

ПРОУЧВАНЕ НА ЛИТЕРАТУРАТА ОТ ОБЛАСТТА НА ПАТЕНТНАТА ЗАЩИТА НА ВЕЩЕСТВАТА С АНТИДЕПРЕСИВНО ДЕЙСТВИЕ С ХИРАЛНА СТРУКТУРА

Л. Пейкова, Ив. Пенчева, М. Манова и Г. Петрова

Фармацевтичен факултет, Медицински университет – София

Резюме. Целта на настоящата работа е да се проучи литературата от областта на патентната защита на три вещества с антидепресивно действие и хирална структура – Citalopram, Venlafaxine и Sibutramine. Проведено е търсене в базите данни Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science с ключови думи Sibutramine, Citalopram, Venlafaxine, патентна защита. Откритите публикации, общо 90 на брой, са систематизирани по вида на активното вещество, патентите, особеностите на защита. Поради високите разходи за разработване на нови лекарства фармацевтичните производители се стремят да удължат реалното време на патентна защита на новите химични молекули извън 20-годишния срок. Хиралната структура на антидепресантите позволява това чрез създаването на защита не само на рацемичната смес, но и на отделните изомери, като нови съединения, а впоследствие и като методи за пречистване. В литературата по проблема все повече се налага въпросът дали наистина патентите за енантиомери на вещества с хирална структура отговарят на изискването за новост, което е задължителен елемент за присъждане на патент.

Ключови думи: *антидепресанти, патентна защита, лекарства, индустриална собственост, интелектуална собственост*

L. Peykova, I. Pencheva, M. Manova and G. Petrova. PATENT PROTECTION OF CHIRAL STRUCTURE ANTIDEPRESSANTS – A LITERATURE REVIEW

Summary. The current study aims at searching the scientific literature in the area of patent protection of three substances with chiral chemical structure – Citalopram, Venlafaxine и Sibutramine. The desktop study was performed by searching electronic databases Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science with key words Sibutramine, Citalopram, Venlafaxine, patent protection. A total of 90 articles was found and systematized by type of active substances, patents, specificity of protection. Due to the high research and development cost for new medicines the manufacturers try to expand the real time of the patent protection for new molecules over the 20 years period. The chiral structure of anti-depressants allows such approach by patenting not only the racemic mixture but also separately the enantiomers, as new molecules and then the methods for purifying. The scientific literature discusses the question if that is a real novelty satisfying the requirements for patenting.

Key word: *antidepressants, patent protection, medicines, industrial property, intellectual property*

Въведение

В момента към антидепресантите се причисляват 11 терапевтични групи инхибитори на обратното поемане на физиологични медиатори, както и класическите три- и тетрациклични антидепресанти. Във всяка от тези групи постоянно се въвеждат нови молекули, което ги прави динамично развиващи се и усложнява проследяването на техния патентен статус при въвеждането на генерични продукти на пазара. Селективните инхибитори на обратното поемане на серотонина (SSRI), на серотонин-норадреналин (SNRI) и норадренергичните и специфични серотонинергични антидепресанти (NaSSA) са едни от най-широко използваните нови терапевтични групи при лечението на депресията.

Патентната защита, както и патентното търсене се затрудняват от разнообразието по своя химичен характер и структура вещества. Често изомери или смеси от изомери на активни субстанции са трудни за самостоятелно аналитично охарактеризиране, както и често имат хирална структура. Целта на настоящата работа е проучване на литературата в областта на патентната защита на три вещества с антидепресивно действие и хирална структура – Citalopram, Venlafaxine и Sibutramine.

Методи

Проведено е търсене в базите данни с научна литература Scopus, PubMed, ChemWeb, Web of Science с ключови думи Sibutramine, Citalopram, Venlafaxine, патентна защита. Откритите публикации, общо 90 на брой, са систематизирани по вида на активното вещество, патентите, особеностите на защита. Не всички публикации са представени в настоящия обзор, но интересуващите се могат да намерят повече данни при авторите.

Резултати

Проучване на особеностите на патентна защита при лекарствата

Правата на интелектуална собственост са изключителни права, често временни, присъдени от държавата за експлоатиране на интелектуални творения.

Обекти на интелектуалната собственост са творенията на човешкия интелект [1]. В опростен вид интелектуалната собственост може да се приеме като отнасяща се до информация, която

да овещества правото на собственост на интелектуалния продукт едновременно в неограничен брой копия в различни точки на света. Собствеността не се отнася до копията, а до информацията, отразена в тях.

