sa k tvrdeniu majiteľov, že pripravenie zlepšenej farmaceutickej kompozície na prevenciu alebo liečenie ochorení spôsobených krvnými zrazeninami v krvi nemuselo byť založené na kombinovaní prasugrelu s inou antiagregačnou zlúčeninou, ale mohlo zahŕňať doplnenie radu tienopyridínov ďalšou zlúčeninou, pričom mohli byť použité účinné látky z inej triedy liečiv zverejnených napr. v dokumente D8, resp. označili kangrelor za vhodnejšiu náhradu klopidogrelu v kombinácii s aspirínom, pretože je silným inhibítorom agregácie trombocytov bez rizika predĺženej doby krvácania, pričom jej pôsobenie je reverzibilné, čo prispieva k bezpečnosti jej podávania a navyše nie je prekursorom (dokument P4). Ďalšími vhodnými liečivami boli podľa majiteľov aj abciximab, eptifibatid, tirobifan, roxibifan alebo aggrenox, ktorého kombinácia s aspirínom bola v novembri 2000 považovaná spoločnosťou American College of Chest Physicians za účinnejšiu v porovnaní s kombináciou klopidogrel/aspirín (dokument P5).

V súlade s uvedeným je najskôr potrebné zdôrazniť, ako už bolo vyššie uvedené, že v napadnutom patente nemal byť vyriešený problém poskytnutia alternatívnej/účinnejšej kombinácie ako je kombinácia klopidogrel/aspirín, ale poskytnutie kombinovanej terapie, ktorá je účinnejšia v porovnaní s monoterapiou prasugrelom, resp. aspirínom, teda odborník v oblasti by za najlepší východiskový bod nepokladal dokument opisujúci inú terapiu ako je terapia aspirín alebo účinnou látkou zo skupiny tienopyridínov.

Ďalej je potrebné uviesť, ako už bolo uvedené pri podrobnom rozbere namietaných dokumentov, že použitie všetkých antidoštičkových činidiel opísaných v namietanom dokumente D8 v spojení s aspirínom boli vyhodnotené buď ako menej účinné alebo spôsobujúce nepriaznivé vedľajšie účinky, pričom pozitívnym spôsobom boli hodnotené účinné látky zo skupiny tienopyridínov, kde bolo uvedené, že klopidogrel je účinnejším analógom tiklopidínu. Čo sa týka kangreloru, tento nepatrí do skupiny tienopyridínov, je vhodný iba na intravenózne podávanie a pôsobí reverzibilne na rozdiel od klopidogrelu alebo prasugrelu, pričom cieľom štúdie v dokumente P4 bolo určiť úlohu P2T receptora v amplifikácii aktivácie ľudských krvných doštičiek, agregácii, sekrécii a prokoagulačnej aktivity. Čo sa týka aggrenoxu, autori článku v dokumente P5 uviedli, že v žiadnej štúdii nebol porovnaný aggrenox so štandardnou schválenou dávkou aspirínu, a teda nemôžu tvrdiť, že aggrenox je účinnejší v porovnaní s aspirínom, ktorý bol v čase priority napadnutého patentu považovaný za „zlatý štandard“ antidoštičkových činidiel.

Ako už bolo uvedené, z podrobného rozboru namietaných dokumentov D4 a D5 je zjavné, že prasugrel bol v čase priority napadnutého patentu účinnejším a bezpečným antiagregačným činidlom ako klopidogrel, s rýchlym nástupom účinku a dlhodobým pôsobením, čo bolo preukázané v predklinických aj klinických skúškach, je proliečivom rovnako ako klopidogrel, pričom je po orálnom podaní rýchlo absorbovaný a premenený na aktívny metabolit s následnou rýchlou blokáciou ADP receptorov na ľudských krvných doštičkách, a preto by odborník v oblasti očakával, že kombinácia prasugrel/aspirín bude účinnejšia ako monoterapie aj vzhľadom na to, že aspirín (v čase priority napadnutého patentu významne používané antidoštičkové činidlo) je inhibítor cyklooxygenázy a jeho antiagregačný účinok je špecifický proti agregácii krvných doštičiek indukovaných tromboxánom-A<sub>2</sub>, teda mechanizmom odlišným od tienopyridínových proliečiv, pričom klinicky kombinovaná liečba aspirínom a klopidogrelom vykazovala synergické účinky pri ochoreniach spôsobených trombom alebo embolom. Samotní majitelia vo svojom vyjadrení označili prasugrel za najpokrokovejšiu terapiu, ktorá bola dostupná v čase priority napadnutého patentu vzhľadom na to, že prasugrel, ako uviedli majitelia, bol považovaný za najúčinnejšie antiagregačné činidlo s rýchlym nástupom účinku so zriedkavými vedľajšími účinkami, ktorý je výhodnou alternatívou klopidogrelu alebo tiklopidínu.

