

## Klinické zkoušení a registrace léčiv

Lékové autority povolují používat léčivo v terapii, jen když je prokazatelně **účinné a bezpečné**. U **generik**, tj. kopií již zavedených léčiv, se za dostatečný průkaz účinnosti a bezpečnosti považuje **chemická, fyzikální a zejména biologická ekvivalence** s povoleným originálním přípravkem doložená vhodnými zkouškami. U **nových léčiv** je však prokázání účinnosti a bezpečnosti podstatně náročnější.

Biologické zkoušení nových léčiv je velmi náročné finančně, časově i organizačně. Rozhodování, zda k němu přistoupit, je jednoduché, je-li léčivo určeno pro terapii nemoci nebo poruchy, pro niž dosud neexistoval vhodný lék. To je však dnes spíše výjimkou. Častěji se zvažuje, jaké přednosti nové léčivo může mít: zda je účinnější než dosud používaná léčiva, nebo zda při stejné účinnosti má nižší vedlejší toxické účinky, popř. zda se od dosavadních léčiv liší mechanismem účinku a může je tedy v terapii doplnit nebo nahradit, když se na dosavadní léčiva vyvine rezistence.

Pro posouzení perspektivy léčiva jsou důležité výsledky již zmíněných **preklinických („neklinických“) zkoušek**. Zjišťuje se při nich účinnost a bezpečnost látky pomocí vhodně zvolených modelů, které více či méně odpovídají určité situaci nebo stavu u člověka. Zkoušky se zprvu provádějí *in vitro* s cílovými biomakromolekulami (např. s enzymem, který má být léčivem inhibován), buněčnými kulturami a tkáňovými preparáty a nejnověji tzv. organoidy, trojrozměrnými uměle vypěstovanými buněčnými strukturami, které napodobují tkáň určitého orgánu nebo nádory, pak i *in vivo*, na pokusných zvířatech. Při posuzování výsledků těchto zkoušek je třeba stále mít na paměti jejich **modelový charakter**. Příznivý výsledek proto ještě **není dostatečným důvodem pro zavedení léčiva do terapie, ale pouze podkladem pro rozhodování, zda je možné a účelné začít léčivo zkoušet na člověku**. Na základě výsledků preklinických zkoušek se vypracovává žádost o **povolení prvního podání léčiva člověku**.

Žádost se spolu s výsledky preklinických zkoušek předkládá příslušné lékové agentuře, kterou je v ČR SÚKL, Státní ústav pro kontrolu léčiv, ve Spojených státech FDA, Food and Drug Administration, nadnárodním orgánem pro země EU je EMA, European Medicines Agency. Jsou-li podklady úplné a výsledky preklinických zkoušek příznivé, posoudí autority žádost kladně a povolí první podání člověku, tedy zahájení klinických zkoušek.

**Klinické zkoušky** (clinical trials, clinical studies) nového léčiva mají obvykle **3 fáze**. Po jejich skončení klinických zkoušek může výrobce podat **žádost o registraci léčiva**.

Na základě zdokumentovaných výsledků klinických zkoušek pak lékové autority hodnotí, zda je léčivo pro terapii skutečně potřebné, zda je přínosem proti dosavadnímu stavu terapie určitého onemocnění a zda jeho podání nemocným nebude znamenat nežádoucí zatížení nebo dokonce ohrožení pacientů nebo některých jejich skupin.

V případě, že výsledky hodnocení jsou příznivé, vydá léková autorita **registrační výměr**, tj. povolení k uvedení léčiva na trh (anglický termín „marketing authorisation“ je v tomto směru výstižnější). Ani tím však posuzování nového léčiva nekončí. Výrobce musí po uvedení léčiva do terapeutické praxe zajistit jeho dlouhodobé „postmarketingové“ sledování (postmarketing surveillance, někdy označované i jako fáze IV klinického zkoušení).

Přitom se na základě hlášení lékařů sleduje účinnost a bezpečnost a hodnotí vzácnější vedlejší účinky. Tyto účinky nelze vždy odhalit při klinickém zkoušení, protože se mohou projevit jen u některých skupin pacientů, při současném podání s jinými léčivy apod. Při výskytu problémů může registrační instituce nařídít doplnění údajů na štítcích a příbalových letácích o varování před nově zjištěnými vedlejšími účinky. Jsou-li závažné, může být léčivo dokonce z trhu staženo.

Klinické zkoušení je značně nákladné. Finanční zajištění zkoušek představuje podstatnou položku v nákladech na výzkum a vývoj nového léčiva.

Náklady na klinické zkoušky nového léčiva dosahují stamilionů dolarů. Mohou je proto financovat jen kapitálově velmi silné farmaceutické firmy. Menší firmy a výzkumná pracoviště proto obvykle vývoj končí základním preklinickým otestováním. Pokud ve zkoušení pokračují, pak většinou jen ve spolupráci s velkými firmami, kterým přenechávají na léčivo licenci. Velké firmy si takto zajišťují asi čtvrtinu portfolia nových léčiv. Neúspěch klinických zkoušek snižuje cenu akcií firmy. Přesto si firmy nedovolují výsledky falšovat, protože kdyby léčivo bylo povoleno a pak muselo být pro vedlejší účinky staženo z trhu, mohl by být výrobce ohrožen nejen propadem cen akcií, ale i soudními žalobami žádajícími vysoké odškodnění za poškození zdraví. Ty jsou podávány i v případech, kdy léčivo stáhne z trhu sám výrobce. V posledních letech tak byla postižena např. fa Bayer, která z trhu stáhla cerivastatin (Baycol, Lipopay) nebo firma Merck, která musela stáhnout z trhu svůj protizánětlivý lék rofecoxib (Vioxx).

Klinické hodnocení léčiv se provádí podle zásad **správné klinické praxe**. Postup a podmínky zkoušek jsou předepsány zákonnými předpisy a vyhláškami vycházejícími ze směrnic ICH Efficacy Testing. V ČR to je vyhláška č. 226/2008 Sb., která navazuje na zákon o léčivech č. 378/2007 Sb.

Zkoušení **nových** léčiv povolují lékové agentury na základě žádosti zadavatele („sponzora“ zkoušky). V zahraničí se žádost označuje anglickou zkratkou IND (Investigational New Drug Application). Žádost má předepsanou strukturu. Obsahuje základní informaci o novém léčivu, obecný plán zkoušení, informace o chemickém složení, výrobě a kontrole jakosti substance i léčivého přípravku, dosavadní farmakologické a toxikologické údaje a diskusi o potenciálních terapeutických přínosech a rizicích podání léčiva a protokol plánované klinické zkoušky. Dále je v žádosti zdůvodněný návrh způsobu podání, velikost dávky, dávkovací schéma a doba podávání, jakož i jména, pracoviště a kvalifikace zkoušejících, plán a typ zkoušení, způsoby hodnocení účinnosti a bezpečnosti léčiva, počet a charakteristika subjektů, na nichž bude klinické hodnocení prováděno a protokoly pro jejich vyšetření zaměřené zejména na zjištění nežádoucích vedlejších účinků, případy, kdy má být zkoušení zastaveno nebo upraveno dávkování, způsob monitorování zkoušek, zaznamenávání a uchovávání dat, popř. publikování výsledků, popis statistických metod, které budou k hodnocení použity a jména a pracoviště, kde se budou provádět laboratorní zkoušky a analýzy. Pro studium farmakokinetiky musí být předem vypracovány a při preklinickém zkoušení ověřeny metody analytického stanovení léčiva v biologických materiálech. V žádosti musí být rovněž uvedeny informace o finančním zajištění studie a dokumenty stvrzující „**informovaný souhlas**“ dobrovolníků nebo pacientů (u nezletilých nebo nesvéprávných pacientů jejich zákonných zástupců) se zařazením do studie a o pojištění účastníků zkoušek. Součástí žádosti je dokument „**Soubor informací pro zkoušejícího**“ (Investigator's Brochure), který obsahuje údaje o fyzikálních, chemických a farmakologických vlastnostech léčiva a jeho formulaci, dále o výsledcích preklinických zkoušek s přehledem farmakodynamických, farmakokinetických a toxikologických vlastností zjištěných u pokusných zvířat, popř. i u člověka (nemá-li být předmětem zkoušení první podání člověku) a konečně diskuse preklinických a předchozích klinických výsledků, z níž pak vyplnou konkrétní pokyny pro zkoušejícího.

Na základě tzv. Helsinské deklarace je součástí hodnocení žádosti o povolení zkoušek nového léčiva na člověku také posouzení **souvisejících etických otázek**.

Helsinská deklarace byla přijata na 18. světovém lékařském shromáždění v r. 1964 v Helsinkách a od té doby byla několikrát doplněna. Je souhrnem doporučení týkajících se biomedicínského výzkumu na člověku. Podle deklarace musí **etická komise** předem posoudit, zda klinické hodnocení je opodstatněné, zda předpokládané riziko pro zúčastněné dobrovolníky nebo pacienty nepřevyšuje předpokládaný přínos a zda jsou dostatečným způsobem zajištěna práva a bezpečnost subjektů účastnících se hodnocení léčiva. Zvláštní pozornost je přitom věnována zkouškám, jichž se účastní dětští pacienti. Stanovisko etické komise je klíčové, bez souhlasu etické komise nemůže být klinické zkoušení zahájeno. Etická komise je ustavena pro zařízení, kde se zkoušení bude provádět. Zkouší-li se léčivo na více pracovištích, ustavuje etickou komisi pro multicentrické hodnocení Ministerstvo zdravotnictví. Komise bývá pětičlenná, má být nezávislá na zadavateli studie („sponzorovi“), zkoušejících lékařích i na vedení zkušebního zařízení, jeden ze členů má mít laické povolání. Povolněním zkoušek činnost etické komise nekončí. Komise vykonává dohled nad zkouškami a může případně rozhodnout o jejich dočasném pozastavení nebo dokonce ukončení.

Žádost doloženou stanoviskem etické komise posuzuje příslušný kompetentní orgán. V ČR to je podle zákona o léčivech Státní ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL), který zkoušení může povolit nebo zamítnout.

Aby neohrozilo zamítnutí, musí při přípravě klinického hodnocení a vypracování žádosti o jeho povolení spolupracovat lékaři, farmakologové, chemici a další odborníci. Při plánování zkoušek je třeba brát v úvahu přirozenou variabilitu dobrovolníků nebo pacientů, rozdíly v průběhu a stadiu jejich onemocnění i jejich stavu (paralelní jiné onemocnění, těhotenství, věk apod.), možnost nežádoucích interakcí s jinými léčivy nebo složkami potravin a také postoje pacienta a/nebo lékaře k novému léčivu. Cílem je odlišit účinek léčiva od vlivu jiných faktorů, jakými jsou např. spontánní změna průběhu onemocnění nebo očekávání pacientů i zkoušejících. SÚKL má do 10 dnů od doručení žádosti posoudit její úplnost a pak, obvykle do 2 měsíců (lhůta může být ve složitějších případech i delší, maximálně však 6 měsíců) má zkoušení povolit nebo zamítnout.

Pacienti, kteří se přihlásili ke zkouškám, si často od nového léčiva slibují příznivý výsledek. To zvyšuje pravděpodobnost, že se takový výsledek projeví i v případě, že léčivo předpokládaný účinek nemá. Jindy se pacienti mohou naopak léku obávat. Aby se zkreslení výsledků klinického zkoušení léčiva předešlo, má být k dispozici možnost srovnání. Tou je podání **placeba**, neúčinného neškodného přípravku, který má stejný vzhled jako zkoušené léčivo.

Ukázalo se, že placebo vyvolává léčebný účinek (ale někdy naopak i „placebovou toxicitu“) v průměru u 20-40% pacientů. Efekt placebo se nejvíce projevuje při léčbě subjektivních potíží, jako je bolest, nespavost, deprese apod.

Zkouší-li se nový lék určený pro závažná onemocnění vyžadující trvalou léčbu a při podávání placebo by se mohl zdravotní stav pacientů zhoršit, srovnává se jeho účinnost s **dosavadním nejlepším nebo standardně používaným lékem**. Pacienti se při klinickém zkoušení rozdělují do skupin, z nichž jedna dostává zkoušené léčivo a druhá placebo nebo známý lék. Výsledky se pak porovnají.

Aby výsledky nebyly očekáváním pacientů ovlivněny, pacienti nevědí, do které skupiny byli zařazeni. Klinická studie se proto označuje jako (**jednoduše**) „**zaslepená**“. Kromě očekávání pacientů může výsledek ovlivnit i ošetřující lékař svým očekáváním, popř. preferováním některých pacientů. Aby se tak nestalo, nebývá někdy ani on informován o zařazení pacientů do skupin. V tomto případě jde o „**dvojitě zaslepenou studii**“ a klíč k výsledkům má až třetí osoba. Někdy se podávání účinných látek a placebo v určitých intervalech střídá, přitom se hovoří o „**zkřížené studii**“. Pacienti jsou do skupin zařazováni zcela náhodně (**randomizovaná studie**), případně mohou být předem rozříděni do **skupin** („kohort“) podle věku, pohlaví, stadia onemocnění apod., a teprve v těchto skupinách se pak provádí náhodný výběr. Zkoušení může být prováděno na jednom medicinském pracovišti, časté je však provádění zkoušek na více pracovištích (**multicentrická studie**), někdy dokonce ve více zemích.

Klinické zkoušení probíhá pod dohledem „**monitora**“, kterého určí sponzor studie.

Cílem monitoringu klinických zkoušek je v první řadě zajistit, aby byla dodržena lidská práva a pohoda dobrovolníků nebo pacientů, aby oznamované výsledky byly správné, přesné, úplné a řádně zdokumentované a aby zkoušení probíhalo v souladu se schváleným plánem a protokolem zkoušek a byly při něm dodrženy zásady správné klinické praxe. Subjekty zkoušení jsou přitom pod stálým lékařským dohledem a podrobují se různým vyšetřením, aby se včas zjistily případné nežádoucí účinky léčiva. Jsou-li tyto účinky závažné, musí to zkoušející lékař neprodleně ohlásit monitorovi, který o nich informuje zadavatele studie i etickou komisi. Ta pak může odvolat svůj souhlas s dalším zkoušením léku, který se jeví jako rizikový nebo může zkoušení pozastavit do doby, než se objasní některé okolnosti (např. důvody zhoršení zdravotního stavu, které se zkoušeným léčivem nesouvisí). Pokud to neucíní sám zadavatel, pak SÚKL nebo podobná instituce na základě stanoviska etické komise klinické zkoušení zastaví nebo přeruší. Určitou prevencí případných neúspěchů má být **adaptivní klinické zkoušení**, kdy se podle dosažených výsledků mění zkušební protokol, např. se upravují dávky podávaného léčiva nebo se na základě sledování vhodných biomarkerů určitá skupina pacientů ze zkoušek vyřadí. Lékové autority adaptivní zkoušení povolují, je-li takové provedení odůvodnitelné a s možností úpravy hodnotících kritérií je předem počítáno.

Klinické hodnocení probíhá v několika fázích. Po skončení každé fáze zpracovává zadavatel souhrnnou zprávu s předepsaným obsahem. Zpráva s podrobným hodnocením výsledků je nejdůležitější součástí žádosti o povolení další fáze klinického zkoušení nebo po skončení zkoušek žádosti o registraci léčiva.

Žádost o povolení další fáze klinického hodnocení musí obsahovat podobné údaje jako žádost o první podání léčiva člověku, zejména shrnutí dosavadních výsledků klinického hodnocení a plán dalších zkoušek, údaje o pacientech, dokumenty potvrzující jejich informovaný souhlas se zařazením do zkoušek a opět vyjádření etické komise.

**Klinické zkoušky fáze I** jsou zaměřeny spíše na bezpečnost nového léčiva než na jeho účinnost. Cílem je zjistit případné rozdíly mezi odezvou u člověka ve srovnání s výsledky zkoušek na zvířatech.

Zkoušky fáze I se obvykle provádějí s menším souborem zdravých dobrovolníků, kteří jsou pojištěni a za účast placebo. V případech, kdy je léčivo potenciálně toxické, ale tato nevýhoda je vyvážena možností léčení život ohrožujících onemocnění (např. rakovina nebo AIDS), se zkoušky provádějí u pacientů dobrovolníků. Někdy přitom jde o pacienty v terminálním stadiu onemocnění, u nichž dosavadní způsoby terapie selhaly. To bývá předmětem diskusí. Z etických důvodů by nebylo správné, kdyby se zkoušení účastnili pacienti, kteří mají naději na vyléčení dosavadními způsoby terapie, naopak by ale nebylo ospravedlnitelné, kdyby se zkoušek nemohli účastnit to, pro něž léčivo přinese novou naději na pokračování života. Nejsou-li při zkoušce zjišťovány lékové a jiné interakce, nemají dobrovolníci během zkoušek používat bez vědomí lékaře jiná léčiva, kouřit nebo pít nápoje obsahující kofein a alkohol.

Zkoušky fáze I obvykle zahajují **studiem zvyšování dávky** (dose escalation study).

Zkoušky provádí vyškolený farmakolog na specializovaném pracovišti. Studie může být otevřená, kdy lékaři i dobrovolníci nebo pacienti vědí, co je jim podáváno. Nejprve je podána malá dávka léčiva určená podle preklinických výsledků.

Např., byla-li nejvyšší tolerovaná dávka léčiva (která nevyvolává toxické vedlejší účinky) u pokusných zvířat 50 mg/kg, pak se 6-12 dobrovolníkům podá dávka 5 mg/kg, pro srovnání může být 2-4 subjektům podáno placebo. Zjistí-li se, že dávka je bezpečná, podané množství se zvyšuje (obvykle podle schématu 1 – 2 – 2,6 – 3,1 – 3,5 – 3,8 – 4,1 x atd.) až do doby, kdy se poprvé projeví mírné nežádoucí vedlejší účinky. Tato podaná dávka se pak považuje za maximální tolerovanou dávku. Při dalších zkouškách se pak léčivo podává v menších, ale účinných dávkách. Při zkoušení perorálních léčiv, kdy je zvyšována dávka, se léčivo obvykle nejprve podává v kapslích v práškové formě. Pokud se v další fázi má léčivo podávat v jiné formě (např. tabletách), je třeba provést studii bioekvivalence obou lékových forem.

Ve fázi I se kromě zkoušek dávkování provádí i studium farmakokinetických parametrů.

Pacientům je během zkoušení odebírána krev a moč pro stanovení koncentrace léčiva a jeho metabolitů. K usnadnění studia farmakokinetiky může být dobrovolníkům podáváno léčivo izotopicky značené. Ve fázi I se také mohou studovat interakce léčiva s potravinami (cílem je zjistit, zda léčivo má být podáno před nebo po jídle) a účinek léčiva na některé speciální skupiny zkoumaných subjektů (skupiny pacientů podle pohlaví, stáří apod.).

Fáze I trvá asi 1 rok, účastní se jí několik desítek dobrovolníků a náklady se pohybují mezi 2,5-4 mil. \$ (asi 22 tis. \$ na 1 pacienta). Zjistí-li se výskyt závažných vedlejších účinků, je zkoušení zastaveno.

V lednu 2016 musela např. francouzská firma Biotrial zastavit zkoušky nového nízkomolekulárního přípravku BIA 10-2474 portugalské firmy Bial s nezveřejněnou strukturou (podle některých pramenů mělo jít o kanabinoid) určeného pro léčbu úzkostných stavů a podobných poruch. Několik z 90 dobrovolníků, kterým byl přípravek od září 2015 opakovaně podáván, muselo být pro vážné problémy hospitalizováno. Jeden dokonce zemřel a u pěti dalších mělo dojít k nevratným změnám v mozku. Rozbor příčin naznačil, že při zkoušce nebyla respektována doporučení EMA, zejména nedošlo k přerušení zkoušek hned po výskytu prvních zdravotních problémů. V jiných případech byly klinické zkoušky přerušeny do doby, než byly objasněny příčiny zdravotních problémů účastníků. Ty nemuselo způsobit testované léčivo, ale třeba i nevhodný výběr osob pro testování.

Jsou-li výsledky fáze I příznivé, povolí příslušná autorita **fázi II klinického zkoušení**.

Zkoušky fáze II se provádějí u pacientů trpících chorobou, k jejíž léčbě je léčivo určeno. Účastní se jich několik desítek až stovek pacientů dobrovolníků. Provádějí se na specializovaných klinických pracovištích. Někdy se dělí na počáteční „pilotní“ studii (fáze IIa), které se účastní omezený soubor pacientů (10-20) a která může být jednoduše zaslepená. Pozdější studie fáze IIb pak pokračuje u většího počtu pacientů jen v případě příznivých výsledků pilotní studie. Zkoušky fáze II trvají obvykle asi 2 roky a náklady mohou přesáhnout 10 mil. \$ (nyní v průměru činí kolem 40 tis. \$ na pacienta).