Интелектуалната собственост се разделя в две категории – *индустриална собственост* и *авторско право* [2].

Според Конвенцията за учредяване на Световната организация за интелектуална собственост (СОИС), подписана в Стокхолм на 14 юли 1967 г., интелектуалната собственост включва права, отнасящи се до: творби на литературата, изкуството и науката; изпълнения на артисти, звукозаписи и радиопредавания; изобретения във всички области на човешката дейност; научни открития; промишлени образци (промишлен дизайн); търговски марки, търговски имена, означения за произход, наименования за местопроизход; закрила от недобросъвестна конкуренция и всички други права, произтичащи от интелектуална дейност в сферата на промишлеността, науката, литературата и изкуството [3].

За фармацевтичните производители не съществува изричен законов текст в правото на индустриалната собственост. Следователно фармацевтичните изобретения трябва да отговарят на същите критерии, както всички останали изобретения: трябва да са нови, с промишлено приложение и да имат изобретателско равнище.

Патентът е най-важен за фармацевтичната индустрия, тъй като той защитава същността на изобретението, запазвайки правата на автора и/или собственика.

Монополната защита на търговски успешните лекарства може да осигури възвръщаемост на направените инвестиции за научна и развойна дейност. Редица проучвания доказват, че фармацевтичната индустрия е един от секторите, в които патентите са ефективни по отношение на възвръщаемостта на направените разходи.

Разходите за разработването и провеждането на изпитвания на нови лекарствени продукти са високи. Изчислено е, че големите фармацевтични компании влагат приблизително 7-12% от оборота си за проучване и развитие на нови лекарства. След като се установи, че даден лекарствен продукт е качествен, ефикасен и безопасен, разходите за неговото копиране са много по-малки. Някои автори [12, 13, 14] посочват, че при липсата на патентна защита конкурентната имитация би могла да се развие бързо. Създаването на патенти за лекарства е трудно, а патентът покрива само една специфична и добре дефинирана структура. При откриване на друга молекула изпитванията за безопасност и ефи-

касност също трябва да бъдат повторени, като разходите за тази дейност са високи. Високата стойност на много лекарства и разходите за закупуването им най-често се възстановяват от публични средства, където съществува такава практика. Редица несъвършенства от информационно естество позволяват потребностите от лекарства обикновено да се задоволяват без особена гъвкавост в цените. В резултат на това маркетингът на фармацевтичните компании на едно ново лекарство, защитено с един или повече патенти, обикновено допринася за придобиване на значителна монополна мощ. Всичко това подчертава значението на патентната защита при лекарствата.

Особености на патентната защита на лекарствени продукти

Фармацевтичните компании, които произвеждат оригинални лекарствени продукти, се стремят по всякакъв начин да удължат жизнения цикъл на продукта чрез най-различни методи и стратегии, тъй като през продължителна част от времето на действие на патента той е неизползваем. В началото на 1990 г., патентната защита от 15 години става 20 години, а през 1992 г. се въвежда и сертификатът за допълнителна защита, който удължава патента за още 5 години за държавите, които са подписали допълнителни споразумения. Към тази 25-годишна защита на патента фармацевтичните компании, произвеждащи оригинални продукти, си осигуряват допълнителна защита чрез въвеждането на допълнителни патенти за ново приложение, дозировка, промени в производството, а дори и за промени в цвета и маркировката.

Изобретателят на първо терапевтично приложение на даден продукт, дори на такъв, чийто основен компонент е известен, може да получи патентна защита в Европа за това първо приложение, както и за всички следващи приложения. В съответствие с това този първи патент ще бъде блокиращ по отношение на следващите открити терапевтични приложения на същото съединение. Това прави невъзможно използването на тези следващи приложения без получаването на съгласие от притежателя на блокиращия патент. В Европейската общност може да се получава патент за втора терапевтична употреба на дадено лекарствено вещество [4]. За разлика от Европейската общност, в САЩ не се дава патентна защита на съединение, за което е открито ново терапевтично приложение, ако

самото съединение е вече известно, като се изключи възможността да се патентова метод за лечение, при което е трудно да се наложи спазването на патентните претенции.

