

Kokryštál ako nová forma ochrany duševného vlastníctva

Richard Didič, Patrik Christian Cmorej

Ústav zdravotníckych disciplín, Vysoká škola zdravotníctva a sociálnej práce sv. Alžbety v Bratislave

Po expirácii patentu originálneho lieku prichádza na trh generikum. Výrobcomia originálnych liekov vytvárajú dcérske firmy na výrobu generických verzií vlastných originálnych liekov, snažia sa o presun liekov na predpis do kategórie OTC, snažia sa o rozdelenie trhu medzi výrobcu generík a pôvodného výrobcu originálu.

Možnosťou predĺženia životného cyklu patentu active pharmaceutical ingredients je aj vynájdenie novej tuhej formy lieku. Príkladom môžu byť kokryštály, ktoré ponúkajú pevnú formu lieku, ktorá disponuje výhodnými farmokinetickými vlastnosťami a v konečnom dôsledku lepšou účinnosťou lieku.

Vývoj nových tuhých foriem liekov ako sú kokryštály významne môže ovplyvniť postavenie daných farmaceutických firiem na trhu.

Hľadanie a vývoj kokryštálov môže významne ovplyvniť spory farmaceutických firiem pri patentových sporoch.

Vynájdenie novej tuhej formy API sa môže stať ľahkou formou ochrany osobného duševného vlastníctva.

Kľúčové slová: generiká, lieky, kokryštál, nová forma ochrany duševného vlastníctva.

Cocrystals – a new form of protection of mental property

After patent expiry of original drug, generic drugs can enter to market. Manufacturer of original drugs create subsidiary company, which produce generic drugs or push drugs from group of prescription drug to group of over the counter medicine. Invention of new solid form of drugs is one of ability to protraction spend life of patent. For example cocrystals offer better solid form of drugs, with better pharmacokinetic and physical property and better of drugs efficacy per consequens.

Invention of new forms of drugs as cocrystals can affect considerably state of pharmaceutical manufacturers on market and affect considerably conflict in patent policy.

Invention of new solid form of active pharmaceutical ingredients can be new form of protection of mental property.

Key words: generic, drugs, cocrystals, new form of protection of mental property, patent policy.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(4): 160–161

Úvod

Na celom svete verejné zdravotníctvo zápasí s nákladmi na lieky, veľmi populárnou témou sa v poslednom období stali generiká. Liekový reťazec je neúprosný a konečnú spotrebu liečiva predchádza výskum, výroba, distribúcia. Vzniká originálny liek, ktorý má výrazne vysokú cenu a veľakrát doplatky na tento liek sú pre spotrebiteľa veľkým problémom. Každá firma má na originálny liek a síce na aktívnu látku – API (active pharmaceutical ingredients) patent, ktorého platnosť raz vyprší a na rad prichádza liek generický a vytvára sa tu určitá synergia, a síce prinášať pokrok novými liekmi, čo je úlohou originálnych výrobcov, a umožňovať pokrok šetrením nákladov a prostriedkov, čo je zasa úloha lieku generického (5, 6).

Generický liek vie veľakrát stlačiť cenu originálneho lieku o 85 %, keďže pri generikách odpadajú vysoké náklady na výskum a vývoj danej molekuly.

Na rad prichádza obrana výrobcov originálnych liekov. Vytvárajú dcérske firmy na výrobu generických verzií vlastných originálnych

liekov, snažia sa o presun liekov na predpis do kategórie OTC, snažia sa o rozdelenie trhu medzi výrobcu generík a pôvodného výrobcu originálu.

Schopnosť vyrobiť generikum, vychádza aj z chemickej formy originálneho lieku, čo je vo väčšine prípadov soľ, pričom vyrobiť liek v podobe novej soli API nie je pre farmaceutický priemysel ťažká úloha.

Novým trendom farmaceutického priemyslu je práve kokryštál, ktorý disponuje mnohými biofyzikálnochemickými vlastnosťami výhodnými pre farmaceutické firmy.