Někdy může být ve fázi II zkoušeno podání různých dávek léčiva, popř. různé režimy terapie. Pacienti jsou přitom rozděleni do několika skupin. Rozdělení do skupin může být zcela nahodilé, jindy mohou být vybrány skupiny a podskupiny podle určitých charakteristik, např. podle věku, pohlaví, zdravotního stavu apod. V každé takové podskupině jsou pak pacienti dále rozčleněni již zcela náhodně. Cílem je zjistit, jaký způsob léčby a pro jaký okruh pacientů bude nevhodnější. Zatímco cílem fáze I bylo prokázat bezpečnost léčiva, fáze II je orientována především na průkaz jeho terapeutické hodnoty. Avšak ani bezpečnost není opomíjena, pacienti jsou pravidelně vyšetřováni a kontrolováni pomocí biochemických nebo i fyzikálních testů (např. EKG). Vedlejší účinky jsou zaznamenávány, aby mohlo být správně porovnán poměr mezi rizikem použití a přínosy léčiva (risk-benefit ratio). Pro hodnocení přínosů se v plánu studie vytýčí parametry, jichž má být dosaženo. Je výhodné, když je lze kvantitativně vyhodnotit (např. dobu do uzdravení nebo nového vypuknutí onemocnění, změny velikosti nádoru u onkologických onemocnění, změnu počtu určitého typu krvinek, aktivity jaterních enzymů, množství virových částic nebo jiných patogenních mikroorganismů v tkáních apod., u smrtelných onemocnění může být kritériem i střední doba přežití pacientů). Někdy je však třeba účinnost posuzovat na základě subjektivních vyjádření pacientů (např. zmírnění pocitu bolesti, úzkosti apod.) zaznamenávaných v dotaznících, které mají být sestaveny tak, aby účinnost terapie i vedlejší účinky co nejlépe postihly. Současně s posuzováním účinků jsou zjišťovány farmakokinetické parametry, protože ty se u nemocných mohou odlišovat od parametrů zdravých dobrovolníků. Větší rozdíly lze očekávat zejména u látek určených k léčbě onemocnění žaludku, střev, jater a ledvin.

Po prvních dvou fázích klinických zkoušek musí farmaceutické firmy na základě důkladného posouzení rizik a přínosů rozhodnout, zda požádat o povolení **klinických zkoušek fáze III**.

Rozhodování není snadné. I předchozí fáze zkoušek byly nákladné, ovšem náklady na zkoušky fáze III je zpravidla značně převyšují a činí ~ 50 tis. \$ na pacienta. Správně naplánovat, zorganizovat, monitorovat a řídit klinické zkoušky fáze III je těžké. Provádějí se i u tisícovek pacientů, kteří musí být sponzorem pojištěni. Bývají multicentrické, tedy prováděné na různých pracovištích. Ta jsou často v několika různých zemích, protože se tak lépe prokazují přínosy léku pro co možná nejširší populaci. V poslední dekádě se staly dosti vyhledávaným místem pro klinické zkoušky nových léčiv i země střední a východní Evropy. Srovnání počtu neshod se zásadami správné klinické praxe zjištěných auditory americké FDA ukázalo, že kvalita zkoušek v bývalých zemích východního bloku je dokonce vyšší než v západoevropských zemích, náklady na zkoušení jsou přitom podstatně nižší. Pak se do popředí dostaly Čína, Indie a Brazílie, kde jsou náklady na zkoušení ještě nižší a přitom je tam i více pacientů. Přes tyto výhody zaujímala díky vysoké kvalifikaci zkoušejících ČR v pořadí atraktivnosti zemí pro klinické zkoušení páté místo, hned za výše vyjmenovanými zeměmi a USA (kde je zase nejlepší infrastruktura). Renomé Indie a Číny ale před časem pokazilo zjištění o falšování výsledků některých tam prováděných klinických zkoušek.

Způsob provedení zkoušek fáze III se má pokud možná co nejvíce blížit podmínkám praktického používání léčiva. Počet zkoušených dávek léčiva a léčebných režimů je proti zkouškám fáze II zúžen. Zkoušky jsou dvojité zaslepené. Výsledky získané na různých pracovištích mají být podobné.

Podobně jako u fáze II mohou být i klinické zkoušky fáze III rozděleny do dvou dílčích fází IIIa a IIIb. Pro zkoušení mohou být vyčleněny některé speciální skupiny pacientů – podle stáří, stadia nemoci apod. Starším pacientům, ale i dětem nebo těhotným je často třeba upravit režim terapie a dávky léčiva snížit. Starší organismus léčivo pomaleji odbourává a vylučuje z těla. U starších pacientů je také snížena hladina plasmatických bílkovin, což může vést ke zvýšení koncentrace léčiva v krvi. Současný výskyt více onemocnění (polymorbidita) léčených dalšími léčivy může u nich zapříčinit nežádoucí lékové interakce. Rizikem je také nedostatečná compliance, nedodržování předepsaného léčebného režimu staršími pacienty – zapomenuté nebo naopak opakované požití léčiva, které může vést k předávkování.

Fáze III obvykle trvá nejméně 3 roky. Léčiva určená pro dlouhodobou léčbu mají přitom být podávána nejméně 1 – 1,5 roku. I po skončení zkoušek musí být pacienti po určitou dobu monitorováni.

Některé léky musely být staženy z trhu pro závažné vedlejší účinky, které byly zjištěny až po zavedení léčiva do praxe. V médiích se pak objevily úvahy o tom, že doba a rozsah klinického zkoušení nových léků nedostačují k řádnému posouzení jejich bezpečnosti. Opatřením pro zvýšení bezpečnosti nových léčiv stal požadavek EMA na souhrnné publikování **všech** výsledků klinického zkoušení, tedy i na oznamování pozorovaných vedlejších účinků uplatňovaný od 1.1.2015 (předtím výrobci většinou zveřejňovali pouze pozitivní výsledky).

Před několika lety po protestních manifestacích pacientů s AIDS v USA na sklonku 80. let minulého století a nedávno po vypuknutí epidemii eboly a publikování informací o dopadu infekcí virem zika naopak média (a v poslední době i americký prezident Trump) kritizovala lékové autority za to, že vývoj, zkoušení a schvalování nových léků jsou příliš zdoluhavé. Současné průměrné doby klinického zkoušení a následného schvalování nových léčiv ale představují určitý kompromis mezi snahou získat co nejkvalitnější údaje a přitom zavádění nových léků zbytečně neprodlužovat a neprodrazovat. Pro urychlení postupu schvalování může být přípravkům pro léčbu závažných onemocnění udělen statut rychlého přednostního posouzení („fast track“) výsledků klinických zkoušek.

Výsledky klinických zkoušek fáze III představují nejdůležitější dokument, který je přikládán k žádosti o registraci nového léčiva, tj. o povolení k jeho uvedení na trh. Žádost důkladně prozkoumávají příslušné státní nebo nadnárodní lékové úřady, jakými je např. v ČR SÚKL, které pak rozhodnou, zda léčivo splňuje požadovaná kritéria a výsledky zkoušek postačují k tomu, aby bylo povoleno pro široké využití. Registrace je důležitým mezníkem vývoje léčiva, neznamená však, že končí sledování jeho účinnosti a bezpečnosti, které i pak pokračuje „**postmarketingovým**“ **sledováním** neboli **farmakovigilancí**.

Léčivo je nejprve povoleno pro kontrolovanou preskripci, tj. výsledky léčby dosažené při jeho předepisování jsou pečlivě sledovány. Předepsaná doba postmarketingového sledování je nejméně 5 let. Cílem tohoto sledování (někdy označovaného jako fáze IV klinického zkoušení) je doplnění výsledků předchozích klinických studií o posouzení rizik, které přináší široká preskripce léčiva u běžné populace tvořené nejružnějšími skupinami pacientů, kteří mohou mít další problémy, současně užívají řadu dalších léků apod. V úvahu je třeba brát i to, že některé jevy, jako je rezistence nebo přecitlivělost na léčivo, se mohou vyvíjet jen pozvolna. Projeví se tedy až po dlouhotrvajícím podávání přípravku, tedy až v době přesahující dobu zkoušení. Proto je nezbytné léčivo po uvedení na trh nejen sledovat, ale také pružně reagovat na zjištěné vedlejší účinky.

Ze zákonů statistiky vyplývá, že všechny závažné vedlejší účinky léčiva nemusí být odhaleny ani při jeho rozsáhlém zkoušení u tisíců pacientů z různých skupin. Jestliže se některá anomálie, např. určitá metabolická porucha, vyskytne pouze u 1% pacientů, pak k tomu, aby byl spolehlivě zjištěn účinek léčiva i na takové pacienty, muselo by být testování provedeno na souboru nejméně 1.800 pacientů. Statistická pravděpodobnost, že příslušný jev zachycen nebude, přitom činí 20%, pravděpodobnost falešně zjištěného výskytu 5%. K odhalení nepříznivých účinků léčiva na pacienty s ještě desetkrát vzácnějšími problémy by bylo třeba provádět zkoušky u 18.000 pacientů atd. Zapojení tak rozsáhlého souboru pacientů by klinické zkoušení značně komplikovalo, prodlužovalo a prodrazovalo. (Pro srovnání lze uvést, že pravděpodobnost výskytu vrožené srdeční vady činí asi 1:100, rozštěpu patra 1:700 a infarktu myokardu v souboru žen nekuřáček ve věku 30–40 let je 1:25.000).

Zjistí-li se dodatečně další nežádoucí vedlejší účinky, musí výrobce aktualizovat dokumentaci o léčivu, jako jsou souhrny charakteristik produktu (SPC), doplnit informace v příbalových letáčích a případně doplnit štítky na balení léčiva o varování před možnými riziky. V závažných případech musí dokonce přistoupit ke krajnímu opatření – **stažení léčiva z trhu**.

Firma Bayer stáhla v r. 2001 cerivastatin z trhu poté, co v USA zemřelo 31 pacientů, protože se u nich projevila rhabdomyosa – destrukce kosterního svalstva. Několik desítek dalších pacientů sice nezemřelo, ale mělo poškozené zdraví. Cerivastatinem bylo v USA léčeno na 700.000 pacientů, rhabdomyosa se projevila u asi 0,01% z nich. V r. 2004 stáhla firma Merck & Co. z trhu rofecoxib (Vioxx) pro poruchy činnosti srdce. Stažení přípravku, jehož celosvětové prodeje činily 2,5 mld \$ za rok, bylo pro firmu velice bolestivým opatřením, navíc musela zaplatit asi trojnásobně vyšší částku na odškodné a pokuty, k nimž byla odsouzena. Kdyby však firmy Bayer nebo Merck své přípravky z trhu samy nestáhly, mohly by mít ztráty ještě vyšší. Např. v r. 1997 byla firma Wyeth nucena nejen stáhnout svůj přípravek Fen-Phen potlačující chuť k jídlu, ale ještě vyplatit pacientům na odškodném 13 mld. \$.

Po nedávném stažení některých léčiv z trhu se otázka postmarketingového sledování dostává do popředí zájmu nejen u lékových úřadů, ale i veřejnosti a politiků. Požadavky na klinické zkoušení a farmakovigilanci nových léčiv jsou proto přesněji definovány, rozšiřovány a zpřísnovány.

Platí to zejména pro léky z ATC skupin, v nichž se u jiných léků projevily závažné vedlejší účinky. Po stažení cerivastatinu (Lipobay, Bayer) z trhu se zkoumalo, zda jiné statiny nemají podobné účinky. To se však neprokázalo. K žádným dalším omezením u této skupiny léčiv proto nedošlo, jen se zvýšily prodeje konkurentů cerivastatinu a atorvastatin (Lipitor, Pfizer) se stal ke konci první dekády 21. století nejprodávanějším léčivem s tržbami přes 13 mld. \$ ročně.

V případě inhibitorů cyklooxygenasy, coxibů, byla však situace jiná. I když firma Pfizer tvrdila, že její dva coxiby (celecoxib – Celebrex a valdecoxib – Bextra) riziko kardiovaskulárních příhod nezvyšují, po pečlivém prověření výsledků byla firma v srpnu 2005 požádána FDA i EMA, aby přípravek Bextra stáhla z trhu. Celebrex zatím na trhu mohl zůstat, příbalový leták však musel být doplněn o varování před zvýšeným rizikem pro některé pacienty.

Vedlejší účinky léčiv bývají častou příčinou medicinských chyb.

Chyby při léčení, **iatrogenese** (z řeckého *iatros* = lékař, léčitel) bývají ve vyspělých státech na čelním místě mezi důvody druhotných onemocnění a někdy i úmrtí pacientů (např. v USA mají být nežádoucí důsledky léčby podle různých odhadů příčinou úmrtí až 250 tis. pacientů za rok). Příčinou asi třetiny úmrtí jsou sice nosokomiální infekce (nákazy při hospitalizaci v nemocnici), nejvíce (40–45%) je však způsobeno nežádoucími účinky léčiv a lékovými interakcemi. Ne vždy ale jsou přítom příčinou chyby lékařů v preskripci. Jestliže se vedlejší účinky léčiva zjistí až po jeho uvedení na trh, pak o nich lékaři nemusí být informováni. Rezistence vůči léčivu nebo alergie pacienta na ně mohou být odhaleny až po jeho podání. Někdy lékař o nežádoucích interakcích předepisovaných léčiv ani neví, jindy pacient neinformuje svého praktického lékaře o lécích, které mu předepsal specialista a naopak. Lékové interakce mohou způsobit i volně prodejné léky, včetně rostlinných přípravků nebo potravinových doplňků, které si pacient sám kupuje, aniž by jejich používání konzultoval s lékařem. Metabolismus léčiv mohou ovlivňovat dokonce i některé složky potravin. Známé jsou např. případy interakcí léčiv s látkami z odvarů třezalky, která je v některých zemích populárním přírodním léčivem, nebo i ze šťávy grapefruitů. Ošetřující lékař by si měl být vědom možností vedlejších účinků a/nebo lékových interakcí a zejména po předepsání nových léků pacientův zdravotní stav sledovat. Jinak mu mohou dokonce hrozit i soudní obžaloby. Na ty se (zejména v USA) specializují někteří právníci, o nichž se tvrdí, že informace o vedlejších účincích léčiv studují pečlivěji než lékaři. Takoví právníci ovšem „nebezpečnost“ léčiva často přehánějí, aby vysoudili vysoké odškodnění i v případech, kdy zdravotní problémy nebyly způsobeny vedlejšími účinky léku, ale měly jiné příčiny.

Standardní klinické zkoušení léčiva může pokračovat i po jeho uvedení na trh. Je to většinou v případech, kdy chce výrobce **rozšířit indikaci léčiva**, tj. požádat o schválení jeho jiného použití.

Např. u nádorových onemocnění musí být léčivo zvlášť schváleno pro léčbu každého z hlavních typů nádorů nebo i určitá stadia nádorového onemocnění. Paklitaxel tak např. byl na základě prvních klinických zkoušek nejprve schválen pro léčbu nádorů vaječníků a až po dalších zkouškách pro léčbu nádorů prsu, pak plic atd. Oddělené schvalování léčiva pro různé indikace se přitom netýká pouze cytostatik. Tak např. nové analgetikum se může nejprve zkoušet pro potlačení bolesti způsobené reumatoidní artritidou, pak třeba bolestí páteře atd.

Výběr indikací a taktiky zkoušení a registrací se obvykle provádí po skončení fáze I. Samostatně se zkouší a schvaluje použití léčiva v monoterapii, tj. při samostatném podání pouze jediného přípravku a při kombinované terapii, kdy se používá současně nebo v krátkém sledu postupně více léků. Časté je zkoušení (a následné schvalování) nových léčiv nejprve jako tzv. léku **druhé, popř. i třetí volby** podávaného pacientům po selhání léčby dosavadními léky. Po získání pozitivních výsledků pak usiluje výrobce o schválení i jako léku první volby.

Tento způsob zkoušení a registrování má tu výhodu, že se snáze dosáhne požadovaných cílů terapie a tím i rychlejšího uvedení léčiva na trh. Léky druhé volby se sice používají v menším rozsahu, ale zařazení léčiva do této kategorie má výhodu v tom, že lze postupně získat podklady pro rozhodování o jeho dalším zkoušení. Když se lék jako přípravek druhé volby osvědčí, začne se zkoušet i u terapeuticky „naivních“ pacientů (tj. pacientů předtím nijak neléčených). Na základě těchto zkoušek je pak možné požádat o rozšíření registrace přípravku i jako léku první volby. Ten pak může být nasazen u všech pacientů, bez ohledu na to, zda již byli léčeni jiným přípravkem nebo ne. Zkouší-li se přípravek hned jako lék první volby, nemusí být prokázáno statisticky významné zlepšení proti dosavadní terapii. Přitom hrozí, že přípravek nebude vůbec schválen (tedy ani jako lék druhé volby) a náklady na jeho výzkum a vývoj se ani částečně nevrátí.

Zvláštní případy z hlediska organizace klinických zkoušek a schvalování nového léčiva představují tzv. léky „sirotci“ (orphan drugs), tj. **léčiva určená k terapii vzácných onemocnění**. Jde o onemocnění postihující v EU 185 tis. obyvatel (tj. asi 5–7 pacientů z 10.000) a v USA méně než 200 tis. obyvatel. U těchto vzácně se vyskytujících onemocnění často ani nelze získat dostatečně velký počet pacientů pro řádné klinické odzkoušení nových léků. V takových případech přistupují kompetentní orgány ke schvalování nových léčiv pro jejich onemocnění jinak než k ostatním léčivům.

Nová léčiva pro vzácná onemocnění tak mohou být povolena pro kontrolované používání již po skončení pilotních zkoušek fáze II. Tržby za tato léčiva bývají malé a jejich výzkum, vývoj a výroba by se za normálních okolností nevyplácely. Aby přesto nevymizela z trhu, je jejich vývoj finančně podporován. V USA si např. mohou výrobci požádat o granty na klinické zkoušení „sirotků“ nebo si mohou z daní odečíst polovinu nákladů na klinické zkoušky, a to i při jejich neúspěchu. Kromě toho první výrobce takového léčiva získá v USA na dobu 7 let a v Evropě dokonce na 10 let monopolní postavení na trhu, i když léčivo není patentově chráněno.

U **generických léčiv** mohou rozsáhlé klinické zkoušení nahradit zkoušky prokazující „**zásadní podobnost**“ (essential similarity) generika s již zaregistrovaným referenčním přípravkem. Požadavek na „zásadní podobnost“ generika zahrnuje dokumentované prokázání podobných chemických a fyzikálních vlastností (chemická ekvivalence a farmaceutická ekvivalence, tj. stejná forma a síla, podobný profil nečistot, stabilita, u pevných lékových forem disoluce) a zejména pak tzv. **bioekvivalence**. Bioekvivalence je hlavním kritériem zásadní podobnosti. Žádost o povolení zkoušek generika se někdy označuje zkratkou ANDA (Abbreviated New Drug Application)

Fyzikální a chemické parametry generika musí v povoleném rozmezí kolísání hodnot odpovídat registrovanému přípravku. Zkoušky bioekvivalence mají ve srovnání s klinickými zkouškami omezený rozsah. Zúčastní se jich několik pacientů, jimž je podáván buď nový, nebo již zaregistrovaný srovnávací přípravek. Rozdělení pacientů do skupin je náhodné, podobně jako při zkouškách nového léčiva. U pacientů se hodnotí farmakologické parametry, jako je časový průběh změn koncentrace léčiva v krvi, rychlost eliminace apod., které opět musí být ve statisticky přijatelném rozmezí shodné u generika i referenčního, již dříve schváleného přípravku. Zkoušky, při nichž se zjišťuje požadovaná účinnost i nežádoucí vedlejší účinky léčiva se nahrazují odkazem na výsledky preklinického a klinického zkoušení původního léčiva (pokud ovšem ještě netrvá legislativní ochrana jejich farmaceutických dat).

V současnosti se z hlediska registrace léčiva považují za zásadně podobné různé isomery, polymorfní formy, soli, solváty a komplexy, estery a další deriváty, ovšem za předpokladu, že se v organismu chovají prakticky stejně a že tedy nedošlo k výrazné změně jejich farmakodynamických a farmakokinetických vlastností ve srovnání s dosavadním „referenčním“ přípravkem, tj. že jsou bioekvivalentní.