Повечето европейски патентни закони, включително и Европейската конвенция за патентите [5], съществено се различават от тези в САЩ по това, че методите за лечение на животни, както и методите за диагностика, са специално изключени от правото да получават патентна защита. Това е следствие от етичната позиция, че не е морално лекарствата или диагнозата на хора и на животни да бъдат забранени за употреба поради съществуващи изключителни патентни права. Европейските специалисти стигат до извода, че изключението важи само за методите, но не и за средствата за прилагане на тези методи. Европейското патентно ведомство формулира следния тип на претенция: използване на съединението X за производство на фармацевтичен продукт с терапевтично приложение Y. Особеността е, че тази употреба не е метод за лечение, защото се отнася до производството на продукта, и следователно не е забранена от Европейското патентно ведомство.

Притежателят на патент за второ приложение не може да действа без съгласие от притежателя на валиден блокиращ патент за лекарствен продукт. Ако получи съгласие или ако няма блокиращ патент, възникват нови пречки, когато притежателят на патент за второ терапевтично приложение се опита да наложи на някой нарушител спазването на патента.

Въпросът за влиянието на патентната защита върху пазарния живот на лекарствените продукти е коментиран от редица автори [6, 7, 8, 9, 10, 11]. От момента на подаване на документите за патентоване на ново лекарствено вещество до неговото разрешаване за употреба като лекарствен продукт изтичат около 10 години. Процедурите по определяне на цена, включване в реимбурсни списъци и проследяване на лекарствената безопасност отнемат около 2 до 3 години и от 20-годишната патентна защита на основното лекарствено вещество остават около 12 години. Ако към тях се добави и 5-годишното действие на сертификата за допълнителна патентна защита, реалният период на монополни права нараства на 17 години.

Според Harvey E. Bali [12, 13] ако през 1980 г. патентният ексклузивитет от 20 години е гарантирал 10 години пазарен ексклузивитет

тет, то през 2000 г. последният период е намален реално на 5 години поради появата на конкуренти в същия терапевтичен клас.

По данни на асоциацията на генерични производители EGA ефектът от въвеждането на data exclusivity върху генеричната индустрия ще бъде негативен, тъй като той удължава срока от 6, респективно 8 на 11 години, т.е. с 3 до 5 години забавя навлизането на генерична конкуренция [14]. Този факт се потвърждава и от други проучвания [15].

Патентните звена на фармацевтичните компании и работещите в тях патентни специалисти се опасяват от това да не използват някой патент без разрешение, да не нарушат нечие изключително право за територията на пазарна реализация на лекарствен продукт [16, 17]. Това тяхно опасение се засилва от нарастването на броя заявления за фармацевтичните патенти, които не посочват основното лекарствено вещество под формата на химично наименование или структура, а също така и от множество стратегии, въз основа на които се планира пазарното присъствие. Търсените лекарствени вещества най-често се посочват само с термин, който използва служебен израз (като антагонисти или индуциращ фактор, или с някой механизъм и т.н.). За тези патенти се използва терминът *проблемни патенти*. Такива патенти е трудно да се открият чрез книжните картотеки или чрез автоматизираните системи за търсене в електронни бази данни. Понякога дори след откриването им ситуацията по отношение на патентоспособността е неясна и това причинява проблеми на експертите, отговарящи за търсенето на патенти. Следователно има опасност, ако се пропуснат един или повече от тези проблемни патенти при изготвяне на проучване, да не се оправдаят очакванията по отношение на патентоспособността на даден лекарствен продукт поради недостатъчно познаване нивото на техниката към датата на проучването.

Процедури по издаване на европейски патент

България се присъединява към Европейската патентна организация (ЕРО) на 1 юли 2002 г. и като пълноправен член се включва в цялостната процедура по издаване на европейски патент. Процедурата по издаване на европейски патент може да бъде стартирана или директно чрез европейския патентен офис, или чрез национална патентна организация и последващо попълване на европейска заявка. Поради факта, че патенти се издават и са се издавали от

отделните национални патентни организации, първата фаза преди издаване на европейски патент е провеждането на търсене за патентна чистота, т.е. търсене на европейско, национално и регионално ниво за наличие на патент за заявения процес, продукт, метод или друга иновация. След приключване на търсенето за патентна чистота се взема решение дали ще се издаде патент, ще отпадне заявката, или ще бъде отказано издаването му. При отказ съществува процедура за обжалване. След издаване на патента съществува възможност за оспорването му от други заинтересовани страни. Оспорването може да завърши или с отказ от страна на ЕРО, или с промяна на издадения патент, или с изтегляне на патента. Съществува допълнителна възможност за обжалване на решението и следва окончателно издаване или отказ на патента [18, 19].