Vzhľadom na uvedené by odborník v danej oblasti techniky zrejším spôsobom, bez nutnosti vynaloženia vynálezcovského úsilia vyriešil definovaný objektívny technický problém a bol by motivovaný zameniť klopidogrel v kombinácii z dokumentu D7 účinnejším tienopyridínom prasugrelom, a to na základe informácií uvedených v dokumentoch D4, resp. D5, pričom by očakával dosiahnutie synergického účinku, a teda predmet riešenia definovaný v hlavnom patentovom nároku v čase udelenia nespĺňal podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Ďalej je potrebné posúdiť vynálezcovskú činnosť patentových nárokov 2 až 4 závislých na hlavnom patentovom nároku.

Podľa závislého nároku 2 je farmaceuticky prijateľnou soľou prasugrelu hydrochlorid alebo maleát, podľa závislého nároku 3 je farmaceutický prostriedok použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú

spôsobené trombom alebo embolom u teplokrvných živočíchov a podľa závislého nároku 4 je farmaceutický prostriedok použitý na prevenciu alebo liečbu chorôb, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom u ľudí.

Z relevantných namietaných dokumentov možno vo vzťahu k znakom uvedeným v patentových nárokoch 2 až 4 pokladať namietaný dokument D7 za dokument predstavujúci najbližší stav techniky z rovnakých dôvodov ako bolo uvedené pri posudzovaní hlavného patentového nároku, pričom technický znak použitia prasugrelu vo forme soli, výhodne vo forme hydrochloridu a maleátu je známe z namietaného dokumentu D9 (str. 29). Zároveň je známe aj použitie klopidogrelu, aspirínu, resp. prasugrelu na prevenciu alebo liečbu trombózy alebo embólie, ako bolo uvedené aj v namietaných dokumentoch D4 a D5 alebo aj v namietanom dokumente D3, a preto aj predmet riešenia definovaný v závislých nárokoch 2 až 4 je možné považovať za zrejmy a nevyžadujúci si vynaloženie vynálezcovského úsilia vzhľadom na všetky vyššie uvedené argumenty, a teda nespĺňajúci podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

V nezávislom patentovom nároku 5 je definovaný kit na prevenciu alebo liečbu chorôb spôsobených trombom alebo embolom, ktorý obsahuje prasugrel alebo jeho farmaceuticky prijateľnú soľ a aspirín, ktoré sú podávané simultánne alebo postupne. V namietanom dokumente D7 je v stĺpci 4 uvedené, že aspirín bol podávaný jednu hodinu po poslednom podaní klopidogrelu, čo predstavuje postupné podávanie a v patentovom nároku 9 je definované súčasné podávanie klopidogrelu a aspirínu, preto aj pre nezávislý nárok 5 je dokument D7 považovaný za najbližší stav techniky v súlade s odôvodnením uvedeným vyššie. Je nutné však uviesť, že v napadnutom patente nie je možné nájsť žiadnu zmienku o „kite“ ako takom a zo str. 3, posledný odsek je možné len vyvodit', že účinné látky môžu byť podávané oddelene alebo súčasne, avšak v testoch uvedených v napadnutom patente bol použitý prasugrel syntetizovaný podľa japonskej patentovej prihlášky č. Hei 6-41139 a aspirín bol zakúpený od firmy Sigma Chemical Co. (str. 4, riadky 54 až 56), teda neboli použité vo forme „kit of parts“ (súprava liečiv od jedného výrobcu v jednom balení). Zároveň je potrebné zdôrazniť, že z technického znaku „simultánne alebo postupné podávanie“ nie je zrejmy žiaden technický účinok, ktorý by bol odlišný od technického účinku vyplývajúceho z technických znakov definovaných v hlavnom patentovom nároku, preto ani riešenie definované v nároku 5 nie je možné považovať vzhľadom na argumenty uvedené pri posudzovaní hlavného patentového nároku za spĺňajúce podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Čo sa týka závislých patentových nárokov 6 a 7, tieto definujú jednu z alternatív nároku 5, teda kit na simultánne podávanie (nárok 6) a kit na postupné podávanie (nárok 7), preto z rovnakých dôvodov ako platia pre nárok 5, patentové nároky 6 a 7 nespĺňajú podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Pre patentové nároky 8 až 10, ktoré sú závislé na nároku 5, platia rovnaké argumenty a závery, ako pre patentové nároky 2 až 4.