V minulosti tomu tak nebylo. Jako zajímavost lze uvést, že průlom v chápání zásadní podobnosti přinesl případ paroxetinu, jehož substance byla vyvíjena v Lachemě Brno v rámci společného projektu s nizozemskou firmou Synthron. Paroxetin je významné antidepresivum, které poprvé připravila a vyrábí firma GlaxoSmithKline. Ta v přípravku Paxil používá paroxetin hydrochlorid, který si patentově ochránila. Patenty nebyly v ČR a většině dalších zemí východního bloku přihlášeny, takže hydrochlorid zde bylo možné připravovat a používat bez rizika žalob pro porušení patentových práv. V západní Evropě, tedy i v Nizozemí, však chráněn byl. Zatímco Lachema začala vyrábět hydrochlorid, firma Synthron připravila patentově volný paroxetin mesylát a začala zkoušet jeho použití v léčivém přípravku. Přípravek byl bioekvivalentní s Paxilem. Firma Synthron si svůj přípravek zaregistrovala v Dánsku s odvoláním na bioekvivalenci s původním přípravkem. To se firmě GlaxoSmithKline nelíbilo a dánskou lékovou agenturu zažalovala za to, že bez klinického zkoušení neoprávněně zaregistrovala přípravek jako bioekvivalentní s jinou solí, než byl patentově stále chráněný hydrochlorid. Evropský soud však žalobu odmítl a rozhodl, že registrace odvolávající se na bioekvivalenci přípravků s hydrochloridem a mesylátem paroxetinu byla oprávněná. To pak vyvolalo změnu evropské lékové legislativy, v níž se objevila ustanovení týkající se nově chápané zásadní podobnosti.

S nástupem „biologických léčiv“, tj. terapeutických biopolymerů a končící patentovou ochranou prvních z nich, se dostala do popředí otázka podmínek zkoušení a registrace jejich napodobenin podobných přípravků (biosimilars nebo i bioobetter). Zatímco u nízkomolekulárních léčiv lze poměrně snadno prokázat shodnost chemické stavby, u molekul biopolymerů používaných v terapii, např. některých protilátek s molekulovou hmotností 140-150 kDa, je naprostá shoda téměř vyloučená. Nemůže proto jít o skutečná (bio)generika

Lékové agentury proto hledají mechanismy pro povolování napodobenin originálních léčiv tvořených biomakromolekulami. Odráží se to ve větším rozsahu požadovaných klinických zkoušek. Evropská agentura EMA zveřejnila svoji směrnici specifikující požadavky na zkoušení a průkaz bioekvivalence napodobenin s původním „biologickým“ přípravkem v r. 2012, podobné směrnice FDA byly v USA vydány ale až v letech 2015-2016. Rozsah zkoušení má být dohodnut pro každou „bionapodobeninu“ zvlášť, protože kategorie „biologických léčiv“ je značně různorodá. Přes různé problémy byla ale již povolena první bionapodobeniny jak v EU, tak i USA.

## Povolování léčiv

Registrace léčivého přípravku je proces, při němž kompetentní orgány posuzují na základě dodané dokumentace s výsledky předepsaných klinických zkoušek účinnost, bezpečnost a kvalitu přípravku. Je-li výsledek posouzení příznivý, vydá kompetentní státní instituce (v ČR Státní ústav pro kontrolu léčiv) **registrační výměr**, tj. povolí uvedení léčivého přípravku na trh (anglický termín pro registraci, marketing authorisation, je v tomto směru výstižnější). Postup při registracích je předepsán zákony, v ČR to je zákon o léčivech č. 378/2007 Sb. a vyhláška o registraci léčivých přípravků č. 228/2008 Sb.

Při registračním řízení se prověřuje, zda způsob a podmínky výroby léčiva poskytují dostatečnou záruku, že lék dodávaný do distribuční sítě bude vyráběn definovaným postupem za předepsaných standardních podmínek a že jeho kvalita bude hodnocena vhodnými a spolehlivými postupy. Dále se na základě ověřitelných studií hodnotí, zda lék bude v deklarovaných indikacích, způsobu podání a dávkování přinášet definovaným skupinám pacientů terapeutický prospěch, jenž dostatečnou měrou převáží nad riziky, která jsou s podáváním léku spojena.

Za rizika jsou považovány nejen nežádoucí vedlejší účinky odhalené při klinických zkouškách, ale i závažná preklinická zjištění (např. o mutagenitě nebo kancerogenitě léčivé látky). Lékové agentury požadují od žadatelů o povolení léčiva předložení dokumentu nazývaného v Evropě Plán řízení rizik (Risk Management Plan, RMP) a v USA Hodnocení rizik a strategie jejich snížení (Risk Evaluation and Mitigation Strategy). Současně se přitom hodnotí, zda informace výrobce podávané o léčivém přípravku pacientům a lékařům jsou dostatečné, výstižné a podložené výsledky klinického zkoušení. Evropská agentura pro léčiva od r. 2015 požaduje, aby byly výsledky provedených klinických studií zveřejňovány (včetně výsledků negativních) a mohly tak být posuzovány i širokou veřejností.

Rozsah a obsah dokumentace předkládané s žádostí o registraci nového léčiva i průběh registračního řízení se liší podle toho, zda jde o skutečně zcela nové léčivo, tedy „**novou chemickou entitu**“ (NCE) nebo **nové generikum**, kopii již zavedeného léčivého přípravku. **Žádost o registraci nového léčiva** (NDA, New Drug Application) shrnuje nejen výsledky preklinického a klinického zkoušení, ale současně obsahuje i podrobné údaje o výrobě, analytickém hodnocení a o stabilitě léčiva.

Žádost se podává po skončení a vyhodnocení fáze III, ale výjimečně může být podána již po fázi II. Je to např. u léků pro vzácná onemocnění nebo léků pro „průlomovou terapii“ onemocnění ohrožujících život, pro něž neexistuje jiná vhodná terapie. Žádost v takovém případě může dokonce dostat statut přednostního posouzení, čímž se uvedení léčiva na trh významně urychlí. Povolení léčiva je však v takových případech podmíněné budoucí pečlivou postmarketingovou kontrolou pacientů, jimž bylo léčivo podáno. Pokud výrobce dostatečně neprokáže dříve deklarované přínosy, může být povolení po stanovené lhůtě dokonce zrušeno.

**Žádost o registraci generika** (ANDA, Abbreviated New Drug Application) může místo preklinických a klinických údajů obsahovat pouze odkazy na údaje o preklinických a klinických zkouškách původního léčiva spolu s výsledky **zkoušek bioekvivalence** prokazujícími „zásadní podobnost“ (essential similarity) generika s již zaregistrovaným referenčním přípravkem. Struktura žádosti o registraci je předepsána výše zmíněnými zákonnými předpisy

V zemích EU mohou být léčiva registrována jednou ze čtyř registračních procedur:

**Národní registrace** probíhá pouze v jednom státě. Není výhodná, týká-li se léčiva, které má být exportováno do více zemí, protože vícenásobná národní registrace představuje značnou finanční i administrativní zátěž. Nesmí se používat u přípravků s povinnou centralizovanou registrací a byla by nadbytečná pro přípravky, které už jsou v EU registrovány nebo u kterých probíhá registrace v jiném členském státě EU.

Přípravek, který ještě není v žádném státě registrován, může být zaregistrován v jednom referenčním státě **decentralizovanou procedurou**. Posuzování žádosti o registraci s příslušnou dokumentací je přitom prováděno pouze jednou národní lékovou agenturou referenčního státu.

Po zaregistrování v referenčním státě mohou ostatní státy léčivo zaregistrovat **procedurou vzájemného uznání registrace**. Procedura je určena pro uznání již existující registrace v jednom členském státě v ostatních státech EU.

**Centralizovanou procedurou** musí být od října 2005 povinně registrována „biologická“ léčiva (např. monoklonální protilátky), nová léčiva pro nádorová onemocnění, AIDS, neurodegenerativní onemocnění, diabetes a léčiva pro léčbu vzácných onemocnění. Hodnocení žádosti o registraci přitom zajišťuje Evropská léková agentura EMA a registrační výměr platný ve všech zemích EU vydává Evropská komise.

Kompletní dokumentace předkládaná pro registrační řízení je velmi rozsáhlá a její důkladné prostudování a odpovědné posouzení a projednání příslušnými institucemi je časově náročné.

Dokumentace se člení na souhrnnou úvodní část s „administrativními“ údaji, která mj. obsahuje „souhrn údajů o přípravku“ (SPC, Summary of Product Characteristics, informace pro lékaře), návrh příbalového letáku (informace pro pacienta) a návrhem štítku. Druhou část tvoří chemická, farmaceutická a biologická dokumentace s informacemi o složení, výrobě, analytických kontrolních metodách, stabilitě, biologické dostupnosti nebo bioekvivalenci a o posouzení rizika pro životní prostředí. Třetí část zahrnuje farmakologicko-toxikologickou dokumentaci a čtvrtá část klinickou dokumentaci. **Posuzování se zahajuje po uhrazení příslušných poplatků**. Nejprve se provádí kontrola formálních náležitostí. Pak jednotlivé části dokumentace posuzují různé okruhy odborníků, kteří vypracovávají „registrační posudky“. Druhou, „chemickou“ část posuzuje v ČR laboratorní sekce SÚKL, farmakologická a klinická data určení oponenti. Je-li žádost úplná a kladně hodnocena a byly zaplacený příslušné registrační poplatky, pak registrační oddělení SÚKL vydá pro léčivo **registrační výměr**.



Po registraci je přípravek zaveden do databáze SÚKL. Pokud v cestě nestojí legislativní překážky (patentová ochrana), může výrobce zahájit jeho prodej. Evropská léková legislativa umožňuje registrační řízení zjednodušit a zaregistrovat léčivo v určité zemi výše zmíněnou procedurou vzájemného uznání registrace, tj. akceptování výsledků registračního řízení v jiném členském státě EU, který je považován za „referenční“.

Žádost o registraci generika má být posouzena do 15 měsíců, tato doba se však může protáhnout, jestliže předložené podklady nejsou úplné nebo mají závažné nedostatky. Žadatel je v takovém případě vyzván k doplnění nebo vysvětlení údajů, odpovédím na připomínky, popř. i k přepracování určité části dokumentace nebo provedení nových zkoušek.

V souvislosti s registrací generických léčiv je třeba si uvědomit, že „zásadní podobnost“ se vztahuje pouze na **posuzování bioekvivalence, ne však na otázku patentových práv.**

I „zásadně podobné“ látky a přípravky mohou být chráněny různými patenty, které blokují zavádění generických ekvivalentů. V poslední době se takto využívá, nebo dokonce i zneužívá např. patentování různých polymorfních modifikací, které mohou mít různou fyzikální i chemickou stabilitu a ovlivňují tak vlastnosti pevných lékových forem. V době platnosti patentové ochrany je výroba generických ekvivalentů možná pouze na základě licence udělené vlastníkem patentu.

Aby výrobce generik mohl zkouškou bioekvivalence nahradit nákladné rozsáhlé a v podstatě i eticky nezdůvodnitelné nové preklinické a klinické zkoušení, musí mít možnost použít odkazy na relevantní data zjištěná při zkouškách originálního léku. Tato možnost závisí na tom, zda již vypršela **doba ochrany farmaceutických dat (data exclusivity).**

Ochrana dat je spolu s patentovou ochranou nástrojem, který má umožnit výrobcům, aby si mohli prodejem originálního přípravku zajistit splácení vysokých nákladů na jeho výzkum a vývoj. Žadatel se může odvolávat na data získaná při zkoušení původního přípravku, pokud prokáže, že jeho léčivý přípravek je generickou verzí referenčního přípravku, který byl nebo je nejméně 8 let registrován v ČR nebo i jiném členském státě EU. Ani po registraci nesmí být generikum uvedeno na trh, jestliže již neuplynulo alespoň 10 let od první registrace referenčního léčiva v EU. Tato doba může být o rok prodloužena v případě, že původní držitel, „originátor“ požádá během prvních 8 let o rozšíření registrace pro novou klinicky přínosnou indikaci léčiva. Schema ochrany dat „8 + 2 + 1“ je určeno evropskou lékovou legislativou, z níž vychází i nový český zákon o léčivech. Předtím byla doba ochrany dat různých evropských zemích rozdílná. Podle starého lékového zákona byla doba ochrany farmaceutických dat v ČR pouze šestiletá a neprodlužovala se. V USA trvá ochrana farmaceutických dat standardních léčiv pouze 5 let, léčiv pro vzácná onemocnění 7 let a biologických léčiv 12 let.

Jak již bylo zdůrazněno, ani sebedokonalejší registrační řízení nezaručí, že se **po uvedení léčiva do praxe neobjeví nečekané nežádoucí účinky.** Povinností každého držitele rozhodnutí o registraci léku proto je vytvořit systém stálého dozoru nad bezpečností přípravku. Nové poznatky si mohou vynutit změny v údajích o přípravku (SPC), informacích v příbalovém letáku, popř. i na obalu léčivého přípravku. Za správnost údajů v SPC nese zodpovědnost výrobce, stejně jako za nepředvídané účinky přípravku.

Pokud se ale odchýlí od použití léku, které je deklarováno v SPC (tzv. off-label use) ošetřující lékař, pak tím sám přejímá odpovědnost za důsledky takového použití, a to nejen z hlediska zdravotního, ale i právního. Lékař přejímá odpovědnost za zdraví pacienta i v případě, že použije k léčbě neregistrovaný přípravek. Použití neregistrovaného léčiva je přitom povinen oznámit SÚKL. V některých státech EU musí být použití neregistrovaného léčiva nejen ohlášeno, ale i povoleno kompetentními státními úřady. V mimořádných případech, např. při epidemiích, kdy časová náročnost procesu schvalování by znemožnila včasné nasazení účinných léků, může ale povolit Ministerstvo zdravotnictví výjimkou z registrace a umožnit tak jednorázový nebo opakovaný dovoz i použití přípravků, které nejsou v ČR zaregistrovány.

Registrace platí po dobu 5 let. Před uplynutím této doby je třeba podat žádost o **prodloužení registrace.**

Při prodloužování registrace se posuzuje, zda se během používání přípravku nezměnily údaje o jeho bezpečnosti a účinnosti. Vedle posouzení případného výskytu nežádoucích vedlejších účinků se hodnotí podmínky výroby, zjištěný výskyt neshod se schválenými kvalitativními ukazateli a dostatečnost farmaceutické dokumentace. Žádost o prodloužení registrace má předepsanou strukturu, její součástí jsou mj. atesty nejméně 3 šarží výrobku ne starší 3 let a nejnovější dostupný průkaz stability nejméně pro 2 šarže přípravku. Dále se předkládají výsledky periodického rozboru bezpečnosti přípravku a údaje o jeho spotřebě, z nichž lze odhadnout, kolik pacientů bylo po sledované období vystaveno působení přípravku. Žádost musí do 90 dnů posoudit příslušná autorita (v ČR to je SÚKL).

Jestliže po registraci léčiva dojde k jakýmkoliv změnám, které znamenají změnu údajů v registrační dokumentaci, musí držitel registrace požádat o jejich schválení. Přitom podává buď **žádost o změnu registrace, nebo žádost o rozšíření registrace.** S každou žádostí je nutné dodat příslušnou část registrační dokumentace s provedenými změnami a uhradit příslušné poplatky. Prosazení větších změn je nákladné a může být i zdoluhavé. Žádosti o změnu se posuzují podle typu změny.

Typ změny je definován nařízením Evropské komise č. 1085/2003. Za **malé změny** jsou přitom považovány změny, které by neměly mít negativní dopad na účinnost a bezpečnost léku. Dělí se dále podle charakteru do dvou skupin. Jde o změny jména a/nebo adresy držitele registrace nebo výrobce přípravku, místa výroby, velikosti šarže nebo zařízení, záměnu pomocných látek, změnu velikosti balení, tvaru vnitřního obalu, rozměru nebo tvaru tablet, tobolek a čípků, změnu potisku, štítků, vypuštění indikace nebo způsobu podání, začlenění nových lékopisných požadavků, změnu výrobce účinné látky, změna postupu výroby, která neovlivní fyzikální vlastnosti (polymorfii apod.) a profil nečistot a dále o změny specifikace přípravku, účinné látky a pomocných látek, kterými jsou zpřísněny kvalitativní limity. Tyto změny lze požadovat za schválené, jestliže držitel registrace neobdrží do 30 dní po podání žádosti oznámení, že změnu nelze provést.

Mezi **velké změny** patří změna výrobního postupu účinné látky i finálního přípravku (včetně změny typu výrobního zařízení), změna množství nebo typu pomocných látek v přípravku, jakož i změny specifikace a kontrolních postupů účinné látky, pomocných látek i finálního přípravku, které nebyly vyjmenovány mezi malými změnami. Dále se za velké změny počítá změna materiálu vnitřního („primárního“) obalu, způsobu uchovávání a doby použitelnosti a konečně i uvolnění prodeje přípravku, který mohl být předtím vydán pouze na předpis lékaře. Mezi velké změny patří i prodloužení doby upotřebitelnosti přípravku, o něž lze požádat v případě příznivých výsledků dlouhodobých stabilitních zkoušek. Žádosti o schválení velkých změn musí být adekvátně dokumentačně podloženy validačními protokoly, srovnáním disolučních profilů, novými výsledky stabilitních studií apod. To všechno může zavedení změn výrazně oddálit.

**Rozšíření registrace** zahrnuje použití léčiva v další indikaci, přidání další „síly“ („gramáže“) přípravku nebo zavedení nového způsobu podání, popř. změna rychlosti uvolňování léčiva (přípravky s prodlouženým uvolňováním), přidání nebo naopak vypuštění jedné nebo více účinných složek přípravku, změny v poměru zastoupení účinných látek v kombinovaném přípravku, nahrazení racemátu jedním enantiomerem nebo určité záměny isomerů.

**Přípravky, u nichž došlo ke změně proti údajům ze schválené registrační dokumentace, lze vyrábět a uvádět na trh až po schválení změny.** Naopak, po datu schválení změny už nesmí výrobce nově uvádět na trh nezměněné přípravky. Toto ustanovení se však netýká distributorů: ti mohou původní přípravky uvádět do oběhu až do skončení doby jejich upotřebitelnosti.

Má-li výrobce léčivo zaregistrováno v několika zemích, mohou některé státní lékové úřady změnu schválit rychle, jiné pomaleji. To pak výrobu a distribuci léčiva komplikuje a prodražuje. Při vývoji je proto třeba usilovat o vypracování postupů výroby a kontroly léčiv, které jsou natolik robustní a efektivní, aby budoucí změny byly minimální.

Jak bylo zmíněno, předpokladem pro povolení klinických zkoušek, registraci léčiva, stejně jako pro zaregistrování změn, rozšíření nebo prodloužení registrace je **zaplacení příslušných poplatků**.

Nejde o poplatky nízké. Jejich výše je určena příslušnými vyhláškami a ustanoveními. Poplatky SÚKL činí (ustanovení UST-29): za registraci nového přípravku 250 tis. Kč, žádost o zahájení decentralizovaného postupu registrace s ČR jako referenčním státem 350 tis. Kč, žádost o uznání rozhodnutí o registraci vydaného jiným členským státem nebo o uznání rozhodnutí decentralizovaným postupem 100 tis. Kč, registrace generika 200 tis. Kč, rozšíření registrace o novou gramáž nebo lékovou formu 100 tis. Kč, prodloužení 150 tis., žádost o velkou změnu 70 tis. Kč, malou změnu 4.700 Kč resp. 6.700 Kč, žádost o povolení klinického zkoušení 67.300 Kč, žádost o povolení výroby nesterilních přípravků 48.900 Kč, sterilních přípravků 64.500 Kč atd. Přes poměrně značné částky jsou poplatky SÚKL v mezinárodním srovnání relativně nízké. Např. EMA vybírá poplatky mnohonásobně vyšší: za registraci nového léčiva 251.500 €, generika 97.600 €, prodloužení registrace 12.500 €, schválení malé změny 2.700 resp. 6.300 € a velké změny 75.500 € (je-li nutné odborné posouzení).

## Patentová ochrana léčiv

Přes svůj specifický charakter zůstávají léčiva zbožím. Výrobci léčiv mají zájem, aby jim tržby z prodeje uhradily náklady na výzkum a vývoj, preklinické a klinické zkoušení, registraci a marketing a k tomu navíc ještě přinesly zisk. Jedním ze způsobů, jak toho dosáhnout, je **patentová ochrana nových originálních léčiv**.

V roce 2018 bylo v Evropě podáno 174.317 žádostí o evropský patent, o 4,6% více než v roce předcházejícím. Uděleno bylo 127.625 evropských patentů, což představuje nárůst počtu proti roku 2017 o 20,8%. Počet žádostí týkajících se léčiv („Pharmaceuticals“) podle statistiky EPO činil 7.441, což představuje nárůst proti předchozímu roku o 13,9%, jen o něco méně žádostí bylo z oblasti biotechnologií (6.742) nebo organické chemie (6.233), mezi nimiž mohly být i patentové přihlášky týkající se substancí léčiv. Nejvyšší počet přihlášek (13.795) byl z oblasti „medicinské techniky“. Nejvíce žádostí (71%) pocházelo od velkých podniků, podíl přihlášek malých a středních podniků spolu s individuálními přihlášovateli činil 20%, univerzity a veřejné výzkumné instituce podaly 9% žádostí. Žadatelé z evropských zemí podali 47% přihlášek, z USA 25%, Japonska 13%, Číny 5%, Jižní Koreje 4% a ostatních zemí 6%.