От водещите 10 патентни класа на международната патентна класификация четири са класове, в които обикновено се патентоват лекарствени молекули. Това са медицинските, ветеринарните и хигиенните науки (А 61), областта на органичната химия (С 07), областта на органичните макромолекулни съединения (С 08) и биохимия и генно инженерство (С 12).

Въпросът за интелектуалната собственост е от ключово значение за развитието и икономическото укрепване на фармацевтичния сектор. Освен това той има и пряко отношение към все по-очевидната необходимост от решителна борба с фалшифицирането на лекарствени продукти, което не само вреди на фармацевтичното производство, но също така представлява особена заплаха за здравето на пациентите.

Чрез стратегията за интелектуална собственост Европейската комисия се опитва да стабилизира икономиката на ЕС. Документът включва мерки за засилено прилагане на правилата и нормите относно интелектуалната собственост, както и мерки за справяне с фалшифицирането на стоки и тяхното разпространение особено чрез интернет.

Стратегията на ЕК включва области като патент, търговска марка, географски указания, авторско право, дигитални библиотеки и граничен контрол. Комисията ще продължи да настоява за създаването на общовалиден европейски патент. В плановете на Комисията влиза и увеличаване на правомощията на граничните власти, което би трябвало да помогне за пресичане на незаконното транспортиране на стоки през граница [20].

Проблемни области при патентоването на лекарства и особености на провеждането на патентно търсене

Проблемните области при патентоването на лекарства произтичат както от същността на лекарствата, така и от необходимостта от провеждане на по-специални проучвания с вещества – кандидати за лекарствен продукт, а също и от структурата на патентните системи и защиты.

Един лекарствен продукт може да има различни патенти:

- за активно вещество, респективно негови соли, естери, амиди, етери и др., които обикновено се използват в лекарствата; или които обикновено са структурни елементи на лекарствата;

- за метаболити на лекарствените вещества (това се използва при откриване на физиологията на заболяванията и по-същество се защитават и лекарствените вещества и метаболити със самостоятелни патенти като вещества). Възможна е обратната хипотеза за предлекарства, които се метаболизират в организма във фармакологично активни вещества, които е възможно да са били патентно защитени;

- за метод за получаване на лекарственото вещество, което е известно като косвена защита на веществата;

- за метод за получаване на лекарствената форма;

- за терапевтично действие;

- за второ терапевтично действие (обикновено това се включва в рамките на data exclusivity).

Поради липса на единна световна система за патентна защита, която да включва всички държави по света, патентите имат териториален обхват и невинаги съществува пълна географска патентна защита.

При защитата на лекарствено вещество, поради възможността дадена обща химична структура да има варианти за заместители с биологично активни центрове, често се прибегва до формули като Атом 1 – Атом 2 – странична група, където може да има различни заместители. В случаите, когато лекарството се състои от една лесно отделима или хидролизираща част, прикрепена към активни групи, може да се окаже полезно оригиналният продукт да претендира за основната активна структура, обща за различните молекули. Първоначалният заявител е в ситуацията да отгатва широкия кръг от възможни активни групи.

При ситуация на защитено вещество, което впоследствие се оказва основен метаболит, и се търси защита на метаболизиращата се молекула (предлекарство), като реалният носител на терапевтично действие е метаболитът, често се прилага по-широка защита, включваща всички варианти, от които се очаква да се получи точно същата полза. Това е възможно при по-кратки процеси на физиологичен метаболизъм. Често при по-дълги процеси не е възможно от едно вещество директно да се получи активният метаболит. Активните вещества обикновено трябва да принадлежат към признат физичен или химичен клас, или към признат клас на знания и умения.

Вече бе споменато, че фармацевтичните компании се опитват по всякакъв начин да удължат реалния живот на патентната защита на активните вещества, поради което патентното търсене е един сложен, логически обмислен и поэтапно осъществяван процес.

Търсенето трябва да обхване не само патенти за активните молекули, но и допълнителни патенти при модифициране на структурата (соли, естери, изомери), като някои от тях са по-активни и по-селективни от оригиналната молекула. От съществена важност е да се изясни наличието на проблемен патент. Търсенето трябва да има определена времева и териториална дълбочина поради наслагането на различни патенти над основния патент, довеждащо до удължаване на времето на активна защита, както и поради липсата на глобална система за защита. То също трябва да изясни наличието на патент за първо и второ терапевтично действие, т.е. трябва да се провежда в рамките на различни патентни класове по Международната патентна класификация (МПК). Въпросът за патентната защита на методите за анализ на активното вещество или на негови метаболити също е важен, тъй като по-често те са обект на защита по режима на ексклузивен достъп до данните от лекарствените досиета.

