

PATENTOVÁ HISTORIE PŘÍPRAVKU VIAGRA®

MONIKA PĚNTÁKOVÁ a JOSEF JAMPÍLEK

Ústav chemických léčiv, Farmaceutická fakulta, Veterinární a farmaceutická univerzita Brno, Palackého 1/3, 612 42 Brno

jampilekj@vfu.cz

Došlo 7.1.15, přijato 10.2.15.

Klíčová slova: sildenafil citrát, inhibitory PDE-5, expirace patentů

Obsah

1. Úvod
2. Sildenafil – historie a mechanismus účinku
3. Prodeje a trhy
4. Patentová ochrana
5. Závěr

1. Úvod

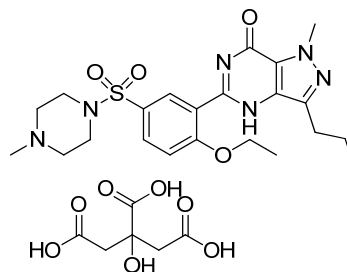
S nějakou formou erektilní dysfunkce (ED) se potýká více než polovina mužů nad 40 let a z toho přibližně 50 % zůstává neléčených. V mnoha případech je ED prvním příznakem běžných nebo dokonce závažných onemocnění jako je např. hypertenze, diabetes, kardiovaskulární onemocnění, poruchy nervového systému (roztroušená skleróza, Parkinsonova choroba) aj.¹

Nejznámějším léčivem se v oblasti léčby erektilní dysfunkce stala „modrá pilulka“ Viagra® obsahující sildenafil citrát (1-[4-ethoxy-3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)fenylsulfonfyl]-4-methylpiperazin, CAS 139755-83-2, ATC kód G04BE03, viz obr. 1), který byl připraven A. Bellem, D. Brownem a N. Terrettem koncem 80. let 20. století. Následně byl sildenafil vyvinut a vyráběn farmaceutickou společností Pfizer Inc.² V roce 2013 skončila patentová ochrana přípravku Viagra® na území Evropy a Kanady, což spustilo expanzi generických ekvivalentů na trhu. V současné době se generika přípravku Viagra® smí prodávat po celém světě až na jednu výjimku. V USA se podařilo společnosti Pfizer obhájit účinnost patentu a tím si udržet exkluzivitu do dubna 2020. Po uvedení na trh v roce 1998 v USA a zemích Evropské unie se stal nejrychleji prodávaným léčivem vůbec³, což vypovídá o ekonomickém potenciálu této molekuly.

2. Sildenafil – historie a mechanismus účinku

Od roku 1985 farmaceutičtí chemici společnosti Pfizer pracovali na vývoji nových inhibitorů fosfodiesterasy (PDE) rozkládající cyklický guanosin-3',5'-monofosfát (cGMP) jako potenciálních léčiv kardiovaskulárních nemocí (hypertenze, *angina pectoris*). Sildenafil, syntetický analog purinových sloučenin, byl poprvé syntetizován v roce 1989 a poté, co proběhly biologické a farmakokinetické testy, se brzy stal vedoucí látkou. Dva roky poté byly v rámci společnosti Pfizer započaty první klinické testy sildenafilu na léčbu *anginy pectoris*. Závěrem této studie bylo několik vedlejších efektů; mezi nejběžnějšími jako je bolest hlavy a svalů byla překvapivě zaznamenána spontánní erekce u mužů. Vzhledem k faktu, že takovýto silný vedlejší účinek nebyl nikdy předtím pozorován a že v rámci I. fáze klinického testování byly prokázány nevýznamné účinky sildenafilu v léčbě *anginy pectoris*, se Pfizer rozhodl přehodnotit strategii a první fáze II. klinické studie sildenafilu už byla směřována přímo k léčbě ED. Na základě výsledků studií, Pfizer zažádal FDA o registraci sildenafilu pod obchodní značkou Viagra® pro léčbu ED a v roce 1998 byla tato „New Drug Application“ No. 20-895 schválena⁴. Po uvedení přípravku Viagra® na trh se strhla vlna publicity a zájmu jak vědců, tak samotných potenciálních uživatelů, u nichž byla do jisté míry i vyvolaná atypickým tvarem a barvou tablety. Nutno však uznat, že přípravek Viagra® především propracovanou marketingovou strategií způsobil revoluci v léčbě ED.

Proces erekce probíhá přes L-arginin-NO-cGMP dráhu. Při sexuální stimulaci, non-adrenergní, non-cholinergní nervový systém vyše prostřednictvím neurotransmiterů signál do pohlavních orgánů. V endoteliálních buňkách vaskulárního systému se z L-argininu syntetizuje oxid dusnatý, který přechází do buněk hladkého svalstva topořivě-



Obr. 1. Sildenafil citrát – aktivní farmaceutická substance přípravku Viagra®

ho tělesa (*corpus cavernosum*). Tam se aktivuje enzym guanylát cyklasa syntetizující cGMP. Funkcí cyklického nukleotidu cGMP je uvolnění hladkého svalstva a jeho degradace probíhá navázáním na enzym fosfodiesterasu 5 (PDE-5), která se specificky vyskytuje především v topořivých tělískách⁵.