Patenty jsou oficiálními dokumenty majetkoprávního charakteru, jimiž je původní výrobek chráněn po určitou dobu před okopírováním ze strany konkurence.

Jinými slovy: patentová ochrana zaručuje výrobci po určitou dobu monopolní postavení na trhu a tím i značný zisk. U léčiv přitom nejde o malé zisky. Zveřejňované statistiky uvádějí pro jednotlivá léčiva vesměs jen výši tržeb, nikoliv zisku. Ten se mění podle toho, jak dlouho je léčivo na trhu, jaké má schválené indikace, jaké jsou náklady na marketing a jaké jsou konkurenční výrobky, někdy však může přesáhnout i 70%. Vyplyývá to z toho, že po nástupu generické konkurence ceny léčivých přípravků postupně klesají, nejprve na asi 70% a nakonec na 30%, někdy ale i pod 10-20% původní ceny originálu. V r. 2011 dosáhl roční prodej tehdy neúspěšnějšího léčiva, atorvastatinu, který snižuje hladinu cholesterolu, téměř 14 mld. \$. Pro atorvastatin ale skončila ve stejném roce patentová ochrana, takže se na trhu mohly objevit levnější generické ekvivalenty. S tím klesaly i celkové tržby firmy Pfizer za tento lék, takže v r. 2018 činily už jen 2,1 mld. \$. V r. přinášelo nejvyšší tržby (19,9 mld. \$) „biologické“ léčivo adalimumab (Humira, AbbVie), protilátka proti mediátoru zánětlivých reakcí TNF $\alpha$  provázejících reumatoidní artritidu, Crohnovu chorobu a některá další chronická zánětlivá onemocnění. Již na konci roku 2014 se ale v Indii objevil jeho první konkurent. V r. 2018 skončila patentová ochrana pro některé další velmi úspěšné léky s odhadovanými ročními prodeji přes 40 mld. \$.

**Základním právem vlastníka patentu je výlučné právo vynález využívat, poskytnout souhlas k jeho využívání nebo patentová práva převést na někoho jiného.** Bez souhlasu majitele patentu – tj. udělení licence – **nesmí nikdo patentovaný výrobek vyrábět, prodávat ani využívat nebo nesmí postupovat podle patentovaného postupu.** Vlastník patentu přitom často nebývá totožný s původcem patentovaného vynálezu. **Je-li vynález vytvořen ke splnění úkolu v rámci pracovního vztahu k určitému zaměstnavateli, má právo na patent zaměstnavatel.**

Práva a povinnosti vyplývající z pracovního poměru určují zákony jednotlivých zemí. V ČR je zaměstnanec, který vytvořil vynález v pracovním poměru, povinen zaměstnavatele o tom informovat a předat mu potřebné podklady. Zaměstnavatel pak má do 3 měsíců zaměstnanci sdělit, zda své právo uplatní a vynález přihlásí k patentování, jinak přechází právo na vynález zpět na zaměstnance. Ten si jej pak může patentovat sám a s patentem nakládat, např. nabídnout licenci jiné společnosti. Pokud zaměstnavatel své právo uplatní, má zaměstnanec nárok na přiměřenou odměnu za svůj vynález. Její výše se stanoví podle významu a přínosu vynálezu. Dostane-li se přitom odměna do zjevného nepoměru s přínosy, které využití přináší, má původce právo na dodatečné vypořádání, a to i když ukončil se zaměstnavatelem pracovní poměr. Za zaměstnavatele studentů, kteří svůj vynález uskuteční v rámci studia, např. při své diplomové práci, je považována jejich škola. Na Masarykově univerzitě se o duševní vlastnictví stará Centrum pro transfer technologií.

**Patenty lze chránit výrobky, výrobní procesy, složení látky nebo přípravku a jejich použití,** ne však objevy, vědecké teorie, matematické metody, estetické výtvořky, plány, pravidla a způsoby vykonávání duševní činnosti, her a obchodní činnosti, počítačové programy a podávání informací. Patentovat nelze ani vynálezy, jejichž využití „by se přičilo veřejnému pořádku nebo dobrým mravům“, zejména zásadám lidskosti a veřejné morálky.

Z patentování jsou vyloučeny i odrůdy rostlin a plemena zvířat a biologické způsoby pěstování rostlin nebo chovu zvířat, patentovány však mohou být kmeny a způsoby pěstování mikroorganismů a produkty těmito způsoby získané (např. antibiotika). Patentovat nelze kmenové buňky schopné dát vývoj embryu. Spory jsou o možnosti patentování „genů“, tj. určitých sekvencí DNA, pro diagnostické nebo terapeutické účely. V Evropě to možné není, v USA to možné bylo a údajně tam bylo zapatentováno až 20% lidského genomu. Přípustnost patentování genů nakonec musel řešit soud. V r. 2010 po projednání podaných žalob prohlásil Federální soud USA 7 patentů firmy Myriad Genetics chránících mutované sekvence genů *BRCA1* a *BRCA2*, které mají vztah k nádorům prsu a vaječníků, za neplatné. Firma, která tyto patenty vlastní a vyrábí a dodává komerčně úspěšné testy na zjištění rizikových mutací, se ale odvolala. Po dalších soudních jednáních rozhodl Nejvyšší soud USA v červnu 2013, že **lidské geny patentovat nelze.** Současně ale rozhodl, že **je možné patentovat „syntetickou“ DNA, kterou je DNA zbařená intronových sekvencí a komplementární k messenger RNA,** což na jedné straně uspokojilo Myriad Genetics, na druhé straně vyvolalo nové diskuse o tom, jestli cDNA je skutečně „syntetická“.

Evropský soud ve sporu Stem Cell Corporation s britským patentovým úřadem pro změnu rozhodoval o patentování kmenových buněk. To bylo směrnicí 98/44/ES v podstatě zakázáno. Evropský soud ale v r. 2014 rozhodl, že ustanovení této směrnice je třeba vykládat tak, že **kmenové buňky nemající schopnost vyvinout se v lidskou bytost patentovat lze.** Patentová otázky také poněkud zkomplikovaly i rozvoj jiného směru buněčné terapie využívajícího sice vlastní imunitní buňky pacienta, ale geneticky upravené tak, aby se na jejich povrchu vyskytovaly receptory pro nádorové antigeny.

V minulosti byly mezi rozsahem patentové ochrany v různých zemích značné rozdíly, což komplikovalo mezinárodní obchod. Světová obchodní organizace WTO (World Trade Organization) proto usilovala o sjednocení patentové legislativy. Výsledkem byla mezinárodní dohoda TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Aspekty ochrany duševního vlastnictví související s obchodem), která navázala na Pařížskou konvenci o ochraně průmyslových práv a Bernskou konvenci o ochraně literárních a uměleckých děl (copyright). Dohoda TRIPS určila základní zásady ochrany duševního vlastnictví, které mají členové WTO dodržovat. Dohoda TRIPS přinesla sblížení patentové legislativy různých zemí, zatím však ne její úplné sjednocení. Některé menší rozdíly stále přetrvávají.

V oblasti léčiv např. nelze v Evropě na rozdíl od USA patentovými nároky explicitně chránit **způsoby terapie a diagnostiky**. Tento zákaz je však prakticky neúčinný, protože jej lze snadno obejít použitím obratné formulace patentových nároků. Těmi pak mohou být chráněny výrobky, kterými jsou i **léčiva nebo diagnostické testy, určené pro použití při určitém způsobu léčby nebo zjišťování onemocnění**.

Důležitým rysem dohody TRIPs bylo **sjednocení doby patentové ochrany na 20 let od data priority**. Před uzavřením dohody se tato doba v různých zemích lišila, což některé země zvýhodňovalo.

Např. v USA do r. 1995 patenty platily 17 let od data vydání. Již ode dne přihlášení se však počítala prioritou vynálezu, čímž bylo řešení chráněno před konkurencí. Toho zneužívaly některé firmy, které ve snaze dosáhnout prodloužení doby patentové ochrany zdržovaly patentové řízení a vydání patentu různými úpravami textu přihlášky. V r. 1995 byl v souladu s dohodou TRIPs patentový zákon v USA změněn, takže i tam nyní činí doba patentové ochrany 20 let a počítá se od data priority.

V bývalém Československu podobně jako v ostatních zemích sovětského bloku nahrazovala patenty tzv. autorská osvědčení, která měla platnost 15 let. Autorskými osvědčeními mohly být chráněny pouze způsoby výroby a použití, nikoliv výrobky samotné. Látková ochrana léčiv, agrochemikálií a jiných chemických výrobků možná nebyla. Změnu přinesl nový patentový zákon č. 527/1990Sb., který vstoupil v platnost 1.1.1991. Místo autorských osvědčení jsou nyní i u nás udělovány patenty s dobou ochrany 20 let, patentovány mohou být i chemické sloučeniny a výrobky, které je obsahují, přípustná tedy je i „látková ochrana“.

Patenty týkající se léčiv mají svá určitá specifika. **Doba patentové ochrany léčiv (a také přípravků na ochranu rostlin) může být u základního patentu na žádost vlastníka prodloužena.**

Prodloužit lze dobu ochrany jen u patentů chránících účinnou látku, v zemích, kde nelze účinné látky patentovat, může být prodloužena doba ochrany i vynálezů chránících postup. V Evropě může být doba ochrany **registrovaného přípravku** prodloužena **dodatkovým ochranným osvědčením** (SPC, Supplementary Protection Certificate), a to maximálně na 5 let od uplynutí platnosti. V USA se prodloužení doby ochrany (PTE – Patent Term Extension) vypočte tak, že se sečte doba vyřizování žádosti o povolení léčiva u FDA s polovinou doby trvání klinických zkoušek, nejvýše však může činit rovněž 5 let. V souvislosti se snahou snížit ceny léčiv rychlejším zaváděním generik a zlepšením pozice evropských a amerických firem vůči výrobcům ze zemí jako je Indie nebo Čína, kde se platnost patentů na léčiva neprodlužuje, se v poslední době objevují snahy o zrušení dodatkové ochrany. Dalším specifikem vycházejícím z dohody TRIPs je, že práva majitele patentu na léčivo nejsou porušena, využije-li se předmět vynálezu **při činnosti prováděné pro neobchodní účely a při činnosti prováděné s předmětem vynálezu pro experimentální účely**. U léčiv přitom vyvstal problém výkladu ustanovení zákona. Šlo o to, zda vývoj generického léčiva před vypršením platnosti patentu chránícího originální přípravek, je či není neobchodní a experimentální činností nebo naopak porušením patentových práv. V EU byla jakákoliv aktivita zaměřená na vývoj, výzkum, preklinické a klinické testování nebo registraci dosud patentem chráněného léčiva považována za porušení patentových práv, v USA nikoliv. Výklad ustanovení zákona se v USA opíral o rozhodnutí federálního soudu z r. 1984 ve sporu Roche-Bolar Pharmaceutical Co. Soud tehdy dospěl k názoru, že vývoj léčiva před vypršením platnosti patentu je činností experimentální, která patentová práva nenarušuje. Toto precedentsní rozhodnutí, někdy nazývané Bolarovské opatření nebo Bolarovská klauzule (Bolar provision) bylo promítnuto do patentové legislativy USA i některých dalších zemí. V Kanadě přitom dokonce bylo povoleno ještě před vypršením patentu vyrábět léky na sklad. Kanadské generické firmy proto mohly již první den po vypršení platnosti patentu generický lék nabízet, zatímco evropské firmy mohly teprve začít vývoj. Tím byly značně znevýhodněny. EU proto zažalovala Kanadu u Světové obchodní organizace WTO. Ta v r. 2000 rozhodla, že vývojové práce s cílem získat podklady pro registraci generické kopie patentově chráněného léčiva prováděné před vypršením platnosti patentových práv nejsou, ale jakákoliv výroba, i když jen na sklad, však je. Evropská unie pak Bolarovskou klauzulí zavedla i do své nové lékové legislativy, která měla v celé EU vstoupit v platnost v říjnu 2005. V ČR se tak stalo opožděně. Přestože to bylo v zájmu českých výrobců léčiv, musel přijetí nové legislativy v naší zemi nařídit až Evropský soud. Stalo se tak až v prosinci 2007 v souvislosti s přijetím zákona č. 378/2007 Sb. o léčivech. Bolarovská klauzule přitom mohla být zahrnuta už v r. 2000 do novely patentového zákona č. 527/1990 Sb., protože v té době již bylo známo, jak WTO rozhodla. Navrhovali to někteří poslanci a senátoři, intenzivně pro to lobovaly české farmaceutické firmy, prosadit se jim to však nepodařilo. Při projednávání novely vystoupili proti úlevám pro výrobce generik v poslanecké sněmovně tehdejší ministr průmyslu a v senátu ministr zahraničí, kteří se obávali, že uzákonění možnosti vyvíjet léčiva před vypršením patentové ochrany ohrozí vstup ČR do EU. Maďarsko nebo Polsko přitom úlevu pro výrobce generik do své patentové nebo lékové legislativy zahrnuly a na jejich vstup do EU to žádný vliv nemělo.

V souvislosti s přijetím dalších zemí do WTO se dohoda TRIPs postupně promítá do patentového zákonodárství většiny významných zemí světa, naposledy i Číny a Indie.

Indické a čínské firmy těžily z nedostatečné patentové ochrany léčiv ve svých zemích. To jim přineslo velkou konkurenční výhodu. Indické a čínské firmy se tak staly předními výrobci generik. Čína sice zavedla dvacetiletou dobu platnosti patentů již v r. 1985, ale patentová ochrana tam byla v té době neúčinná. Vlastník patentu může v Číně zakázat „neautorizovaný prodej výrobku“ teprve od r. 2001, kdy se Čína stala členem WTO a přistoupila k dohodě TRIPs. Podle indického zákona z r. 1970 byla patentová ochrana v Indii pouze pětiletá a výrobky, tj. léčivé látky nebo přípravky, nemohly být předmětem ochrany. Indie podepsala dohodu TRIPs v r. 1994, ale měla deset let na to, aby svůj patentový zákon změnila.

Ochrana výrobků byla v Indii sice zavedena již 1. 1. 1995, ale dvacetiletá doba patentové ochrany (bez možnosti prodloužení) vstoupila v platnost až 1.1.2005. Výrobci léčiv z jiných zemí to uvítali, ale v Indii na počátku roku 2005 docházelo dokonce k demonstracím proti novému patentovému zákonu s tím, že bude ohrožena dostupnost léčiv v zemi. Nyní dochází k situaci, kdy řada patentů zahraničních firem bývá indickými soudy prohlášena za neplatné pro nedostatečnou inventivnost. Postižen tak byl patent Novartis na nový polymorf protinádorového léčiva imatinib mesylátu. Spor měl v tomto případě celosvětový rozměr, protože šlo o to, zda mohou být patentovány nové formy léčiv, které sice mají některé lepší vlastnosti, ale nepřinášejí vyšší účinnost. Jiným případem byl spor o patent fy Gilead na antivirotikum pro léčení žloutenky typu C sofosbuvir, který indický soud v r. 2015 nejprve zrušil s tím, že přináší jen nepatrné výhody, ale odvolací soud jej v r. 2016 nakonec akceptoval s tím, že požadavky na novost a inventivnost splňuje.

**Vlastnická práva majitele patentu se uplatňují pouze v zemích, kde je vynález patentově chráněn národními patenty nebo nadnárodními (teritoriálními) patenty, a to jen po dobu platnosti patentu.**

Není-li např. nějaký výrobek v ČR patentově chráněn, pak zde může být bez omezení vyráběn a prodáván. Vyvážen však může být pouze do zemí, kde rovněž není chráněn. U léčiv se může stát, že účinná látka je v zemi chráněna, léčivý přípravek nikoliv. V takovém případě ale nesmí být přípravek vyráběn, a to ani ze substance dovezené ze země, kde chráněna není. Kdyby tak místní výrobce učinil, dopustil by se trestného činu porušení patentových práv, stejného jako kdyby vyráběl substanci sám. Před několika lety byla tak potrestána ruským soudem firma, která začala vyrábět patentově nechráněný přípravek z amlodipinu (lék proti vysokému krevnímu tlaku) dovezené z Indie. Tam sice léčivá látka patentově chráněna nebyla, v Rusku však ano.

**Porušením patentových práv je, když výrobce generického léčiva, jehož ochrana již vypršela, uvede v souhrnu údajů o přípravku informace o použití, které bylo objeveno později a je stále ještě chráněno. Porušením patentových práv je i to, když patentově nechráněný výrobek je vyráběn dosud chráněným postupem.**

Problematické přitom je prokázání, že došlo k porušení cizích patentových práv. U léčiv to ale lze zjistit o něco snáze než u jiných typů výrobků, protože základní údaje o výrobním postupu jsou součástí registrační dokumentace.

**Na druhé straně si mohou patentovat své originální postupy výroby patentově již nechráněného léčiva i generické firmy.** Řada českých výzkumných institucí si takové patenty podává.

Účelnost patentování vynálezů chránících pouze postupy výroby je ale sporná. V případech, kdy nelze na základě určitých charakteristik výrobku (třeba podle zastoupení určitých nečistot), jednoznačně prokázat, že léčivo bylo vyrobeno chráněným způsobem, nemusí být náklady na patentové řízení (zejména v zahraničí) kompenzovány finančním přínosem.

**Ten, kdo poruší cizí patentová práva, musí nahradit majiteli patentu vzniklé škody, uhradit náklady soudního řízení, zaplatit pokutu a případně ukončit výrobu a prodej patentovaného výrobku.**

Částky, které podle rozhodnutí soudu musí zaplatit strana, která patentoprávní spor prohraje, mohou být značné – podle jednoho aktuálního soudního rozhodnutí jde např. o 752 mld. \$. Prohrané patentoprávní spory tak mohou výrazně snížit jmění firmy, která narušila cizí patentová práva. Podobně postižen může ale být i vlastník patentu, když mu soud na základě žaloby generického výrobce zruší patent, přestože mu již byl udělen. Znalost patentoprávní problematiky je proto důležitá jak pro „originátory“, tj. výrobce nových léčiv, tak i výrobce generik. Jejich zájmy jsou přitom protikladné – cílem „originátorů“ je dosáhnout co nejúčinnější a nejdélejší patentoprávní ochrany, generické firmy mají naopak zájem, aby se na trh dostaly se svými kopiemi co nejdříve. Patentoprávní spory mezi výrobcí generik a vlastníky patentů jsou proto poměrně častým jevem.

Jestliže to je ve veřejném zájmu, může být příslušným patentovým úřadem uděleno místnímu výrobcí nevýlučné právo k využívání vynálezu, tzv. **nucená licence**. Majitel patentu má přitom právo na úhradu ceny licence. Není-li tato cena dohodnuta, stanoví ji soud.

Podle pravidel WTO může být nucená licence udělena mimo jiné v případech, kdy život zachraňující patentovaná léčiva jsou považována za nedostupná, např. není-li do země dováženo nebo je jeho cena příliš vysoká. V r. 2012 začala toto ustanovení využívat Indie a po ní Čína k výrobě generických ekvivalentů některých léčiv. V Indii to byly např. protinádorový lék sorafenib (majitel Bayer), v Číně antivirotikum tenofovir disoproxil pro léčení AIDS (tenofovir objevil prof. Holý z ÚOChB AV ČR, vlastníkem patentu se stala americká firma Gilead). Majitelé patentů s povinnými licencemi obvykle nesouhlasí, nabízejí snížení ceny nebo se soudí.

**Po skončení doby platnosti, popř. dodatkové ochrany, patent zanikne.** Patent však může zaniknout i dříve v případě, že jeho vlastník **neuhradí příslušnému patentovému úřadu ve stanovené lhůtě předepsané poplatky za udržování platnosti patentu.**

Zánikem patentu končí právo majitele na výlučné využívání patentu. Zánik patentu proto přináší možnost pro kohokoli patent využívat. Včasné placení udržovacích poplatků je proto pro vlastníky patentů velmi důležité.