Анализът на публикациите в областта на патентната защита на лекарствата разкрива, че някои от промените в Европейското законодателство са довели до съкращаване на пътя на новите лекарства до европейския фармацевтичен пазар, което е облекчило достъпа на населението до иновативни и респективно генерични продукти. Все повече патентната защита на лекарствата се усложнява и оказва влияние върху процедурите за разрешаване употребата на лекарства, както и върху възможността за достъп до информацията

от лекарствените досиета [10, 21, 22, 23, 24, 25, 37]. Това частично може да обясни бързото нарастване на употребата на нови, недостатъчно добре проучени вещества, като антидепресантите от нови поколения. Разнообразните им химични и фармакологични ефекти също така допринасят за повишената им употреба, но заедно с това нараства и рискът при неправилно използване.

Проучванията в областта на патентната защита на антидепресантите са сравнително ограничени. Те се отнасят до: съдебните казуси за определени продукти, чиито патентни права са нарушени [26], информацията за действащи патенти и техния обхват [27, 28] бариерите пред навлизане на генерични продукти на пазара [29, 30] както и рисковете при неправилно заместване с генерици [31], изискванията и практиката на поддържане на патенти [32], влиянието на патентната защита върху продажбите на продуктите [33] и върху законодателните им характеристики [34], влиянието на патентната защита върху лекарствената употреба, измерено чрез редовното изпълнение на рецептите [35]. Влиянието на фармацевтичните патенти върху менталното здраве се обсъжда и от гледна точка на общественото здраве [36]. Авторите отчитат, че удължената патентна защита довежда до поддържане на монополно високи цени и затруднява достъпа до антидепресанти, което се отразява негативно на населението. Производителите, които преминават към преформулиране на активната субстанция, отделят повече средства за промоционални разходи и допълнително затрудняват достъпа [37].

Конкретно за изследваните три активни вещества, Sibutramine, Venlafaxine и Citalopram, открихме няколко интересни публикации, които директно или индиректно засягат въпроси, свързани с техния патентен статус.

Статията на P. Mansfield и сътр. разглежда въпроса за патентоването на енантиомери на вещества и различията в техния терапевтичен ефект [38]. Авторите подчертават, че често при изтичане на патентната защита на рацемичните смеси производителите разработват продукти с активните енантиомери, като наричат този процес „хирално превключване“. Твърди се, че този процес ще принесе повече клинични ползи поради подобрена ефикасност, намалена токсичност, модифициране на фармакокинетиката. Авторите анализират доказателствата за три подобни вещества, Escitalopram, Esomeprazole и Levosalbutamol, но стигат до заключението, че твърденията за по-висока ефикасност се основават на сравнение на

нееквивалентни дози и подобренията не са клинично значими. Отчитайки по-високите цени на енантиомерите, авторите заключават, че патентните претенции имат повече промоционален характер и позволяват по-високи цени. Подобно твърдение се изказва и в друга публикация, конкретно за Venlafaxine [39].

Друг проблем е свързан със защита на патент за дозова форма на Venlafaxine от Rosemont Pharmaceuticals Ltd, която няма патенти за този продукт (Venlafaxine composition and methods of its manufacture (GB-00811227)). Според авторите причина за този патент е фактът, че фирмата разработва друг продукт със сходен състав като лицензен.