Zo znenia nezávislých patentových nárokov 11 až 13, ktorým je použitie kombinácie dvoch známych účinných látok prasugrelu a aspirínu, vyplýva, že technický účinok použitia kombinácie prasugrel/aspirín na prevenciu alebo liečenie chorôb spôsobených trombom alebo embolom predstavuje v zmysle rozhodnutí veľkého sťažnostného senátu EPÚ č. G 2/88 a G 6/88 technický znak, na ktorý je nutné pri posudzovaní podmienok patentovateľnosti prihliadať.

V opise na str. 3, riadky 30 až 40 sú uvedené príklady ochorení, ktoré sú spôsobené trombom alebo embolom, resp. ochorenia indikované agregáciou krvných doštičiek. V namietanom dokumente D7 je v stĺpci 2, riadky 22 až 33 uvedené, že klopidogrel je účinný pri tromboembolických ochoreniach, pričom príklady takýchto ochorení sa zhodujú s chorobami uvedenými v napadnutom patente. Vzhľadom na to, že aspirín bol považovaný za liek prvej voľby pri liečbe alebo prevencii ochorení spôsobených trombom alebo embolom a klopidogrel patrí do rovnakej skupiny liekov ako prasugrel s rovnakým použitím v medicíne, je možné aj pre patentové nároky 11 až 13 považovať dokument D7 za dokument predstavujúci najbližší stav techniky. Ďalej je potrebné uviesť, že v kombinácii podľa napadnutého patentu nie sú účinné látky použité na novú indikáciu, resp. na liečenie alebo prevenciu odlišných ochorení, a preto len poskytnutie neočakávaného účinku môže byť považované za vynálezcovské. Ako však bolo uvedené pri posudzovaní hlavného patentového nároku, odborník v danej oblasti by očakával dosiahnutie synergického účinku predmetnej kombinácie, teda zámena klopidogrelu prasugrelom v kombinácii z dokumentu D7 by bola pre odborníka v danej oblasti techniky zrejma a vyplývajúca z obsahu dokumentov D4 alebo D5. Vzhľadom na uvedené ani predmet riešenia definovaný v nezávislých patentových nárokoch 11 až 13 v čase udelenia nespĺňal podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Pre závislé patentové nároky 14 až 19 platia rovnaké argumenty a závery, ako boli uvedené pri ostatných závislých nárokoch, a preto ani predmet riešenia v nich definovaný nie je možné považovať za vynálezcovský a spĺňajúci podmienku vynálezcovskej činnosti podľa § 8 patentového zákona.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti je možné konštatovať, že po posúdení všetkých predložených relevantných dôkazov a zohľadnení podporných dokumentov vyplynulo, že predmet napadnutého patentu udelených patentových nárokov 1 až 19 nevyhovuje ustanoveniu § 8 patentového zákona, teda nie je výsledkom vynálezcovskej činnosti, na základe čoho bolo rozhodnuté tak, ako je uvedené vo výrokovej časti tohto rozhodnutia.

#### Poučenie o opravnom prostriedku:

Podľa § 55 ods. 1 zákona č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov možno proti tomuto rozhodnutiu podať na úrade rozklad v lehote 30 dní od jeho doručenia. Včas podaný rozklad má odkladný účinok. 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. Eva Bušová  
Advokátska kancelária  
Tobrucká 6  
811 02 Bratislava

ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN  
Patentová, známková a právna kancelária, v.o.s.  
Palisády 36  
811 06