Výrobek, postup, nové použití apod., o jehož patentování původci nebo jiní přihlašovatelé požádají, mohou být patentově chráněny jen po splnění určitých kritérií. Patent může být udělen jen na řešení, které je **nové, je výsledkem vynálezecké činnosti a je průmyslově využitelné.**

Podmínka **novosti vynálezu** znamená, že předmět vynálezu **není součástí stavu techniky** (prior art), tj. nebyl přede dnem, od něhož přísluší přihlašovatelů právo přednosti, veřejně znám nebo nebyl obsahem přihlášky jiného vynálezu s dřívějším právem přednosti. V ČR ani jinde v Evropě nelze patentovat to, co bylo před podáním přihlášky vynálezu zveřejněno **v obecně přístupných** publikacích, přednáškách, plakátových sděleních apod., a to ani v případě, že autoři těchto dokumentů jsou původci vynálezu. Chce-li např. chemik patentovat novou léčivou látku, kterou připravil, musí s publikováním jeho struktury nebo syntézy počkat až po podání patentové přihlášky. Za obecně přístupné publikace se však nepovažují dokumenty interního charakteru, jako jsou výzkumné zprávy, interní prezentace výsledků nebo i diplomové práce a disertace, pokud je ovšem do doby podání patentové přihlášky příslušná akademická instituce nezveřejní na svých webových stránkách. Překážkou uznání novosti mohou být i zveřejňované žádosti o granty, v nichž se popisuje návrh řešení. Za nový nelze považovat ani předmět vynálezu, který sice nebyl zveřejněn publikováním, ale byl před přihlášením veřejně využíván. Nelze např. dodatečně patentovat léčivo, které již bylo uvedeno na trh. Určitou výhodu při publikování výsledků měli donedávna žadatelé o americký patent. Zatímco v Evropě platí zásada „first to file“, nejprve podat patentovou přihlášku, v USA se řídili zásadou „first to invent“, nejprve vynaleznout. V USA proto mohl být patent udělen, i když byl předmět vynálezu jeho původcem popsán ve veřejné publikaci nebo jinak zveřejněn, ovšem jen když patentová přihláška byla podána do 1 roku po zveřejnění. Nový americký zákon o vynálezech měl kopírovat evropskou praxi. Zákon v r. 2011 přijala Sněmovna reprezentantů a v r. 2012 americký Senát, ovšem ustanovení o možnosti zveřejnění předmětu vynálezu jeho autorem nebo spoluautorem v průběhu jednoho roku před podáním patentové přihlášky v něm zůstalo až do poloviny roku 2013. Od té doby platí i v USA zásada „first to file“. Specifikem amerického patentového systému zůstala možnost podat prozatímní patentovou přihlášku pro zajištění priority. Ta poskytuje čas na dopracování vynálezu, nejpozději do jednoho roku ale musí být podána přihláška definitivní.

Podmínka novosti ale není porušena v případě, že **patentová přihláška je podána nejprve u jednoho patentového úřadu** (např. v ČR u Úřadu průmyslového vlastnictví v Praze) **a pak do jednoho roku u patentových úřadů v dalších zemích nebo u nadnárodních patentových úřadů.**

U nadnárodních patentových úřadů, jako je např. Evropský patentový úřad EPO (European Patent Office), nebo Světová organizace pro duševní vlastnictví WIPO (World Intellectual Property Organization), která je orgánem OSN a má sídlo v Ženevě, lze podat přihlášky chránících vynález současně ve více zemích. V přihláškách podaných u WIPO přitom bývá **předběžně** uvedena řada zemí, v nichž by majitel patentu chtěl vynález chránit. U WIPO ale jde jen o dokumenty charakteru přihlášek, patenty udělují až národní úřady jednotlivých zemí nebo nadnárodní patentové úřady, jako je EPO. V této konečné fázi patentového řízení může být předběžný seznam zemí pro požadovanou patentovou ochranu zredukován.

Při vývoji léčivých přípravků se často stává, že různá pracoviště přijdou na shodná řešení, která si chtějí ochránit (např. způsob stabilizace kapalných injekcí). **Jsou-li v takovém případě na shodný předmět vynálezu podány patentové přihlášky různých původců, pak je pro novost rozhodující právo přednosti (priority), tj. doba podání patentové přihlášky.**

Za nový nemůže být považován vynález, který byl přihlášen k patentové ochraně později (rozhodovat přitom teoreticky mohou i minuty), i když cizí patentová přihláška nebyla dosud zveřejněna a nový přihlašovatel o ní nemohl předem vědět. Ilustrovat to lze na známém příkladu vynálezu telefonu. Ten je spojován se jménem učitele hluchoněmých Alexandra Grahama Bella, který podal svoji patentovou přihlášku pouhé dvě hodiny předtím, než na americký patentový úřad dorazil se svojí přihláškou Elisha Gray, konstruktér z firmy Western Electric Manufacturing Company. Následovala patentoprávní bitva, v níž ale nakonec zvítězil Bell se svojí nově založenou firmou Bell Telephone Company. Té patent přinášel velké zisky, takže pak dokonce v r. 1881 Western Electric koupila.

Aby mohl být předmět patentu považován za výsledek **vynálezecké činnosti**, nesmí pro odborníka **vyplýnout zřejmým způsobem z dosavadního stavu techniky.**

Zřejmost neboli absence vynálezecké činnosti (vynálezeckého kroku, inventive step), tedy nedostatečná inventivnost řešení, bývá hlavním důvodem rušení nároků nebo neudělení patentu. Zatímco autoři vědí, že známé skutečnosti patentovat nelze, podmínka vynálezecké činnosti bývá jimi a posuzovateli přihlášek často chápána odlišně, což vede k protestům proti názorům posuzovatelů a v krajních případech i k soudním sporům. Precedentní rozhodnutí soudu o neudělení patentu pro zřejmost pochází již z r. 1850. V literatuře věnované problematice patentování bývá citováno jako „případ knoflíku u dveří“ (door knob case). Americký soud zamítl udělení patentu na dřevěný knoflík u dveří nahrazující v té době běžné, ale rozbitné porcelánové knoflíky s odůvodněním, že možnost takové náhrady je každému řemeslníkovi zřejmá.

Za zřejmou se považuje náhrada jednoho materiálu za podobný, změna velikosti, množství nebo tvaru a konfigurace, teploty nebo rozsahu jiných veličin, náhrada určitých složek systému za jejich mechanické nebo chemické ekvivalenty (např. náhrada methanolu ethanolem), přizpůsobení známého materiálu, metody nebo zařízení novému účelu, nové, ale analogické použití známé metody nebo zařízení, přehození součástí, dílů nebo pořadí (např. reakčních kroků více-stupňové syntézy), rozdělení nebo naopak agregace kroků (např. náhrada současného odštěpení chránících skupin za postupné odstraňování resp. spojení několika kroků syntézy do jednoho), **jestliže tato náhrada nepřinese nepředvídatelný účinek**. Nepředvídatelný a překvapivý účinek, dosažení technické výhody nebo pokroku proti stavu techniky, řešení dlouhotrvajících problémů nebo potřeb, překonání potíží, selhání ostatních způsobů řešení apod. jsou přitom hlavními důkazy vynálezeckého kroku.

**Posuzování inventivnosti řešení je ale problematické.** Zatímco novost lze posoudit vcelku objektivně, posuzování vynálezecké činnosti bývá ve značné míře subjektivní.

Často přitom záleží na schopnostech původců nebo jejich patentoprávních zástupců přesvědčit posuzovatele, že jimi navržené řešení skutečně není pro odborníka (person skilled in the art) zřejmé. Ke zdůraznění vynálezeckého kroku a doložení toho, že přihlášené řešení nemohl žádný odborník odvodit ze známého stavu techniky, se v textu patentových přihlášek často objevují fráze jako: „s překvapením jsme zjistili“, „překvapivě se ukázalo“, „neočekávaným výsledkem je“, „tyto problémy/potíže řeší postup podle vynálezu“ atd. Posuzovatel pak musí na základě přikládané (často neúplné) rešerše o „dosavadním stavu techniky“, ale hlavně podle svých zkušeností, rozhodnout, zda výsledky bylo či nebylo možné na základě známých poznatků předpokládat. Původce nebo přihlašovatel musí na jeho případné námítky reagovat a vyvracet je. Pokud to nedokáže, není patent udělen nebo jsou vyškrtnuty sporné nároky. Kromě posuzovatele patentového úřadu se ale po určité době může k patentové přihlášce vyjadřovat i veřejnost. Činí tak především konkurenční firmy, které někdy mívají námítky proti novosti i inventivnosti řešení, protože udělení patentu konkurentovi by pro ně nebylo výhodné. Pokud nejsou námítky včas vzneseny nebo je patentový úřad nepovažuje za průkazné a patent je udělen, pak o jeho případném zrušení může rozhodnout už jen soud. Soudní řízení je však nákladné a zdlouhavé.

**Podmínka průmyslové využitelnosti** je splněna může-li být předmět vynálezu vyráběn nebo jinak využíván v průmyslu, zemědělství nebo jiných oblastech hospodářství.

Tuto podmínku splňují ta řešení, která lze kdykoliv reprodukovat, tj. opakovat výrobu nebo využití předmětu patentové přihlášky. Má-li patentový úřad pochybnosti o využitelnosti předmětu patentové přihlášky, může vyzvat přihlašovatele, aby jeho využitelnost prokázal předvedením předmětu přihlášky a jeho funkčnosti nebo jiným vhodným způsobem. Neprokáže-li to, pak úřad považuje přihlašovaný předmět za nevyužitelný. V americkém patentovém právu je místo průmyslové využitelnosti (susceptibility of industrial application) požadována „užitečnost“ (utility).

Patenty mohou být uděleny na základě **přihlášky vynálezu** podané u příslušného patentového úřadu. Přihláška musí obsahovat předepsané náležitosti a mít předepsanou strukturu. Přihláška se může týkat **pouze jednoho vynálezu** nebo **skupiny vynálezů, mezi nimiž existuje jednotící technický vztah** (např. jednou přihláškou může být pokryt vynález látky nebo skupiny látek, způsobu jejich přípravy a použití). **Okamžikem podání přihlášky vzniká přihlašovatelovi právo přednosti (priorita)**.

V ČR se přihlášky vynálezů podávají u Úřadu průmyslového vlastnictví (ÚPV) v Praze, kde lze podat jak českou, tak i mezinárodní přihlášku. Tiskopis přihlášky spolu s pokyny pro vyplnění lze získat na ÚPV nebo na jeho webové stránce ([www.upv.cz](http://www.upv.cz)). Současně s podáním přihlášky musí žadatel zaplatit přihlašovací poplatek, který u české přihlášky činí 1.200 Kč resp. 600 Kč, je-li žadatel sám také původcem. Poplatky za mezinárodní přihlášky jsou stanoveny příslušnými mezinárodními dohodami. Do 12 měsíců po podání jedné národní přihlášky může být přihláška stejného vynálezu podána u jiných národních nebo nadnárodních patentových úřadů. Chce-li mít přihlašovatel svůj vynález chráněn ve více zemích, je výhodnější místo řady národních přihlášek podat evropskou nebo mezinárodní patentovou přihlášku s určením (designací) zemí, kde má být vynález chráněn. Mezinárodní přihláška může přitom být podána prostřednictvím českého ÚPV. Přednostní podání české přihlášky lze doporučit i v takovém případě. Přihláška se podává na příslušném formuláři. Musí na ní být uvedena jména původců vynálezu a přihlašovatele (který může být odlišný – může jím např. být firma). Text přihlášky má vynález objasnit jasně a úplně, tak, aby jej mohl odborník uskutečnit.

Předepsaná struktura přihlášky vynálezu začíná **nadpisem** v záhlaví, který charakterizuje předmět vynálezu. Za nadpisem přihlášky následuje odstavec „**Oblast techniky**“ (Field of the Invention), kde je uvedeno, čeho se vynález týká. Další částí je „**Dosavadní stav techniky**“ (Prior Art, Background of the Invention), kde je shrnuto to, co vynálezu předcházelo. Tato část bývá dosti kritická a zdůrazňuje nevýhody dosavadních řešení.

Pak je v části „**Podstata/Popis/Předmět vynálezu**“ popsáno nové řešení problému. V některých zemích může být popisná část rozdělena na stručný popis (Summary of the Invention) a podrobný popis podstaty vynálezu (Detailed Description of the Invention). Přitom se zdůrazňují přínosy i neočekávanost nového řešení. Následuje **popis obrázků**, jsou-li součástí přihlášky a **příklady provedení**, které podstatu vynálezu objasňují, např. popisem použitých postupů. Příklady provedení často bývají uvedeny frází tvrdící, že slouží pouze k ilustraci podstaty vynálezu, ale jeho rozsah (určený patentovými nároky) nijak neomezují.

Způsoby provedení mohou být popsány velmi stručně s vynecháním nepodstatných údajů, které nesouvisejí s nárokovými charakteristikami (např. není-li předmětem vynálezu specifické provedení izolace produktu, pak detailní popis extrakce, promývání, sušení a odpařování extraktu může být nahrazen slovy ...*a produkt se izoluje extrakcí do...*). Část popisu se také může nahradit odkazem na jiný příklad (... *byl připraven podobně jako v příkladu 1 s tím rozdílem, že...*, *Další postup byl stejný jako v příkladu 5 atd.*), postupy přípravy podobných látek mohou být popsány obecně a výsledky pro jednotlivé látky shrnuty v tabulce apod.

Za příklady provedení následují „**Patentové nároky**“ (Claims), kde je uvedeno, co má být patentem chráněno. V evropských patentech jsou patentové nároky uvedeny v trojjazyčné verzi – anglicky, německy a francouzsky, zatímco popisná část může být v kterémkoliv z těchto jazyků.

Příhláška je doplněna **abstraktem**, kde je stručně (do 150 slov) shrnuta podstata vynálezu. Dále k ní má být přiložena **rešeršní zpráva**, která zahrnuje dokumenty ilustrující dosavadní stav techniky. Ta někdy bývá dodána až dodatečně.

**Text patentových nároků je nejdůležitější součástí patentové přihlášky.** Tvoří je specifikace základních charakteristik předmětu přihlašovaného vynálezu. Formulaci patentových nároků je třeba věnovat velkou pozornost, protože **nároky určují rozsah patentové ochrany.** Každá patentová přihláška musí obsahovat alespoň jeden patentový nárok, obvykle však nároků bývá více

Rekordmanem v počtu nároků se stala přihláška vynálezu americké firmy Angiotech International, která si v USA podala patentovou přihlášku č. 20050182468 s původně 13.305 patentovými nároky. Za posouzení přihlášky se platí, výše poplatků přitom závisí na počtu nároků. Protože firma Angiotech by jen za průzkum přihlášky s tolika nároky musela zaplatit cca 1,25 mil. \$, tak jejich počet rychle zredukovala na 3 nezávislé a 96 závislých nároků.

Specifikem patentových nároků je, že každý nárok musí být tvořen jednou větou. Mnohé nároky tak představují velmi rozsáhlá souvětí, což snižuje jejich srozumitelnost, zejména jde-li o cizí jazyk.

Text nároku se obvykle člení na **předvýznamovou** a **významovou** část. V předvýznamové části je popsána kategorie vynálezu a hlavní známé obecné rysy. Významová část bývá uvozena výrazem „*vyznačující se*“ (characterized by, characterized in that, wherein), za nímž následuje definice specifických rysů, pro něž je nárokována patentová ochrana (např.: Sloučenina obecného vzorce I, vyznačující se tím, že R<sup>1</sup> = ..., Způsob výroby sloučenin obecného vzorce I/ podle nároku 1, vyznačující se tím...).

**Hlavním patentovým nárokem je nárok první.** Ostatní nároky se od něj určitým způsobem odvozují, s ním souvisí a na něj se (přímo nebo přes jiné patentové nároky) odvolávají. Tím je zajištěna požadovaná **jednotnost vynálezecké činnosti.** Různé patentové nároky nebo jejich skupiny mohou vlastně být různými vynálezy chránícími určitou látku nebo skupinu látek, dále pak způsob jejich výroby, léčivou látku a léčivý přípravek látku obsahující, použití přípravku apod., musí však obsahovat jednotící rysy. Zjistí-li posuzovatel patentového úřadu, že se v přihlášce objevují nároky na vzájemně nesouvisející předměty vynálezu, navrhne přihlašovatel, aby patentovou přihlášku upravil, rozdělil, nebo nesouvisející nároky vyškrtl.

Důležité je přitom pořadí nároků. Následující nárok může vycházet nebo upřesňovat obecnější řešení z některého předchozího nároku – např. nejprve je chráněn způsob výroby při teplotě v rozmezí 20-100°C, pak při 50-75°C a nakonec při teplotě 60±5°C. Široký rozsah parametrů uváděných v patentových nárocích by měl být vhodným způsobem doložen – např. je-li definováno, že substituent R může být vodík nebo alkyl C<sub>1</sub>–C<sub>6</sub>, pak by podle obecných zásad měly příklady provedení ilustrovat řešení pro alespoň dvě možné varianty substituentů nepřilíš odlišných od krajních hodnot rozmezí, např. pro R = H a R = C<sub>4</sub>. Patentový úřad bude ale zřejmě mít oprávněné námitky a požadovat zúžení nároků nebo dodání dalších příkladů v případě, že by si vynálezce se stejnými příklady provedení pokoušel chránit rozmezí R = H nebo C<sub>1</sub> až C<sub>60</sub> alkyl. Rozsahy parametrů je proto třeba volit rozumně. Je přitom dobré si uvědomit, že rozsah patentových nároků lze vždy dodatečně zúžit, i když to něco stojí, ne však rozšířit. Určité rozšíření nároků je možné jen v některých zemích (USA, Japonsko), a to nejdéle do 1 roku od podání, v jiných zemích znamená posunutí data priority. V patentových přihláškách (u evropských patentů označovaných A1) proto bývají patentové nároky zprvu značně široké, protože přihlašovatelé z taktických důvodů zkouší, co jim projde. V definitivních textech vydaných patentů (B1), určujících skutečný rozsah patentové ochrany, pak bývají nároky užší.

Opačným případem je „**přeurčení**“ nároků, tj. tak úzké vymezení, že vynález pak jde snadno obejít

Kdyby např. ve způsobu provedení byla v patentovém nároku definována pouze teplota 60°C a operace probíhala i při 50°C, i když pomaleji, pak lze patentovaný postup v podstatě využívat, aniž by byla porušena práva jeho vlastníka. Takové chyby jsou však spíše výjimečné. Přeurčením ale může být i používání komerčních názvů surovin a pomocných látek v patentových nárocích, což si autoři patentových přihlášek někdy neuvědomují. V případě, že existuje stejná látka vyráběná pod jiným názvem, pak ten, kdo ji použije, může postupovat přesně podle patentu a přitom cizí patentová práva neporušuje.

Formulace patentových nároků vyžaduje určité zkušenosti. Je proto vhodné zpracovat patentovou přihlášku s pomocí patentového oddělení zaměstnavatele (pro MU to je Centrum pro transfer technologií) nebo některé patentové kanceláře, kde jsou odborníci, kteří potřebné zkušenosti mají.



Platí to zejména v případě, kdy se předpokládá podání patentové přihlášky v zahraničí., což je spojeno s vysokými poplatky. Jejich seznam s řadou dalších informací lze nalézt na stránkách Komory patentových zástupců (<http://www.patzastupci.cz/>), která má sídlo v Brně na Gorkého 2/12.

Po obdržení přihlášky vynálezu provede Úřad průmyslového vlastnictví její **předběžný průzkum**.

Přitom se zjišťuje, zda přihláška má formální náležitosti, zda jejím předmětem není něco, co nelze patentovat, zda přihláška nemá nedostatky, které by bránily zveřejnění – a také, zda přihlašovatel zaplatil správný poplatek. Pokud Úřad shledá nedostatky, pak podle jejich závažnosti buď požádá přihlašovatele o jejich odstranění, nebo přihlášku hned zamítne. Pokud přihlašovatel nedostatky do určeného termínu nenapraví, Úřad další řízení zastaví.

Po uplynutí 18 měsíců od data priority zveřejní ÚPV přihlášku ve svém Věstníku. Přihlašovatel může požádat o dřívější zveřejnění, což je spojeno s určitým poplatkem.

Po zveřejnění může kdokoliv podat během vymezené lhůty připomínky k patentovatelnosti předmětu přihlášky. Úřad musí tyto připomínky sdělit přihlašovatelovi a kromě toho na ně musí brát zřetel při úplném průzkumu přihlášky.