Schopnosť látky tvoriť kokryštál je obmedzená a pokiaľ látka kokryštál vytvára, tak počet týchto kokryštálov je minimálny v porovnaní s počtom solí v podobe ktorých sa účinná látka dokáže vyrobiť.

Čo je to kokryštál

Je to multikomponentná molekula typu hostiteľ (aktívna molekula) a hosť (kokryštalizačný partner), vytvorená z dvoch alebo viacerých zložiek, ktoré sú v čistom stave a pri izbovej teplote pevné (8).

Prečo je kokryštál ako forma lieku zaujímavá pre farmaceutický priemysel

Jedným z dôvodov sú nové vlastnosti lieku v tejto podobe API. Príkladom je disolučný profil lieku, čiže rýchlosť, ktorou pevné a polotuhé liekové formy uvoľňujú liečivo do kvapalného prostredia.

Príkladom môže byť karbamazepín, ktorý sa na trhu nachádza v podobe kryštalickej látky. Má tendenciu tvoriť solváty a hydráty, ktoré predstavujú tuhú formu liečiva so zlou rozpustnosťou, avšak so sacharínom vytvára kokryštál, ktorý má v porovnaní s bežne dostupnou formou lieku (solváty a hydráty) lepšiu rozpustnosť (9).

Ďalším príkladom je indometacín, pričom liečivo v podobe kokryštálu predstavuje liek nielen s lepšou rozpustnosťou, ale aj orálnou biodostupnosťou (10), pričom dnešný trh tento liek pozná len vo forme gélu alebo supozitória.

Ďalším vhodným príkladom je fluórochinolónové antibiotikum norfloxacin, v praxi často používané na liečbu infekcií močového systému. Používa sa v podobe soli dikarboxylovej kyseliny, s indometacínom vytvára kokryštál a tým sa

vytvára liek s lepšou biodostupnosťou a tým pádom aj účinnosťou (11).

Od disolučného profilu závisí aj koncentrácia API v plazme, príkladom je štúdia kde L-tartaric kokryštal inhibitora fosfodiesterázy IV, dosahuje v plazme opíc vyššiu koncentráciu aktívnej molekuly v porovnaní s API (13).

Kokryštal a patentová politika

Tak isto ako nové chemické štruktúry lieku tvoria podklad na tvorbu patentov, významnú úlohu tu zohrávajú aj kokryštály, ktoré v budúcnosti budú kľúčovým nástrojom na ovplyvňovanie patentovej politiky.

Akonáhle výskumná organizácia podá žiadosť o udelenie patentu na API, po uznaní jej terapeutického využitia, získava takto ochranu pred ostatnými konkurenčnými organizáciami.

To ako skoro a intenzívne začnú farma firmy pracovať na vývoji nových tuhých foriem liečiv ako sú kokryštály, môže významne ovplyvniť budúce práva farmaceutickej firmy na trhu.

Pokiaľ už bude existovať patent na chemickú štruktúru, hovoríme o primárnom patente a pokiaľ sa vynájde nová tuhá forma tejto látky napr. kokryštal a daná vedecká organizácia podá žiadosť o patent, budeme hovoriť o prídatočnom resp. sekundárnom patente (12).

Kokryštály budú tým pádom významným spôsobom rozširovať portfólium tuhých foriem (polyformy, hydráty, solváty, soli) látok od danej API.

Ak nová tuhá forma látky bude schválená a bude schválená aj jej patentová ochrana, postavenie lieku na trhu môže perzistovať aj po expirácii patentu chemickej štruktúry API, čím sa môže vlastne predĺžiť životnosť patentu na danú látku a zlepšiť sa jej postavenie na trhu.