Обстоен анализ на начините, по които фармацевтичната индустрия се възползва от патентната защита, извършва Ron Tomer [40]. Той разработва „Изследователски и конкурентен модел“, с който обяснява политиката на компаниите при патентоването. Основните стъпки в модела са: Иновативен продукт – Патентен монопол – Изтичане на монопола – Въвеждане на генерични конкуренти – Ниски разходи за лекарства – Интензивно разработване на нов продукт – Нов патент – Високи печалби – Високи стимули за иновации. Като пример за потвърждение на този модел авторите предлагат политиката на Eli Lilly за Prozac (Fluoxetine). Удължаването на патентната защита може да наруши модела и днес много лекарства имат разширена мрежа от патенти, която освен защита на основната субстанция, защитава различни синтетични процеси, соли, кристални форми, ниво на чистота (например отсъствие на определени онечиствания), фармакокинетични особености на лекарството, различни индикации, форми на пакетиране и методи на приложение. Така патентната мрежа се разраства чрез подаване на патенти през различни интервали, за да се удължи патентният монопол. Във фармацевтичната индустрия този феномен е известен като „вечнозелена“ защита. Примерната схема на този процес е следната: Субстанция X – Патент за процес – Сол на субстанцията – Патент на солта – Патент за процес – Кристална форма – Патент за кристалната форма. Патентните специалисти прилагат и други форми за удължаване на патента. Една от тях е чрез създаване на т.нар. „херметична протекция“, изтегляне на патенти за известни продукти чрез аргумента за изчерпване на продукта. След няколко години продуктът се открива и той отново е на пазара с нова индикация, която изисква нов патент. Тази теория се използва за получаване на патенти за „изтеглени полиморфни форми“. Друг начин е чрез подаване на заявки за патенти за субстанции, които са свободни от дадени ве-

щества, например субстанция X кандидатства за патент за липса на разтворител в субстанцията. В заявката за патент се твърди, че изчистването на разтворителя е трудно и може да се извърши само чрез иновация. Трети пример е даден чрез кристални полиморфни форми на активните вещества. Патентова се едната форма, а след изтичане на патента се разработва продуктът с другата форма. Ако оригиналната фирма открие в генеричния конкурентен продукт остатъци от все още патентованата кристална форма, което е с 99% вероятност, поради невъзможността за перфектно разделяне на двете, тя може да забави генеричната конкуренция. Друг начин за удължаване на патентния монопол е чрез замяна на продуктите със следваща генерация, която невинаги предлага по-добри клинични резултати. Пример за такъв подход е при рацемичните смеси и техни енантиомери, като Citalopram и Escitalopram, Omeprazole и Eesomeprazole, Zopiclone и Eszopiclone.

Практиката на удължаване на патентния монопол разглеждат и други автори, като също дават пример с рацемичните форми [41]. Авторите обсъждат сертификата за допълнителна патентна защита, удължаването на жизнения цикъл чрез „вечнозелени“ подходи, защита за нова терапевтична употреба, търговски марки, защита на данните, временни ограничения и др.

На особеностите на патентната защита на Escitalopram от фармацевтичната фирма Lundbeck се спира друг коментар [42]. Фирмата е защитила патент във Великобритания (GB-00811164) на ородисперсионни таблетки с Escitalopram, който е с дата на издаване 2005 г., три години след изтичане на патентната защита. Защитата е издадена и от световната патентна база данни с патент WO-2006136169 през 2006 и от САЩ с патент US-20070021499 през 2007 г., като са отчетени малки технически разлики в патента в САЩ. Според авторите подобна стратегия на компанията има за цел да удължи ефективната защита на продукта до средата на 2014 г.

Съдебен спор по отношение на Citalopram е разглеждан във Великобритания [43]. Той се основава на спора за различията между получаването на рацемична смес Citalopram и отделното получаване на (+) или (-) енантиомерите. Първият патент е издаден през 1979 г., а патентът за разделяне на енантиомерите – през 1987, което е две години след изтичане на първия патент и на практика блокира генеричните компании. Съдът отсъжда, че оригиналният производител Lundbeck е открил единствено метод за извличане на (+) енантиомера, а не нов продукт. Обжалването

довежда до решение, което е в полза на оригиналната компания, като според втората инстанция отсъждането е, че патентът е валиден, тъй като патентната спецификация адекватно информира как обучен индивид може да получи (+) енантиомер. С други думи, пречистеният (+) енантиомер е значителна новост и тъй като Lundbeck първи е направил това, то той има патентни права.

Съдебен спор между оригиналния производител Wyeth и три генерични компании, Sigma Pharmaceutical Australia, Alpharm Pty Ltd и Health Pty Ltd, е разглеждан от съда в Австралия. Спорът се отнася до неправомерен патент за дозова форма на Venlafaxine, който блокира възможностите на генеричните производители. Те твърдят че патентът не отговаря на изискването за новост, има нечестни вътрешни и външни твърдения, липса на яснота, липса на иновационни стъпки, фалшиви предположения или неточни интерпретации. Патентът защитава четири основни момента – еднократно дневно перорално приложение на Venlafaxine HCl; предоставяне на терапевтични плазмени концентрации на Venlafaxine за повече от 24-часов период; пикови плазмени концентрации за 4-8 часа след приложението на продукта, постигнати с концентрации от не повече от 150 ng активно вещество на милилитър. Съдът отсъжда в полза на оригиналната компания, като обосновава решението си с това, че патентът е за метод, а не за дозова форма.