**Úplný průzkum** přihlášky provede úřad na žádost přihlašovatele po zaplacení příslušného poplatku.

Žádost o provedení úplného průzkumu musí být podána nejpozději do 36 měsíců od podání přihlášky. Za provedení průzkumu musí žadatel předem zaplatit příslušný poplatek. Ten činí u české přihlášky, která má nejvýše 10 nároků 3000 Kč, za každou další nárok se zvyšuje o 500 Kč. Pokud není poplatek uhrazen, ÚPV patentové řízení zastaví. Průzkum někdy vyústí v určitou formu písemného dialogu mezi posuzovatelem a přihlašovatelem. ÚPV sdělí, co podle jeho názoru brání udělení patentu a vyzve přihlašovatele, aby se k námitkám vyjádřil a/nebo v daném termínu případné závady odstranil. Může jít o omezení nebo vyškrtnutí patentových nároků, upřesnění některých nárokovaných charakteristik, změny formulací, doplnění výkresů nebo příkladů provedení apod. Někdy přihlašovatel stačí k vyvrácení námitek krátké vysvětlení. Jindy však musí pracně dokazovat, že se posuzovatel zmýlil, když v posudku uvedl, že předmět vynálezu, na nějž je žádána ochrana, nesplnil podmínky pro udělení patentu. Jestliže vysvětlení nebo doplnění není dostatečné, pak ÚPV rozhodne, že patent nemůže být udělen a oznámí to žadateli. Ten pak může do jednoho měsíce podat k rozhodnutí rozklad, který pak na ÚPV projednává určená komise ve správním řízení. Pokud ani s rozhodnutím této komise žadatel nesouhlasí, může o rozhodnutí požádat soud.

Ukáže-li průzkum, že přihláška splňuje všechny předepsané podmínky, udělí Úřad přihlašovatelovi patent a vydá patentovou listinu s popisem vynálezu a patentových nároků. Současně oznámí udělení patentu ve Věstníku ÚPV. Přihlašovatel se tím stává majitelem patentu se všemi výlučnými právy.

Za vydání patentové listiny v rozsahu do 10 stran musí majitel patentu zaplatit poplatek 1.600 Kč, za každou další stranu 100 Kč. Pak ještě musí uhradit udržovací poplatky, které po dobu prvních 4 roků činí 1000 Kč ročně, za 5. až 8. rok 2000 Kč, za 9. a 10. rok se poplatek zvyšuje o 1000 Kč a pak až do 20. roku o 2000 Kč ročně. V posledním roce platnosti tak udržovací poplatek činí 24.000 Kč. Pokud není udržovací poplatek uhrazen, patent zaniká.

**Jak již bylo zmíněno, patentová ochrana je omezena principem teritoriality: vynález je chráněn pouze v těch zemích, kde byl na základě přihlášky a příslušného řízení udělen patent.**

Český trh je malý a ochrana vynálezu pouze v České republice je proto málo účinná. Počítá-li se např. s tím, že chráněné léčivo nebo léčivo vyrobené chráněným postupem bude exportováno, může být účelné **usilovat o patentovou ochranu i na dalších zájmových teritoriích**. Požadavek na rozšíření patentové ochrany do zahraničí je třeba uplatnit do 1 roku od podání české patentové přihlášky. Provádí se to podáním více národních patentových přihlášek nebo – je-li zájmových teritorií více – podáním přihlášek mezinárodních, které šetří čas a práci při vyřizování a částečně i náklady. Evropská přihláška umožňuje chránit vynález v zemích, které přistoupily k Evropské patentové organizaci, od 1.7.2002 to je i Česká republika. Světová patentová přihláška PCT (Patent Cooperation Treaty) umožňuje vynález ochránit dokonce ve více než 100 zemích světa, a to buď formou národních, nebo teritoriálních patentů, jakými je např. evropský patent. Účinek světové patentové přihlášky je stejný, jako kdyby byly naráz podány národní patentové přihlášky v jednotlivých zemích. Protože ČR podepsala smlouvu o mezinárodní patentové spolupráci, je možné podávat mezinárodní přihlášky prostřednictvím ÚPV. Přihlašovatel přitom oznámí ÚPV, v kterých státech si přeje získat patentovou ochranu. ÚPV pak musí do 14 měsíců postoupit přihlášku WIPO nebo EPO, popř. mimoevropským národním nebo nadnárodním patentovým úřadům. Mezinárodní patentová přihláška musí být podána v některém oficiálním jazyce Světové organizace pro duševní vlastnictví WIPO. Evropská přihláška má být podána v angličtině, němčině nebo francouzštině, je-li podána v češtině, musí být do jednoho měsíce dodán překlad do některého z uvedených jazyků

Patentové řízení u mezinárodních přihlášek je analogické, jako při řízení u české přihlášky.

Po přezkoumání, zda přihláška má všechny potřebné formální náležitosti, je přihláška po 18 měsících po podání zveřejněna. Během 9 měsíců po zveřejnění může kdokoliv sdělit úřadu své námitky proti znění přihlášky vynálezu. Do 36 měsíců od podání přihlášky musí žadatel požádat o provedení mezinárodního průzkumu a uhradit příslušný poplatek.

Během průzkumu musí žadatel odpovědět na každý dotaz nebo námitku examinátora, popř. na úřadem tlumočené námítky třetích stran, doplnit požadované údaje a dokumenty, provést navrhované úpravy nebo vysvětlit, proč s těmito úpravami nesouhlasí. Jestliže jsou tyto požadavky splněny a zaplacen příslušný poplatek, udělí EPO evropský patent.

Jak již bylo zmíněno, na rozdíl od Evropského patentového úřadu WIPO patenty neuděluje. U světové patentové přihlášky PCT může být návaznosti na výsledky mezinárodního průzkumu upřesněn seznam zemí, v nichž bude požadována ochrana. Pak následuje národní fáze řízení, která probíhá v každé z designovaných zemí. Ta spočívá ve „validaci“ patentu u příslušných úřadů jednotlivých zemí, tj. uhrazení správního poplatku a podání překladu textu patentu do úředního jazyka příslušné země, pokud to národní patentový úřad požaduje. Světová patentová přihláška tak nakonec vyústí v soubor řady národních a/nebo teritoriálních patentů.

Podání mezinárodních patentů je finančně náročné. Jen samotné patentové řízení u EPO (viz ceník EPO na <https://my.epoline.org/portal/classic/epoline.Scheduleoffees>) stojí většinou 5.000-6.500 € (120 € vstupní poplatek za patentový dokument do 35 stran podaný elektronicky, jinak 210 € a 14 € za každou další stranu, 585 € designační poplatek za všechny smluvní země, 1.775 € za mezinárodní průzkum, a 925 € za udělení a vytištění patentového spisu do 35 stran atd.). K tomu přistupují různé další náklady a poplatky, např. 3.860 € na případné technické posouzení, 235 € za 16. a každý další patentový nárok do 50 nároků, za 51. a každý další nárok dokonce 580 €. Po udělení patentu je pak ještě třeba hradit udržovací poplatky, které se mezi 3. a 9. rokem postupně zvyšují ze 470 až na 1575 € ročně, za 10. a každý další rok pak činí 1575 €. Poplatky je třeba hradit včas, za zpoždění se účtuje penále 360 € a jejich neuhrazení znamená skončení patentové ochrany. Poplatky u EPO byly od r. 2012 do r. 2015 „zmražené“, od r. 2016 byly mírně zvýšeny. Ceny podání mezinárodní přihlášky prostřednictvím ÚPV se poněkud liší, vlastník platí také předávací poplatek 1.500 Kč a za vydání prioritního dokumentu 600 Kč. Průměrné náklady na patent udělený v USA jsou asi 12 tis. \$.

Evropské patentové řízení v minulosti prodražovaly náklady na oficiální překlady do národních jazyků. Ve snaze snížit náklady na evropské patenty jednala EU řadu let o nahrazení překládaných textů a jejich posuzováním národními patentovými úřady jednotným komunitárním patentem, který by byl platný v celé EU a některých dalších evropských zemích a vydáván by byl pouze v jedné ze třech jazykových verzí (A, N, F). Jednání naráželo hlavně na odpor Španělska, a Itálie, které dokonce v květnu 2011 vznesly proti takové trojjazyčnosti žalobu. Situaci komplikovaly i neshody v jednáních o jednotném evropském patentovém soudu a jeho sídle. Nakonec byla jako kompromis přijata dohoda, že sídla soudu budou tři – v Londýně (soud řešící spory týkající se patentů třídy A, kam patří léčiva a také třídy C, kam jsou zahrnuty chemikálie a chemické přípravky), Mnichově (strojírenství – patentová třída F) a Paříži (hlavní soud, ostatní patentové třídy). Spojené království ratifikovalo dohodu o jednotném patentovém soudnictví, což zajistí pokračování činnosti londýnského soudu i po brexitu.

Spojené království zůstane i nadále členem Evropské patentové organizace EPO, kterou spoluzakládalo a která není orgánem EU. Budou tam proto platit evropské patenty řídicí se dohodou o jednotném evropském unitárním patentu přijatou v r. 2012 a kterou v únoru 2013 ratifikovala i ČR. Podle této dohody jsou od r. 2014 vydávány patenty platné ve všech zemích Evropské patentové konvence s výjimkou Itálie a Španělska, které k dohodám o jednotném evropském patentu nepřistoupily na protest proti neakceptování jejich národních jazyků jako povolené jazykové verze.

S ohledem na vysoké náklady musí přihlašovatel řešit otázku, zda má vůbec význam žádat o patentovou ochranu v zahraničí, tj. zda se mu vynaložené úsilí vyplatí a náklady vrátí.

Kromě kritérií patentovatelnosti je přitom třeba brát v úvahu i tržní perspektivu předmětu patentové ochrany. Např. u nového léčiva je třeba posoudit, zda a jaká jiná léčiva téže terapeutické kategorie jsou na trhu, jaké jsou jejich přednosti a nevýhody z hlediska potřeb pacientů, tedy v podstatě zpracovat příslušnou marketingovou studii. Při úvahách o patentování v zahraničí je ale třeba si uvědomit, že vysoké náklady na zahraniční patentovou ochranu představují jen zlomek celkových nákladů na vývoj léčiva, zejména na jeho klinické zkoušení. Pokud bylo nové léčivo objeveno v laboratořích české instituce a z podrobné rešerše a marketingové studie vyplyne, že má šanci se uplatnit na zahraničních trzích, je třeba zvažovat možnosti prodeje licence kapitálově silnému zahraničnímu partnerovi. Podmínkou přitom ovšem je účinná a dostatečně široká patentová ochrana léčiva na nejdůležitějších světových trzích. Přihlášení vynálezu v zahraničí je účelné především v případech, kdy předmětem vynálezu je produkt (léčivá látka nebo léčivý přípravek). Zahraniční partner s dostatečným finančním zázemím může vývoj léčiva dotáhnout přes nákladné a mezinárodními lékovými autoritami uznávané klinické hodnocení až k uvedení na trh. Najde-li se licenční partner hned po podání české přihlášky, pak se může – ve svém vlastním zájmu – podílet už i na nákladech na co nejširší zahraniční patentovou ochranu.

Z různých mezinárodních statistik vyplývá, že českých vynálezů (všech, nejen z oblasti léčiv) je v zahraničí patentováno jen málo. V r. 2017 pocházelo z České republiky pouze 205 patentových přihlášek podaných u Evropského patentového úřadu EPO. Přitom třeba Finové, kterých je proti nám jen o něco více než polovina, podali patentových přihlášek 9 x více než Češi a dokonce z Lichtenštejnska, kde žije téměř 300 x méně obyvatel než v naší republice, přišlo do EPO přihlášek téměř dvakrát tolik jako od nás. Svoji roli přitom nepochybně hrají vysoké náklady spojené s patentováním v zahraničí, na něž se v dotacích a grantech nepamatuje. Malý je ovšem i počet levných národních patentů pocházejících z našich pracovišť. Podílejí se na tom nedostatečné zkušenosti pracovníků českých institucí s patentováním, ale i to, že se úspěšnost různých projektů, a to i technicky zaměřených, hodnotí spíše podle podaných publikací než patentových výstupů.

Pomineme tato česká specifika, pak svoji roli v úvahách, zda určitý vynález patentovat nebo nepatentovat, hraje i otázka taktiky. U patentů chránících způsob výroby je třeba zvážit, zda lze produkt připravovat alternativními postupy a jak snadno bude možné případné porušení patentu odhalit a prokázat.

Někdy proto může být výhodnější předmět vynálezu spíše utajit než zveřejnit, protože patentový dokument představuje cenný zdroj informací pro konkurenci. Prokazování porušení patentových práv může být obtížné zejména u prvních meziproduktů vícestupňové syntézy, jejichž příprava na rozdíl od finálního produktu nemusí být v registrační dokumentaci detailně popsána. Kontrola využívání určitého patentovaného výrobního postupu je obtížná zejména v případech, kdy se produkt vyrábí v Číně, Indii a některých dalších zemích s vysokými komunikačními bariérami.

Na druhé straně může být vlastní patent určitým dokladem o tom, že ve výrobě není využíván cizí chráněný postup. Podáním levné národní patentové přihlášky může také být zabráněno konkurenci, aby si sama chránila stejný postup, protože by pak její patentové přihlášky nesplňovali požadavek novosti vynálezu. Stejný efekt ale může mít i zveřejnění postupu v některém málo dostupném periodiku, které může být pro konkurenci jako zdroj informací prakticky neznámé, ale přitom stále využitelné při případném sporu o novost.

Vyústí-li patentové aktivity v možnost prodeje licence na chráněný vynález, pak by měli další jednání s partnerem vést a licenční dohody uzavírat zkušení právníci znalí mezinárodního patentového a smluvního práva. Původce vynálezu by však měl jejich jednání sledovat, snažit se porozumět právním formulacím a uplatnit v rozumné míře své požadavky a připomínky. Účelné licenční dohody mohou představovat nezanedbatelný finanční přínos pro pracoviště původců vynálezu.

**Vedle patentu slouží k ochraně duševního vlastnictví i další nástroje.** Jestliže určité řešení problému je nové, přesahuje rámec pouhé odborné dovednosti, je průmyslově využitelné, ale nesplňuje všechny podmínky pro udělení patentu, může být přihlášeno k ochraně jako tzv. **užitný vzor** („malý patent“, utility model). Podmínky ochrany užitných vzorů určuje zákon 478/1992 Sb.

Užitný vzor se liší od **průmyslového vzoru**, který je charakterizován specifickým vzhledem a může být rovněž chráněn. Zároveň **užitný vzor chrání podstatu a způsob řešení, průmyslový vzor chrání vzhled** předmětu ochrany.

U přihlášek užitného vzoru se neprovádí podrobný průzkum, pouze se zjišťuje, zda přihláška užitného vzoru splňuje všechny formální náležitosti.

Posouzení novosti a toho, zda řešení přesahuje rámec pouhé odborné dovednosti, se provádí jen v případě, že nějaká protistrana požádá o výmaz z rejstříku užitných vzorů a doplní svoji žádost důkazním materiálem. Zápis do rejstříku užitných vzorů se může uskutečnit do 3-6 měsíců po podání přihlášky na ÚPV. Jeho přihlašovatelé tak mohou rychleji – a také levněji – získat výlučné právo na své duševní vlastnictví. Další výhodou je, že přihlašovatel může chránit své řešení i v případě, že jej předtím zveřejnil, jestliže od zveřejnění neuplynulo více než 6 měsíců. Nevýhodou naopak je menší rozsah a doba ochrany užitného vzoru. Základní doba ochrany činí 4 roky a může být dvakrát prodloužena o 3 roky, celkem tedy může být předmět užitného vzoru chráněn 10 let. Poplatek při přihlášení užitného vzoru činí 1000 Kč, je-li přihlašovatelem podnik a 500 Kč, je-li přihlašovatelem přímo původce. Poplatek za každé prodloužení platnosti činí 6000 Kč.

Někdy je z taktických důvodů vhodné podat na určité řešení přihlášku užitného vzoru a současně i patentovou přihlášku. To je sice finančně náročnější, ale přihlašovatelé poskytuje větší jistotu, že své řešení ochrání, bude za ně odměněn a přitom může získat nad rámec ochrany užitného vzoru i další patentoprávní ochranu.

Dalším nástrojem ochrany duševního vlastnictví je **ochranná známka**. Ta umožňuje odlišit stejné druhy výrobku podle původu. Ochranou známkou je název, grafický znak nebo jejich kombinace. **U léčiv mají ochranné známky, tj. obchodní názvy léčivých přípravků, velký komerční význam.**

Na trhu může být několik léků se stejnou lékovou formou, silou a účinnou látkou, které se pouze liší obchodním názvem. Ten může, ale nemusí, být zapsán jako ochranná známka. Je-li tak zapsán, pak nikdo jiný nemůže použít pro svůj výrobek stejné nebo příliš se podobající jméno. Pro vytváření chráněných názvů existují pravidla, která stanoví, jak se různé chráněné názvy musí od sebe lišit. Chráněné názvy se mohou označovat symbolem <sup>TM</sup> (Trade Mark) nebo ® (Registered). Někdy se stává, že stejný lék může mít v různých zemích více obchodních názvů. Tak např. před časem z trhu stažený lék pro snižování hladiny cholesterolu fy Bayer cerivastatin byl prodáván pod názvy Baycol a Lipobay. Důvodem použití více chráněných názvů může být kolize s jiným názvem chráněným v příslušné zemi, ale někdy i jiné důvody (třeba i snaha o sjednocení výslovnosti: imatinib mesylát byl ve většině zemí zaregistrován jako Glivec, ale v anglicky hovořících zemích jako Gleevec). Podle aktualizované směrnice EMA mohou být názvy jen dva, dříve byly přípustné i 4 názvy stejného léku

Význam obchodního názvu léku jako ochranné známky vyplývá z toho, že pod obchodním názvem lékaři léky předepisují a podle obchodního názvu kupují volně prodejné léky pacienti. Přitom je výhodné, když se podaří léčivo zapsat pod krátkým názvem, který je určitým odkazem na použití a/nebo na výrobce. Nalézt takové názvy je však obtížné. Některé názvy nelze zaregistrovat, protože se příliš podobají chráněné obchodní značce jiného výrobku. To je přípustné, jde-li o výrobky rozdílných kategorií, nesmí se však vzájemně podobat názvy různých léčivých přípravků, aby nedošlo k jejich záměně lékařem nebo v lékárně. Některé takové případy se již staly a měly dokonce tragické následky. Obchodní názvy léčiv jsou proto kontrolovány obzvláště pečlivě. Některé generické firmy raději volí pro své výrobky generický název a jméno firmy. Krátký jednoslovný název je však z komerčního hlediska výhodnější, protože mu lékaři vypisující recept mohou dávat přednost před dlouhým názvem. Diskutována bývá otázka, zda by léčiva neměla být předepisována pod svým generickým názvem. Lékárna by pak mohla vydat nejlevnější přípravek se stejnou účinnou látkou. To by mohlo být pro pacienty výhodné. Náhrada předepsaného přípravku jiným lékem se stejnou účinnou látkou je ale možná již nyní na základě požadavku nebo souhlasu pacienta.

Ochranné známky se podobně jako vynálezy nebo užité vzory registrují u Úřadu průmyslového vlastnictví. Ochrana obchodních názvů je podobně jako patentová ochrana omezena teritoriálně.

Podání žádosti o registraci ochranné známky v ČR stojí 5000 Kč, prodloužení registrace (po 5 letech) 2500 Kč.

## Vyhledávání patentových informací

Znalost patentových informací je nutná, chceme-li posoudit **novost našeho řešení**, abychom si je mohli patentovat, ale také, když potřebujeme vědět, zda naše **řešení neporušuje cizí patentová práva**. Patentové informace jsou nyní většinou bezplatně přístupné na serverech patentových úřadů.

Databáze českých patentů, užžitých a průmyslových vzorů i ochranných známek je dostupná na serveru Úřadu průmyslového vlastnictví (<http://www.upv.cz/cs.html>). Tam lze také nalézt formuláře přihlášek vynálezů, užžitých vzorů a ochranných známek včetně pokynů na jejich vyplňování, text českých zákonů a vyhlášek, údaje o výši poplatků apod. Podobné údaje lze nalézt i na serverech patentových úřadů jiných zemí, často přístupných i ze serveru ÚPV. Odkazy na zahraniční patentové úřady, texty zahraničních patentových zákonů a údaje o výši poplatků v různých zemích apod., lze nalézt např. na serveru EPO <http://www.epo.org/service-support/online-services-software.html>. Vyhledávání jednotlivých patentů na serverech národních patentových úřadů je poměrně pracné. Význam má především u ČR. Údaje z jiných zemí jsou důležité, má-li do nich být exportován patentovaný produkt, popř. je-li v těchto zemích hledána patentová ochrana vlastního řešení. Texty patentových přihlášek bývají překladem první národní přihlášky a většinou se příliš neliší. Pro odlišnosti v patentových zákonech se po zásazích examinatorů národních patentových úřadů se může lišit znění patentových nároků a tím i rozsah patentové ochrany. Časté jsou např. rozdíly mezi americkými a evropskými patenty chránícími stejný vynález.

Patentové rešerše v národních patentových databázích lze nahradit prohledáváním souhrnné databáze Evropského patentového úřadu espacenet ([http://worldwide.espacenet.com/?locale=en\\_EP](http://worldwide.espacenet.com/?locale=en_EP)).