Predstavme si hypotetický príklad:

Spoločnosť X si podá žiadosť o patent pokrývajúci chemickú štruktúru novej API, ktorá spočiatku existuje iba ako nestabilná amorfná pevná látka. O niekoľko rokov neskôr, firma X vynájde stabilný kryštalický dihydrát API a podá druhú patentovú prihlášku pokrývajúcu toto nové štruktúrne zlepšenie API. API sa nakoniec dostane na trh ako preferovaný dihydrát a tento patent zostane v platnosti po vypršaní chemickej štruktúry patentu, čím sa vytvára výhodné postavenie na trhu pre spoločnosť X. Ale konkurenčné inovácie môžu zmať túto potenciálnu výhodu na trhu. Spoločnosť Y by mohla vyvinúť technológiu na stabilizáciu amorfnej formy API, čo by viedlo k novej liekovej forme so zvýšenou biologickou dostupnosťou. Firma Y by mohla predávať túto amorfnú formu po uplynutí patentu chemickej štruktúry (a pred uplynutím patentu dihydrátu). Navyše, spoločnosť Z mohla objaviť nový kokryštal API, ktorá vykazuje určité rozšírené fyzikálne vlastnosti, tiež umožňuje potenciálny vstup na trh (2).

Záver

Vývoj nových tuhých foriem liekov ako sú kokryštály významne môže ovplyvniť postavenie daných farmaceutických firiem na trhu.

Hľadanie a vývoj kokryštálov API môže významne ovplyvniť spory farmaceutických firiem pri patentových sporoch.

Vynájdenie novej tuhej formy API sa môže stať ľahkou formou ochrany osobného duševného vlastníctva a môže byť nástrojom pre tzv. Life-cycle management patentu pre danú API a predlžovanie životnosti patentu API, ktorá vykazuje určité rozšírené fyzikálne vlastnosti, tiež umožňuje potenciálny vstup na trh.

Literatúra

1. A new Paradigm of Crystal Engineering – Journal of the Indian Institute science, Altaf Ahmand, Jasser Azim 2014; 94: 1.
2. An Overview of Pharmaceutical Cocrystals as Intellectual Property Andrew V. Trask, 2007; 4(3): Molecular pharmaceuticals 307.
3. Guidance for industry application covered by section 505(b) (2), Druft guidance, October 1999.
4. Guidance for Industry Regulatory Classification of Pharmaceutical cocrystal U.S. Department of Health and Human Sciences Food and Drugs administration, Center for Drugs Evaluation and Research, April 2013.
5. Generic drugs, Are They good as Brench Name? Meliissa Stappler MD, Barbara K Necht, PhD. www.medicinet.com, 2009.
6. Generics Competitive in the EU, US, Canada –Free online encyclopedia, www.politicsofmedicine.org.
7. Pharmaceutical Cocrystals: An Emerging Approach to physical property Enhancement, William Jones, WD. Samuel Motherwell, and Andrew V. Truck.
8. Pharmaceutical cocrystals and their physicochemical properties, Nate Schulteiss, Anna Newman, February 4, 2004.
9. Polymorphism in Carbamazepine cocrystal, Porter, Elie, Mateyer, 2008.
10. pH dependent solubility of indometacin – saccharin and carbamazepine – saccharine cocrystal in aqueous media, Amjad Alhalaweh, Lilly Roy, Naír Rodríguez-Hornedo, Sitaram P. Velaga Mol. Pharmaceuticals, 2012.
11. Pharmaceutical Cocrystal and salt of Norfloxacin Srinivas Basavoji, Dan Boström, and Sitaram P. Velaga Department of Health Science, Luleå University of Technology, Crystal growth and design 2006.
12. Engineered in India – Patent Law 2.0 The New England Journal of Medicine 17. july 2013 – Amy Kpezyaski JD. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1304400> (12.august 2013).
13. Use of a Glutaric Acid Cocrystal to Improve Oral Bioavailability of a Low Solubility API McNamara DP, Childs SL, Giordano J, Iarriccio A, Cassidy J, Shet MS, Mannion R, O'Donnell E, Park A. Pharm. Res. 2006.

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2014

Článek přijat k publikaci 13. 10. 2014

MUDr. Richard Didič

Ústav zdravotníckych disciplín

Vysoká škola sv. Alžbety

Námestie 1. mája 1, 811 06 Bratislava

didic.richard@gmail.com