Според друг автор компанията Wyeth [45] полага значителни усилия за да удължи жизнения цикъл на монополни права за Venlafaxine и да създаде сериозни препятствия пред генеричните компании за неговото производство до 2014 г.

Заклучение

Поради високите разходи за разработване на нови лекарства фармацевтичните производители се стремят да удължат реалното време на патентна защита на новите химични молекули извън 20-годишния срок. Хиралната структура на антидепресантите позволява това чрез създаването на защита не само на рацемичната смес, но и на отделните изомери, като нови съединения, а в последствие и като методи за пречистване. В литературата по проблема все повече се налага въпросът дали наистина патентите за енантиомери на вещества с хирална структура отговарят на изискването за новост, което е задължителен елемент за присъждане на патент.

Библиография

1. И Н Р А , Индустириална собственост. Христоматия по интелектуална собственост. София, ИНСО, 1991.
2. И в а н о в , И. Особенности при патентоването на лекарства. София, Princeps, 2000, 115 с.
3. К о н в е н ц и я за учредяване на Световната организация за интелектуална собственост (СОИС), Стокхолм, 14 юли 1967.
4. О п а з в а н е на интелектуалната собственост във Фармацевтичната индустрия в ЕС и под TRIPS споразумението, Конференция по патентна защита на фармацевтичните продукти. София, 2000.
5. М а н о в а , М., Законодателни патентни и пазарни подходи за стимулиране на генеричното производство на лекарствени продукти, действащи на сърдечно – съдовата система, Автореферат за присъждане на научна степен “доктор”, София, 2010.
6. М а н о в а , М., П. Пейков и Г. Петрова, Проучване на патентната защита на антихипертензивните средства от групата на сартаните. – Фармация, **52**, 2005, № 1-2, 217-221.
7. М а н о в а , М., Т. Бенишева и Г. Петрова, Законодателни промени за бързо навлизане на генеричните лекарства в Европа и България, Бургаски Свободен Университет, Сборник доклади, 2006, III Международна конференция. Бургас, БСУ, 2006, 171-183.
8. С т о и м е н о в а , А., М. Манова, Г. Драганов и Г. Петрова. Законодателно регламентиране на клиничните изпитвания в България, Сборник с доклади от международна научна конференция „Развитието на икономиката и обществото на основата на знанието”. – Med. Biol. Studies, **3**, 2009, 29-33.
9. М а н о в а , М., P. Peikov et G. Petrova. Study of the intellectual property status of the antihyperlipidemic medicines from the class of statins. – J. Sci. Technol., **2**, 2005, № 1, 160-165.
10. М а н о в а , М., I. Pencheva, P. Peikov еш G. Petrova. Study of patent protection on generic production of ACE- inhibitors, 13 th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, Greece, 12-14 May, 2007. – Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **32**, 2007, 97.
11. М а н о в а , М., P. Peikov et G. Petrova. Analysis of the influence of generic and therapeutic competitors entry on the cardiovascular medicines usage, 14 th Panhellenic Pharmaceutical Congress, Athens, Greece, 9-11 May 2009. – Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., **34**, 2009, 54-55.
12. В а л е , Е. Uruguay Round Negotiations On Intellectual Property: A Step Forward, 3rd Annual Conference On International Trade. Washington, Raven Press, 1991.
13. В а л е , Е., Patent protection and pharmaceutical innovation. – J. Int. Law Politics, **29**, 1997, № 1-2, 95-107.
14. <http://www.egagenerics.com/gen-phrmapatents.htm>.
15. П е т р о в а , Г., М. Манова, А. Стоименова, А. Савова et P. Peikov. Cardiovascular medicines prescribing in Bulgaria. – Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci, **64**, 2011, № 2, 285-292.
16. Е s t e v e , Е. et G. Sanitaria. Intellectual property, patents and access to medication in developing countries, **15**, 2001, № 6, 546-549.