Tam je možné vyhledávat patenty nebo patentové přihlášky podle jejich čísel získaných při rešerši z jiných zdrojů, možné ale je i provádění patentových rešerší podle klíčových slov charakterizujících předmět patentu nebo dalších údajů, resp. podle patentových tříd. Nejsnazší je **vyhledávání podle čísla patentu nebo přihlášky** získaného z jiného informačního zdroje. Po zadání čísla se zkratkou země nebo úřadu, kde byl patent přihlášen nebo vydán (např. CZ u českých patentů, EP pro evropské patenty nebo WO pro světové patentové přihlášky podané u WIPO) do okénka **Smart Search** a kliknutí na tlačítko **Search** se na obrazovce objeví stručné údaje o vyhledávaném dokumentu. Po kliknutí na název patentového dokumentu se vlevo objeví lišta záložek a vedle ní rámeček **Bibliographic data**. V rámečku jsou základní údaje o autorech, přihlašovatelích, patentových třídách a datu priority s abstraktem. Text patentového dokumentu s popisem vynálezu a příklady provedení se vyvolá kliknutím na záložku **Description**, pod záložkou **Claims** je text patentových nároků. V textu nároků, popř. někdy i v popisu bývají mezi přihláškou a uděleným patentem rozdíly, rozhodující pro patentovou ochranu jsou **nároky z vydaného patentu**. Je proto třeba dávat pozor na to, zda jde o nároky z podané nebo upravené přihlášky (za číslem dokumentu je v tomto případě A1, A2...) nebo konečné znění nároků z uděleného patentu (B1 u EP). Pod záložkami Description a Claims přitom bývají jen popisy a nároky z přihlášky. Ty sice jsou v textovém formátu, který lze kopírovat a pracovat s ním, ale jsou bez vzorců a s transponovanými tabulkami. Byl-li patent vydán, lze si jeho definitivní text přečíst, uložit nebo vytisknout jako pdf soubor po kliknutí na ikonku vpravo pod údajem **Also published as** s číslem patentu a symbolem B1. Podobně tomu je při kliknutí na **Original document**, přitom se však často na obrazovce objeví text patentové přihlášky (A1) a ne definitivního dokumentu (B1). U některých evropských nebo národních patentů může být místo textu odkaz za přihláškou u světového patentového úřadu WIPO. Dokumenty v pdf formátu lze tisknout jen po jednotlivých stránkách kliknutím na **Print**, lze je však jako celek bezplatně stáhnout a uložit do paměti počítače po kliknutí na řádek **Save Full Document** a pak vytisknout jako komplet.

Jak již bylo řečeno, vlastnická práva majitele patentu se uplatňují pouze v zemích, kde je vynález patentově chráněn. Důležité vynálezy jsou proto přihlašovány k patentové ochraně v různých zemích. Soubor patentových dokumentů vycházejících ze stejné prioritní přihlášky tvoří „**patentovou rodinu**“.

Pro výrobce je důležité vědět, v kterých zemích byl určitý vynález přihlášen, zejména zda to bylo v ČR, tedy znát patentovou rodinu. Na espacenet to lze zjistit kliknutím na záložku **INPADOC patent family**. Patentová rodina přitom může zahrnovat i nadnárodní patenty, např. evropský patent. Země, do nichž byl evropský patent designován, jsou uvedeny v informacích o právním stavu, které lze získat po kliknutí na záložku **INPADOC legal status**. Tam se také lze dozvědět, zda a kde patent platí a kde byl zrušen nebo zaniknul, např. pro nezaplacení příslušných poplatků, zda byla jeho platnost prodloužena SPC apod. Informace o průběhu patentového řízení, právním stavu a platnosti patentu, a to včetně textu posudků, námitek, reakcí přihlašovatele a dalších dokumentů lze nalézt na evropském patentovém registru, po kliknutí na horní řádek s nadpisem **EP register**, informace o registru a možnostech jeho využití jsou na adrese <http://www.epo.org/searching/free/register.html>

Neznáme-li číslo patentu z jiných rešeršních zdrojů, lze patentovou rešerši provést přímo na espacenet.

Přitom se na serveru espacenet místo „chytrého vyhledávání“ (Smart search) zvolí **Advanced search**, tedy „pokročilé“ vyhledávání“. Poté lze do vyhledávacího rámečku zadat v angličtině **klíčová slova** objevující se v názvu nebo abstraktu (až 4 slova), dále **jména autorů vynálezu - Inventor(s)** nebo **přihlašovatelů - Applicant(s)**, (tj. většinou firmy, která o udělení patentu žádá, **data podání přihlášky** nebo **vydání patentu** (stačí rok), popř. příslušnou **patentovou třídu**.

Výsledkem pokročilého vyhledávání jsou obvykle chronologicky uspořádané (od nejnovějších) odkazy se základními informacemi o celé řadě dokumentů z jedné nebo i více patentových rodin. Těchto odkazů, např. při zadání jména přihlašující firmy, může být velmi mnoho (např. při zadání jména farmaceutického gigantu Pfizer se objeví údaj, že výsledků vyhledávání z databáze EPO je více než 10 tisíc a že bude zobrazeno pouze 500 prvních dokumentů, těch pak je vždy 15 na stránku). Takové záplavě dokumentů lze čelit kombinací různých kritérií pro vyhledávání, např. přidáním dalších klíčových slov, uvedením roku udělení patentu apod. U chemických látek mohou hledání komplikovat různé názvy látek s určitou strukturou. V takovém případě je účelné doplnit zadání označením patentové třídy. Ta se zjistí podle zařazení některého patentového dokumentu s podobným předmětem ochrany nebo, což je složitější, postupným zařazováním spojeným s vymezováním rozsahu předmětu patentu.

Předměty patentů jsou řazeny do tříd na základě systému mezinárodního patentového třídění IPC (International Patent Classification) nebo společné patentové klasifikace CPC (Cooperative Patent Classification), která byla společně vyvinuta Evropským patentovým úřadem a Americkým úřadem pro patenty a ochranné známky. V Evropě se používá od r. 2013, v USA měla být zavedena od r. 2015. CPC vychází ze zkušeností EPO i USPTO s klasifikací patentů. Základ je podobný jako u IPC, CPC je však podrobnější. IPC rozlišuje asi 70 tisíc tříd a podtříd, CPC ale téměř čtvrt milionu.

Systém patentového třídění je značně složitý, komplikací je i to, že jeden patent může být současně řazen do několika tříd podle toho, co je patentem chráněno. Na espacenet lze zařazení různých předmětů vynálezů do patentových tříd vyhledávat po kliknutí na **Classification search**, zařizovací vyhledávání. Přitom se na obrazovce nejprve objeví rozřazení do základních tříd. Patenty týkající se léčiv mohou být zařazeny do třídy A (**Human necessities**, lidské potřeby), současně ale i do třídy C (**Chemistry; Metallurgy**, chemie a metalurgie). Ze základní třídy pak lze postupným upřesňováním, tj. klikáním na označení tříd a podtříd, které je na každém řádku vpravo, lze např. dospět ke třídě A61K 31/00 Léčivé přípravky obsahující organické účinné látky a pak upřesňovat o jaký typ látek jde. Podobně lze postupným upřesňováním postupovat u třídy C<sup>1</sup>. K údajům o třídě lze dospět rychleji zapsáním klíčového slova do vyhledávacího okénka nahoře, u léčiv se pak ale zpravidla objeví odkaz na třídu A. Výsledek zařizovacího hledání se pak zaškrtně do rámečku, čímž se promítne do levého okénka. Patentových tříd tam může být promítnuto více, čímž se omezí počet vyhledávaných patentových dokumentů. Ty se objeví po kliknutí na tlačítko **Find patents**. Omezit lze počet vyhledávaných dokumentů i tím, že se označení relevantních patentových tříd exportuje do rámečku pro pokročilé vyhledávání Advanced search kliknutím na **Copy to search form**, kam se zadají další údaje, třeba jméno přihlašující firmy.

Podobně lze postupovat i při vyhledávání amerických patentů nebo světových patentových přihlášek.

Americké patentové dokumenty jsou dostupné na serveru Amerického úřadu pro patenty a ochranné známky (U. S. Patent and Trademark Office, USPTO) na adrese <http://patft.uspto.gov/>. Vyhledávat vydané patenty i přihlášky tam lze podle čísel (Number Search), ale i podle autorů, přihlašovatelů, klíčových slov apod. (Advanced Search). V textové formě jsou vyhledané patentové dokumenty opět bez vzorců a obrázků, je však možné zobrazit a případně vytisknout vytisknout originální patentový dokument (po jednotlivých stránkách) po kliknutí na „Images“. Světové patentové přihlášky PCT lze podobně vyhledávat na serveru WIPO (<https://patentscope.wipo.int/>)

Kromě databází provozovaných EPO, USPTO, WIPO a národními patentovými úřady lze k vyhledávání patentů využít i služby vyhledávače Google.

V databázi Google Patents lze patentové dokumenty vyhledávat podobně jako na espacenet, a to jak jednoduchým, tak i „pokročilým“ vyhledáváním ([http://www.google.com/advanced\\_patent\\_search](http://www.google.com/advanced_patent_search)). Výhodou je, že Google přitom hledá klíčová slova v celých patentových dokumentech, nejen v názvu a abstraktu, nevýhodou, že v databázi nejsou zpracovány všechny patentové dokumenty určité patentové rodiny. Chceme-li vyhledat vše, je třeba databáze Google Patents a espacenet kombinovat. K usnadnění vyhledávání a analýzy patentových informací a i dalších odborných dokumentů k určité problematice lze s výhodou využít i volně dostupný server s adresou [www.lens.org](http://www.lens.org). Další možnosti vyhledávání patentových informací z bezplatných i placených patentových a chemických databází jsou zmíněny v článku J. Šilhánka Současné možnosti patentových rešerší v chemii zveřejněném v Bulletinu asociace českých chemických společností, který je přílohou Chemických listů (Chem. listy, 2015, 109 (1): 63-70; <http://chemicke-listy.cz/Bulletin/bulletin461/bulletin461.pdf#page=3>)

## Vybrané zdroje nepatentových informací o léčivech

Studenti chemie se učí, jak vyhledávat informace o syntéze, izolaci, chemické struktuře nebo analýze různých látek, tedy i léčiv. Potřebovat však mohou údaje i o biologických účincích léčiv, jejich zkoušení, použití v terapii, uplatnění na trhu apod. Mnohé z nich lze sice nalézt pomocí vyhledávání v *SciFinder* nebo *Web of Science* přístupných na MU, někdy je však třeba rešerši doplnit o údaje z dalších zdrojů.

<sup>1</sup> To však nemusí být vždy snadné. Organického chemika např. nemusí hned napadnout, že důležité protinádorové léčivo paklitaxel, v jehož molekule jsou k centrálnímu sedmičlennému uhlíkatému kruhu připojeny dva šestičlenné karbocykly a pak k jednomu z nich oxetanové seskupení, má považovat za heterocyklickou sloučeninu z třídy C07D305/00 Heterocyklické sloučeniny se čtyřčlenným kruhem a s kyslíkem jako jediným heteroatomem. Při dalším zpřesnění vyhledávání lze dospět ke třídě C07D305/14, která zahrnuje čtyřčlenné heterocykly... kondenzované s karbocyklickými kruhy nebo kruhovými systémy.

Zdrojem medicinských informací mohou být databáze **MEDLINE** a **OLDMEDLINE** (za léta 1951-1965), které zpracovává a vede americká Národní lékařská knihovna (NLM, National Library of Medicine). Databáze zahrnují abstrakta prací z 5600 časopisů zaměřených na celou oblast zdravotnictví (tedy nejen na problematiku léčiv) vydávaných ve 40 jazycích, vyhledávání je bezplatné. Masarykova univerzita má na tuto databázi online přístup. NLM vytváří kromě abstrakt pro americký Národní zdravotní ústav (NIH, National Institute of Health) i digitální databáze původních prací (asi 15 milionů) publikovaných po r. 1950 **PubMed** a **PubMed Central** (PMC, <http://www.pubmedcentral.nih.gov/>).

Retrospektivní rešerše v oblasti léčiv lze také provádět pomocí databáze abstrakt **Scopus** s abstrakty článků publikovaných od r. 1966 ve 14 tis. časopisů z oblasti technických, lékařských a sociálních věd (<https://www.scopus.com/>), která je napojena na databázi nakladatelství Elsevier **ScienceDirect** (<http://www.sciencedirect.com/>) s přístupem na původní články. Obě databáze nejsou sice bezplatné, ale spolu s některými dalšími byly zahrnuty mezi elektronické informační zdroje, za jejichž používání MU uhradila příslušný poplatek (jejich seznam je na <https://ezdroje.muni.cz/>). Další biomedicínskou placenou databází nakladatelství Elsevier je Embase (<https://www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research>).

Obsahy nově publikovaných článků a konferenčních příspěvků z oblasti zdravotnictví bezplatně zveřejňuje server **Science Daily** [https://www.sciencedaily.com/news/health\\_medicine/](https://www.sciencedaily.com/news/health_medicine/) (ten přináší mimo jiné i informace z oblasti chemie – viz [https://www.sciencedaily.com/news/matter\\_energy/chemistry/](https://www.sciencedaily.com/news/matter_energy/chemistry/), jednotlivých chemických oborů (organická a anorganická chemie, biochemie) resp. i dalších oblastí vědy a výzkumu).

Od ledna 2010 je volně dostupná evropská databáze **ChEMBLdb**, která shrnuje informace o biologických účinných látkách a různých biologických cílových strukturách. Databáze (<http://www.ebi.ac.uk/chembl/>) je provozovaná Evropským ústavem pro bioinformatiku. Zahrnuje údaje pro 1,4 mil. látek z asi 12 mil. záznamů o jejich biologické aktivitě. Jsou v ní zpracovány údaje z farmakochemické a farmakologické literatury o vztazích mezi strukturou a účinností, o tom, jak různé látky, které byly biologicky testovány, interagují se svými cílovými strukturami, jak různé látky působí na buňky i celé organismy i na životní prostředí a jaká jsou jejich toxikologická a farmakokinetická data. Podobnou databází je kanadskými institucemi pravidelně aktualizovaná **DrugBank**, (<https://www.drugbank.ca/>), jejíž poslední verze 5.0.11 z konce roku 2017 obsahuje údaje o téměř 11 tisících registrovaných i experimentálních léčivech a jejich cílových strukturách.

Sumarizované odkazy na různé **databáze a softwarové nástroje pro počítačové návrhy léčiv a predikci vlastností různých látek**, které mohou usnadnit výzkum léčiv, lze nalézt na <https://omictools.com/drug-discovery-category>

Původní práce i přehledné články o problematice již zavedených nebo vyvíjených léčiv publikuje řada obecněji zaměřených chemických žurnálů i více či méně specializované časopisy.

Jejich úplný seznam by byl značně obsáhlý. Nejznámější jsou *Journal of Medicinal Chemistry*, *European Journal of Medicinal Chemistry*, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, *Advances in Drug Research*, *Advances in Pharmaceutical Sciences*, *Drugs*, *Drugs of Today* a *Drugs of the Future*, z tuzemských periodik především *Česká a slovenská farmacie* a dvouměsíčník *Remedia*. Původní články i přehledy o léčivech publikuje i *Časopis lékařů českých* nebo *Praktický lékař*. Vedle toho vychází velká řada specializovaných časopisů zaměřených na určité oblasti medicíny, např. *Cancer* nebo *Lancet Oncology* (v letech 2002-2016 vycházela i v české verzi) nebo na určité oblasti výzkumu, vývoje a výroby léčiv, např. *Journal of Generic Medicines*, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, *Journal of Validation Technology*, *Good Clinical Practice Journal* apod. Mnohé z nich jsou volně dostupné, jiné pouze pro předplatitele. Volně dostupná abstrakta přitom zejména u článků s medicínskou problematikou přináší často jen nepostačující informace. Pokud není časopis s důležitou publikací zařazen mezi předplacené elektronické informační zdroje, lze přístup k celému článku získat za úplatu, cena však bývá poměrně vysoká.

Pro získání některých dalších informací o problematice výzkumu, vývoje a výroby léčiv mohou být užitečná i některá periodika zčásti nebo převážně reklamního charakteru.

Přihlásit se ke zcela nebo částečně (bez posledních 6 nebo 12 čísel) bezplatnému (cena hrazena reklamní inzercí) online odběru periodik tohoto druhu (např. *Pharmaceutical Manufacturing* <http://www.pharmamanufacturing.com/> nebo *Applied Clinical Trials* (<http://www.appliedclinicaltrials.com/>), *BioPharm International*, , apod.) je možné buď přímo na webových stránkách těchto periodik nebo prostřednictvím serveru Journals for Free, Biology and Life Sciences (<https://journals4free.com/?fq=class:bio&p=10>) resp. Chemical Sciences (<https://journals4free.com/?fq=class:che&p=3>)

Mezi vyložené reklamními články se v nich objevují i zajímavé přehledy o nových přístupech k výzkumu a vývoji léčiv, nových syntetických, analytických a technologických postupech, správných praxích, dokumentaci, legislativě apod. Díky příjmům z inzerce mohou jejich vydavatelé rozesílat papírová nebo elektronická vydání těchto periodik zdarma těm, kteří se k jejich odběru přihlásí (a „kvalifikují se“ na základě údajů z vyplněného dotazníku). Z oblasti léčiv jsou zajímavé např. *Drug Topics* (<http://drugtopics.modernmedicine.com/>), *Pharmaceutical Technology Europe* (<http://www.pharmtech.com/>), *Drug Discovery and Development* (<http://www.ddmag.com/>) a některé další časopisy (Pharmaceutical Processing, Pharmacy and Therapeutics, Clinical Laboratory International, Medical Laboratory Observer, PharmaVOICE, Genetic Engineering & Biotechnology (GEN), Laboratory Equipment, ale i Nature Methods a The Scientist). K jejich odběru se lze přihlásit prostřednictvím serveru TradePub.com (<http://chemindustry.tradepub.com/category/life-sciences/1208/>).

Souhrnné databáze odkazují většinou na monografické údaje a jsou potřebné zejména pro podrobnou literární rešerši. Chemik však může stát před požadavkem rychle nalézt základní informace potřebné pro první orientaci. Ty mohou poskytnout některé encyklopedické příručky.

V první řadě to je **Merck Index**, který v papírové formě naposledy vyšel v již 15. vydání v r. 2013. Elektronické aktualizované vydání ve formě online databáze zajišťuje britská Královská chemická společnost RCS, přístup je možný pro předplatitele nebo jednorázový poplatek přes <https://www.rsc.org/merck-index>. V papírovém nebo CD-ROM vydání jsou abecedně (podle mezinárodních názvů) uvedeny informace o léčivech, ale i dalších významných chemických přípravcích. Informace o léčivech obsahuje údaje o chemické struktuře účinné látky (včetně vzorce), přehled názvů komerčních přípravků, základní údaj o použití, informace o některých vlastnostech látky. Cenné jsou odkazy na první patenty nebo publikace o léčivu. Ty se jinak obtížně vyhledávají, protože v těchto prvních dokumentech bývá popisována celá skupina příbuzných látek a vyhledávané léčivo nemívá v prvních patentech svůj nynější generický název.

Základní informace o biologických účincích jednotlivých léčiv včetně údajů o nežádoucích účincích, indikacích a kontraindikacích, lékových interakcích, dávkování, stabilitě, skladování apod., lze nalézt především v souhrnné databázi **Micromedex 2.0**.

Databáze Micromedex byla původně vytvořena americkou lékopisnou společností, od r. 2004 je spravovaná firmou Thompson Healthcare. Je určena primárně pro lékaře. Shrnuje údaje z několika databází jako je např. Physician Reference Desk, Drug Point, výsledky klinických studií, dokumentaci výrobců včetně textů příbalových letáků, přehled generických ekvivalentů a synonym z knihy **Index Nominum**.

Nejobsáhlejší údaje o léčivech přináší souhrnná příručka **Martindale. The Complete Drug Reference** vydávaná Královskou farmaceutickou společností UK (Pharmaceutical Press, London). Vychází od r. 1883, v červnu 2017 mělo vyjít 39. aktualizované vydání, k dispozici je i jako CD-ROM. Od r. 2005 je příručka dostupná online, a to samostatně nebo jako součást databáze Micromedex. Shrnuje údaje o hlavních i vedlejších účincích 6.300 (online vydání 7.500) léčiv od více než 20 tis. výrobců nabízených ve 43 zemích světa v celkem cca 185 tisících různých přípravků, jakož i přehled terapeutických postupů při téměř 700 onemocněních, cituje přes 54 tis. původních prací i přehledů.

Pro chemika zabývajícího se syntézou generických léčiv je cenná kniha A. Kleemanna, J. Engela, B. Kutschera a D. Reicherta **Pharmaceutical Substances**. Ta v papírové formě vyšla v 5. vydání s 1800 stranami (Georg Thieme Verlag, Frakfurt, New York, 2009) a obsahuje údaje o 1300 léčivech. Kniha je však dostupná i jako CD-ROM a na základě předplatného i online. Elektronická verze je pravidelně aktualizována o data nových léčiv (verze 4.3 z konce r. 2017 obsahuje údaje o celkem 2.600 léčivých látkách) a umožňuje vyhledávání podle názvů, vzorců apod. Pro jednotlivé látky jsou v knize schematicky znázorněny různé postupy syntézy jednotlivých léčiv s citacemi.

Požadavky na kvalitu léčiv a popis postupů jejich zkoušení jsou předmětem národních i mezinárodních **lékopisů**.

Pro ČR je od 1. 6. 2009 závazné nové vydání **Českého lékopisu** (od r. 2010 vychází každý rok jeho doplněk), který vychází z evropského lékopisu **European Pharmacopoeia** a je z převážné části jeho překladem. Evropský lékopis je dostupný jak v papírové verzi, tak i USB verzi i online. Je pravidelně aktualizován, od 1.1.2017 platí jeho 9. vydání, k němuž jsou pravidelně vydávány doplňky, kterých je nyní 8; v r. 2019 má vyjít jeho 10. vydání. Nové lékopisné články nebo změny starších článků, popř. „harmonizované“ postupy zkoušení, které budou zahrnuty do lékopisů různých zemí jsou předem předkládány k připomínkám veřejnosti v **PharmEurope** (<http://pharmeuropa.edqm.eu/home/>). Americký lékopis, **US Pharmacopoeia, National Formulary** vychází již ve 41. vydání (USP41-NF38), jehož text bude závazný od 1.5.2018. Starší vydání jsou volně přístupná online. Farmaceutická veřejnost je o nových nebo změněných článcích amerického lékopisu informována bezplatným online časopisem **Pharmacopoeial Forum**.

Zdrojem obecných informací o léčivech registrovaných v ČR je server **Státního úřadu pro kontrolu léčiv (SÚKL)** na adrese [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz).

SÚKL poskytuje na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php> přístup k seznamu léčiv, volně prodějných přípravků a potravin pro zvláštní lékařské účely, které jsou registrované v České republice. Najdete zde informace o hlavních i vedlejších účincích, indikacích i kontraindikacích více než 8 000 přípravků. Informace jsou aktualizované v řádu dní. Od r. 2009 zřídil SÚKL informační portál o léčích pro širokou veřejnost, který je dostupný na adrese <http://www.olecich.cz/>, kde je možné si stáhnout i knihu Příběhy léků. Na serveru SÚKL lze dále nalézt i pokyny a formuláře, údaje o spotřebě léčiv a odkazy na různé české i zahraniční lékové agentury a instituce. Údaje o spotřebě léčiv, přehled zaregistrovaných přípravků, změn v registraci, různé předpisy a formuláře lze rovněž nalézt v periodiku **Věstník SÚKL**. Vydavatelství Medical Tribune CZ vydává každoročně inovovaný přehled léků na předpis **Pharmindex Breviř**. V r. 2018 vyšlo jeho 27. vydání obsahující stručné údaje o cca 4000 léčích registrovaných v ČR.

Podrobné odborné informace o vlastnostech různých léčiv jsou dostupné v dvouměsíčníku **Remedia**. Starší články z časopisu lze bezplatně stáhnout na adrese <http://www.remedia.cz/Archiv-rocniku/e.folder.aspx> po prohlášení, že jste odborný pracovník ze zdravotnictví, aktuální čísla jsou ale dostupná jen pro předplatitele.

Odborné informace o jednotlivých léčivech, léčbě určitých onemocnění apod., také výhodně hledat a nalézat na různých světových zdravotnických serverech.

Přístup na tyto zdroje informací je většinou bezplatný, někdy je však vyžadována registrace, popř. i potvrzení „odbornosti“. Za odborníky jsou považováni především lékaři a farmaceuti, mohou ale jimi být i další „profesionálové“, tedy i chemici zabývající se problematikou léčiv.

Aktuální informace o léčivech a jejich účincích, jsou volně dostupné např. v týdně aktualizovaném online periodiku Scrippsova výzkumného ústavu (<http://www.scripps.edu/newsandviews>). Informace o jednotlivých léčivech lze nalézt na serveru **Rx list** ([www.rxlist.com](http://www.rxlist.com)). Seznamy schválených léčiv i další informace týkající se klinických zkoušek, požadavků na správné praxe apod., ale i řadu aktualit lze získat na serverech amerického Úřadu pro potraviny a léčiva **FDA** ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)) nebo evropské Agentury pro léčiva **EMA** (<http://www.ema.europa.eu>).

V češtině lze medicínské informace získávat na různých portálech, jako je [www.medicina.cz](http://www.medicina.cz), [www.zdravi.euro.cz](http://www.zdravi.euro.cz), [www.mojemedicina.cz](http://www.mojemedicina.cz) apod. Údaje o spotřebě léků v naší republice, nemocnosti a řadu dalších medicínských informací lze nalézt na serveru **Ústavu zdravotnických informací a statistiky (ÚZIS)** (<https://www.uzis.cz/>).

Některé instituce mohou být postaveny před nutnost zajistit si marketingové údaje o prodeji léčiv nebo jejich skupin a o konkurenčních nebo spolupracujících farmaceutických firmách.

Hlavním poskytovatelem marketingových informací o léčivech ve světě je firma, nově IQVIA (dříve IMS Health, <https://www.iqvia.com/>), jejíž služby jsou sice poměrně drahé, pro některé rozhodovací procesy mohou však být nezbytné. Firma sleduje trendy v prodeji léků na předpis na více než 100 trzích různých zemí. Zpracovává přehledy prodeje jednotlivých léčiv, léčiv zařazených do určité terapeutické skupiny, prognózy vývoje v určitých oblastech terapie, sleduje výzkum a vývoj i komerční výsledky jednotlivých farmaceutických firem. Přehledy prodeje jsou zpracovávány jak v údajích o množství substance, balení i ve finančním vyjádření. Firma také zpracovává databázi Top-line market data, kde jsou výsledky monitorování výzkumu a vývoje nových léčiv u předních firem od laboratorního výzkumu až po uvedení na trh nebo končení prací.

Marketingové údaje vycházející z tiskových zpráv různých farmaceutických firem nabízí portály Fierce Pharma (<http://www.fiercepharma.com/>, <http://www.fiercepharma.com/manufacturing> a <http://www.fiercepharma.com/marketing>). Různé marketingové údaje (trhy léčiv v jednotlivých zemích i globální údaje, firmy, prodeje, nové registrace, farmaceutická legislativa, FDA a EMEA apod.) jsou publikovány v online periodiku *Scrip Pharma Intelligence* (<https://scrip.pharmaintelligence.informa.com/>).

Marketingové studie, jakož i podrobné informace o farmaceutických firmách a jejich výrobcích, prognózách prodeje jednotlivých skupin léčiv apod. zpracovává **Datamonitor Healthcare** patřící společnosti Informa plc. Pro české firmy se zdají být takové typy studií poměrně drahé, (ceny většinou 1.500-5.000 \$), přesto však mohou nakonec být levnější než průzkum zahraničních trhů prováděný českými institucemi.

### **Přehledné a souhrnné informace o různých aspektech chemie léčiv i farmakologie jsou předmětem velké řady učebnic farmakochemie a příbuzných disciplín, příruček a přehledů. Doporučit lze:**

- Agalloco J., Carleton F.J., Validation of Pharmaceutical Processes, Informa Healthcare, Inc., New York, 2008
- Alberts B., Bray D., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K., Walter P., Základy buněčné biologie - Úvod do molekulární biologie buňky, Espero, 2005
- Andrushko V., Andrushko N., Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products, Wiley, 2013. *Nově vydané dvou-svazkové kompendium o 1836 stranách shrnující v 57 kapitolách moderní postupy využívané v organické syntéze léčiv*
- Banker G.S., Rhodes ChT., Modern Pharmaceuticals, Marcel Dekker, New York, 2002
- Baron R., Computational Drug Discovery and Design, Humana Press, 2012
- Baynes J.W., Dominczak H.H., Medicinal Biochemistry, 2<sup>nd</sup> Ed., Elsevier Mosby, Philadelphia, 2005
- Blacker A.J., Williams M.T. (eds.), Pharmaceutical Process Development: Current Chemical and Engineering Challenges, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2011
- Block J.D., Belle D., Handbook of Pharmaceutical Generic Development, 1,2, Locum Int. Publishing, Kochav Fair, 2003
- Brown N (Ed.), Bioisosteres in Medicinal Chemistry (Methods and Principles in Medicinal Chemistry, Vol. 54), Wiley-Verlag Chemie, Weinheim, 2012
- Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 7<sup>th</sup> Ed., (Abraham D.J., ed.), Wiley, New York, 2010 *Kompendium chemie léčiv, které opakovaně vychází. Aktuální je 7. vydání s 6416 stranami v 8 svazcích s 80 novými a 36 inovovanými články. První tři svazky jsou věnovány obecným aspektům farmakochemie, 5 svazků různým skupinám léčiv.*
- Cikrt T., Příběhy léků, SÚKL Praha, 2012. Elektronické vydání (bez ilustrací) je bezplatně dostupné na [http://www.olecich.cz/uploads/Pribehy\\_leku/Pribehy\\_leku\\_Tomas\\_Cikrt\\_obyc.pdf](http://www.olecich.cz/uploads/Pribehy_leku/Pribehy_leku_Tomas_Cikrt_obyc.pdf)
- Copeland R.A., Evaluation of Enzyme Inhibitors in Drug Discovery: A Guide for Medicinal Chemists and Pharmacologists, 2nd Ed., Wiley, 2013
- Corey E.J., Drug Discovery: Practices, Processes, and Perspectives John Wiley & Sons Ltd, 2013
- Cox Gad S., Drug Discovery Handbook, John Wiley & Sons, 2005
- Cox Gad S., Pharmaceutical Manufacturing Handbook: Production and Processes, John Wiley & Sons, 2005
- Davis A., Ward S.E. (eds.), The Handbook of Medicinal Chemistry: Principles and Practice, RCS, Cambridge, 2015
- Dickenson J., Freeman F., Mills Ch.L., Thode Ch., Sivasubramanian S., Molecular Pharmacology: From DNA to Drug Discovery, Wiley-Blackwell, 2012
- Dostálek M. a kol. Farmakokinetika, Grada Publishing a.s., Praha, 2006



- Foye W.O., Lemke T.L., Williams D.A. (eds.), Principles of Medicinal Chemistry, 4<sup>th</sup> Ed., William & Wilkins, Philadelphia, 1996
- Francotte E., Lindner W., Chirality in Drug Research, Wiley-Verlag Chemie, Weinheim, 2006
- Fusek M., Káš J., Ruml T., Bioléčiva, skripta VŠChT Praha, 2008
- Gadamasetti K.G., Process Chemistry in the Pharmaceutical Industry, Marcel Dekker, New York, Basel, 1999
- Goodnow R.A., A Handbook for DNA-Encoded Chemistry: Theory and Applications for Exploring Chemical Space and Drug Discovery, John Wiley & Sons, 2014
- Görög S., Identification and Determination of Impurities in Druha, Elsevier, Amsterdam, 2000
- Groves M.J., Murty R., Aseptic Pharmaceutical Manufacturing, Interpharm Press, Buffalo Grove, 1995
- HAMPL F., Rádl S., Paleček J., Farmakochemie, 3. Vydání, VŠChT Praha, 2015
- Hilfiker R. (ed.), Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, Wiley – VCH Verlag, Weinheim, 2006
- Holý A., Principy bioorganické chemie ve vývoji antivirotik a cytostatik, Univerzita Palackého, Olomouc, 2004
- Hořejší V., Bartůňková J.: Základy imunologie, Triton, Praha, 2009
- Chalabala M. a kol., Technologie léků, Galén, Praha, 1997
- Chorghade M.S. (ed.), Drug Discovery and Development, Vol. 1., Drug Discovery, Vol. 2. Drug Development, Wiley Interscience, New York, 2007
- Ishar M.P.S., Faruk A., Syntheses of Organic Medicinal Compounds, Alpha Science International, Oxford, 2006
- Jahnke W., Erlansson D.A., Fragment-based Approaches in Drug Discovery, John Wiley & Sons, 2006
- Jockey A.J., Ganderton D., Pharmaceutical Process Engineering, Marcel Dekker, Inc., New York, 2001
- Johnson D.S., Li J.J., The Art of Drug Synthesis, Wiley Interscience, 2006, ke stažení na <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9780470134979>
- Karlson P., Gerok W., Gross W., Pathobiochemie, Academia, Praha, 1987
- Katzung B.G., Základní a klinická farmakologie, H&H, Praha, 1994
- Kenakin T.P., Pharmacology in Drug Discovery: Understanding Drug Response, Academic Press, 2012
- King F.D. (ed.), Medicinal Chemistry. Principles and Practice, Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1994
- Klener P., Klener P. Jr., Nová protinádorová léčiva a léčebné strategie v onkologii, Grada, Praha, 2009
- Klener P., Klener P. Jr., Principy systémové protinádorové léčby, Grada, Praha, 2013
- Komárek P., Rabišková M., Technologie léků (3. přepracované vydání), Galén, Praha, 2006
- Kozma D. (ed.), CRC Handbook of Optical Resolution via Diastereomeric Salt Formation, CRC Press, London 2002
- Kriška M. a kol., Riziko liekov v medicinskej praxi, Slovak Academic Press, Bratislava, 2000
- Kuchař M., Rejholec V., Využití kvantitativních vztahů mezi strukturou a biologickou aktivitou, Academia, Praha, 1987
- Langer T., Hoffmann R.D., Pharmacophores and Pharmacophore Searches, John Wiley & Sons, 2006
- Lincová D., H. Farghali, Základní a aplikovaná farmakologie, 2. přeprac. vydání, Galén, Praha, 2007
- Lodish H., Berk A., Kaiser Ch.A., Krieger M., Bretscher A., Ploegh H, Amon A., Scott M.P., Molecular Cell Biology, 8th edition, W.H. Freeman and Company, New York, 2016
- Lüllmann H., Mohr K., Wehling M., Farmakologie a toxikologie, Grada, Praha 2002
- Lüllmann H., Mohr K., Ziegler A, Bieger D., Barevný atlas farmakologie, překlad 5. vydání, Grada, Praha, 2007
- Martin Y.C., Quantitative Drug Design. A Critical Introduction, CRC Press, Boca Raton, 2010
- Mazzo D.J., International Stability Testing, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, 1999
- Melichar B. a kol., Chemická léčiva, Avicenum, Praha, 1987
- Miertus S., Fassina G. (eds.) Combinatorial Chemistry and Technology, M. Dekker Inc., New York, 1999
- Mucke H.A.W., A Guide to Successful Pharmaceutical Patent Writing, D&MD Publications, Wetborough, 2002
- Mukherjee S., Vládkyně všech nemocí. Příběh rakoviny, Munipress, Brno, 2015
- Mutscher E., Derendorf H., Drug Actions. Basic Principles and Therapeutic Aspects, Metpharm, Stuttgart, 1995
- Neidle S., Cancer Drug Design and Discovery, 2nd Edition, Acad. Press, 2013
- Ohannesian L., Streeter A.J., Handbook of Pharmaceutical Analysis, M. Dekker, New York – Basel, 2002
- Patrick G.L., Instant Notes. Medicinal Chemistry. BIOS Scientific Publishers Ltd, Oxford, 2001
- Patrick G.L., An Introduction to Medicinal Chemistry, 5<sup>th</sup> Ed., Oxford University Press, Oxford, 2013 – lze stáhnout na [http://www.academia.edu/29292639/An\\_Introduction\\_to\\_Medicinal\\_Chemistry\\_5th\\_Edition\\_Graham\\_L\\_Patrick\\_PDF\\_Deth](http://www.academia.edu/29292639/An_Introduction_to_Medicinal_Chemistry_5th_Edition_Graham_L_Patrick_PDF_Deth)
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore P.K., Pharmacology, Churchill Livingstone, Edingburgh, 2003
- Rautio J., Prodrugs and Targeted Delivery: Towards Better ADME Properties, John Wiley & Sons, 2011.
- Ravina E., The Evolution of Drug Discovery, From Traditional Medicines to Modern Drugs. John Wiley & Sons, 2011.
- Remko M., Metódy výskumu a vývoja liečiv, Slovak Academic Press, Bratislava, 1999
- Richards D., Coleman J., Aronson J., Reynolds J., Oxford Handbook of Practical Drug Therapy, Oxford University Press, 2011
- Rick Ng, Drugs. From Discovery to Approval, Wiley-Liss, Hoboken, New Jersey, 2004
- Schreiber S.L., Kapoor M., Weiss G. Chemical Biology. From Small Molecules to Systems Biology and Drug Design., Vol. 1-3, Wiley – VCH Verlag, Weinheim, 2007
- Silverman R.B., The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action, 2nd Ed., Elsevier, Amsterdam, 2004.

- Slabý O., Svoboda M (eds.), Mikro RNA v onkologii, Galén, Praha, 2012  
Slíva J., Votava M., Farmakologie, Triton, 2010  
Smith D.A., van de Waterbeemd H., Walker D.K., Pharmacokinetics and Metabolism in Drug Design, Wiley – Verlag Chemie, Weinheim, 2006  
Smith H.J. (ed.), Introduction to the Principles of Drug Design and Action, Taylor & Francis, Boca Raton, 2006  
Tari L., Structure Based Drug Discovery, Humana Press., 2012  
Toda F. (ed.), Enantiomer Separation, Fundamentals and Practical Methods, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2004  
Thomas G., Medicinal Chemistry, An Introduction. Wiley, Chichester, 2001  
Torchilin V.P., Weissig V., Liposomes. A Practical Approach, 2nd Ed., Oxford University Press, Oxford, New York, 2003  
Tsaionun K., Kates S.A. (eds.), ADMET for Medicinal Chemists: A Practical Guide, J. Wiley & Sons, Inc., 2011  
Višnovský P., Farmakologie do kapsy, Maxdorf Jessenius, Praha, 1998.  
D.F. Weaver, Medicinal Chemistry: A Molecular and Biochemical Approach, Oxford University Press, 2005  
Ch.O. Wilson, O. Gisvold, J.H. Block, J.M. Beale, Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004  
Zartler E., Shapiro M. (eds.) Fragment-Based Drug Discovery: A Practical Approach. Wiley – Interscience Inc., 2008  
Zhiqiang An, Therapeutic Monoclonal Antibodies: From Bench to Clinic, Wiley, 2009

Některé z uvedených učebnic a knih poskytly spolu s referáty věnovanými různým aspektům chemie léčiv a s aktuálními časopiseckými články (zde necitovanými), legislativními údaji, lékopisy, zdravotnickými statistikami a dalšími zdroji informací podklady pro tyto přednášky. Spolu s dalšími publikacemi mohou sloužit k doplnění informací a pochopení různých principů a aspektů moderní chemie léčiv.

### Kontrolní otázky pro zopakování

1. Léčiva musí být účinná a bezpečná. Jak se to prokazuje u generik a jak u nových léků?
2. Co se zjišťuje při preklinických zkouškách léčiva?
3. K čemu slouží výsledky preklinického zkoušení?
4. Jaké jsou fáze klinických zkoušek a co se při nich zjišťuje?
5. Co je etická komise a jaké jsou její úkoly?
6. Co to je placebo, proč se zkouší nová léčiva proti placebo a děje se tak ve všech případech?
7. Co znamená termín randomizovaná dvojitě zaslepená multicentrická klinická studie?
8. Proč nemusí klinické zkoušky plně postačovat k posouzení bezpečnosti léčiva a čím se jejich výsledky doplňují?
9. Co je předmětem farmakovigilance?
10. Musí se u generik provádět klinické zkoušky v plném rozsahu?
11. Co to je registrace léčiva?
12. Co je obsahem žádosti o registraci?
13. Kdy a jak je možné provádět změny v registrační dokumentaci? Uveďte příklady velkých a malých změn.
14. Co je možné a co nelze chránit patentem?
15. Jaké práva vyplývají z vlastnictví patentu?
16. Jak dlouho trvá patentová ochrana a může být prodloužena?
17. Jakou důležitou změnu v patentové ochraně léčiv přinesla nová evropská léková legislativa?
18. Jaké jsou základní podmínky pro udělení patentu?
19. Co musí obsahovat patentová přihláška?
20. Jak mají být formulovány patentové nároky a proč?
21. Co to je užitečný vzor?
22. Co to je ochranná známka?
23. Jaký je význam zatřídění patentů do patentových tříd?
24. Máte zadán vývoj postupu výroby generického léčiva. Při rešerši jste zjistili, že stejný postup jaký plánujete, byl patentován v Japonsku. Co si musíte zjistit a co z toho vyplývá?
25. Jak a podle čeho lze vyhledávat patentové informace?