17. Globalization, TRIPS and access to pharmaceuticals. – WHO Policy Persp. Med., 2001, № 3.
18. Думанов, В., Световни и европейски права над интелектуалната собственост, конференция по патентна защита на фармацевтичните продукти, София, 2000.
19. Benishева, D. et B. Borissov. Bulgaria Updates its Pharmaceutical Legislation. – Regul. Affair J. Pharm., **14**, 2003, № 7, 519-523.
20. Pharmaceutical Sector Inquiry Final Report. EUROPEAN COMMISSION Competition DG. 8 July 2009, <http://ec.europa.eu/pharmaforum/>.
21. Ainsworth, M. A. New drugs and European procedures for approval, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products' role. – Ugeskr. Laeger., **165**, 2003, № 16, 1648-1649.
22. Borisov, B. Intellectual Property Protection-impacts on the pharmaceutical industry in the accession countries, 5th forum of the European system for marketing authorization, Prague, 2003.
23. Hennings, G. Marketing authorizations of medicinal products in the European Union: past, present and future. – Drug Inform. J., **34**, 2000, 793-800.
24. Stoimenova, A., G. Petrova, Recent updates in Bulgarian pharmaceutical legislation covering the new drug development with particular focus on marketing authorization procedures – EU enlargement perspective, 45th symposium with international participation, Belgrade, 2004.
25. Manova, M., A. Stoimenova, F. Clerfeuille et G. Petrova. Impact of the generic competition on usage and pricess of cardiovascular medicines on the Bulgarian pharmaceutical market. – Eur. J. Public Health, **19**, 2011, № 1, 91-100 .
26. Rosack, J. Regulatory Briefs. – Psychiatric News, **38**, 2003, 3-25.
27. Cephalon gets six-month Provigil patent extension. – Phil. Business J., 2006-03-28.
28. Details for Patent: RE37516.
29. Rook, K., J. Pike, A. Brown et S. Becker. Patent-related barriers to market entry for Generic Medicines in the European Union. Geneva, European Generic Medicines Association, May 2008.
30. Huskamp, A. et al. Generic entry, reformulations, and promotion of SSRIs. – Pharmacoeconomics, **26**, 2008, № 7, 603-616.
31. Greenberg, E. Does generic substitution always make sense? – J. Generic Med., **11**, 2008, 545-553.
32. Pakes, A., M. Simpson. Patent renewal data. Brookings Papers on Economic Activity, Vol. 1989.
33. Currie, J. The Marketization of Depression: The Prescribing of SSRI Antidepressants to Women, <http://www.whp-apsf.ca/pdf/SSRIs.pdf>.
34. Lichtenberg, F., R. Tomas, J. Philipson. The dual effects of intellectual property regulations: within- and between- patent competition in the us pharmaceuticals industry, national bureau of economic research. Working Paper 9303, <http://www.nber.org/papers/w9303>.
35. Mullins, C. D. et al., Comparison of first refill rates among users of sertraline, paroxetine, and citalopram. – Clin Ther., **28**, 2006, № 2, 297-305.

36. De Silva, R., R. Hanwella, Pharmaceutical patents and the quality of mental healthcare in low and middle-income countries. – Psychiatrist, **31**, 2007, 121-123.
37. Haiden, A. et al. Generic entry, reformulations and promotion of SSRIs. – Pharmacoeconomics, **26**, 2008, № 7, 603-616.
38. Mansfield, P., D. Henry et A. Tonkin. Single-enantiomer drugs: elegant science disappointing effects. – Clin. Pharmacokinetics, **43**, 2004, № 5, 287-290.
39. Jay, P. Weighing the Benefits of Reformulated Medications. – Drug Benefit Trends, **21**, 2009, № 1.
40. Tomer, R., Patent vs. Generic: Can the quandary be resolved, Patients, Physicians and Pharma Workshop Report, <http://www.israelhpr.org.il/files-server.php?file=389#page=103>.
41. Whitehead, B., S. Jackson et R. Kempner. Managing generic competition and patent strategies in the pharmaceutical industry. – J. Intellectual Property Law & Practice, **3**, 2008, № 4, 226-235.
42. Patent News, Current Patents Gazette (published by Thomson Reuters).
43. Hesp, B. et J. Ward. Knowing your right hand from your left hand. Patent proze, October 2008, 161.
44. A bitter pill to swallow. Patent litigation – generic antidepressant case. Breackthrough, № 3, 2010.
1. Wang, Ke. Drug in focus: Venlafaxin. http://www.genericsweb.com/index.php?object_id=694.

✉ **Адрес за кореспонденция:**

Лили Пейкова
Фармацевтичен факултет
Медицински университет
ул. „Дунав“ № 2
1000 София
e-mail: lily_peikova@yahoo.com