Pokud je tedy PDE-5 inhibována jinou látkou, dojde ke zvýšení hladiny cGMP, který uvolňuje hladké svalstvo, čímž vzroste přítok krve a následně dochází k erekci. Toto je mechanismus účinku sildenafilu citrátu, tedy přípravku Viagra[®], který zde hraje roli účinného a selektivního inhibitoru PDE-5 (cit.⁶), viz obr. 2. Sildenafil má několikanásobně vyšší selektivitu k PDE-5 než k jiným známým isoformám fosfodiesterasy, jako např. k PDE-6 účastníci se kaskády převodu světla v sítnici nebo k PDE-3 důležité při kontrole srdeční kontraktility⁵.

Viagra[®] je dostupná ve formě potahovaných tablet ve třech různých silách (25 mg, 50 mg a 100 mg). Rychle se v organismu vstřebává; po podání na lačno je maximální plazmatické koncentrace dosaženo za 30–120 min. Sildenafil citrát se rozkládá pomocí jaterních mikrosomálních isoenzymů CYP3A4 a CYP2C9 na *N*-desmethyl sildenafil. Tento metabolit se dále biotransformuje s terminálním poločasem přibližně 4 hodiny^{6,7}.

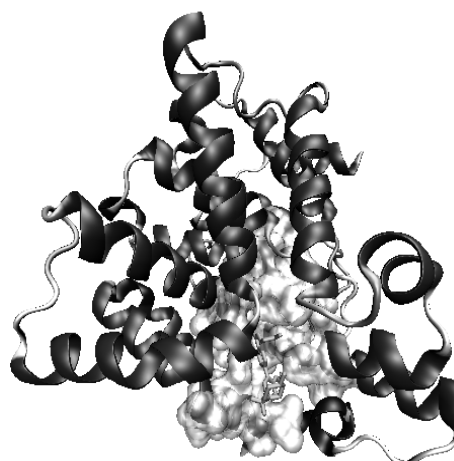
3. Prodeje a trhy

Mnoho farmaceutických firem předpokládalo, že exkluzivita sildenafilu v USA vyprší v březnu 2012 spolu s patentem 5,250,534 a bylo připraveno využít příležitosti, která se s expirací patentu přípravku Viagra[®] nabízel². Není se čemu divit, celosvětový prodej léčiv na ED činí okolo 2 bilionů dolarů ročně a z toho prodeje v USA pokrývají okolo \$ 819 milionů⁹.

Už první propad tržeb na americké půdě znamenal pro Pfizer nástup jiných dvou PDE inhibitorů tadalafilu (Cialis[®]) společnosti Eli Lilly a vardenafilu (Levitra[®], Staxyn[®]) společnosti Bayer Pharmaceuticals, které zahájily svůj prodej v roce 2003. Jak známo, s uvedením generického léčiva na trh se cena originálního přípravku rapidně snižuje, v některých případech až o 90 %. Ne jinak je tomu také u přípravku Viagra[®]. Po expiraci evropského patentu se v Británii snížila cena přípravku Viagra[®] z £10 (\$15,30) na £1 (\$1,53) za její generický ekvivalent. To, že nejvýznamnějším trhem zůstává USA, potvrzují výdělky společnosti Pfizer, které mezinárodně klesly pouze přibližně o 15 % od vypršení patentové ochrany v Evropě a Kanadě. Je tedy zřejmé, že pro originální firmu má zásadní význam udržet si dominantní postavení v USA^{9,10}.

4. Patentová ochrana

Společnost Pfizer si exkluzivitu látky sildenafilu zajistila několika žádostmi o patentovou ochranu. První podání s uplatněním práv přednosti jsou datována k 20.6.1990. V Evropě byl podán patent 0463756 (dále jen EP 756)¹¹



Obr. 2. Sildenafil ve vazebném místě (světle šedá) enzymu PDE-5 (tmavě šedá); PDB (1TBF)⁸. Přípraveno programem Visual Molecular Dynamics

v červnu 1991 a publikovaný v lednu 1992 pod názvem „Pyrazolopyrimidinone Antianginal Agents“. Tento patent zahrnoval také mezi jinými molekulami látku sildenafil, jako selektivní cGMP PDE inhibitor. Klíčový patent EP 702555 (dále jen EP 555)¹² o druhém medicínském použití byl podán v květnu 1994 a publikován v květnu 1998. V USA byl v květnu 1992 podán patent 5,250,534 (dále jen 534)², který byl ekvivalentem EP 756, pokrývající čtyři substance, mezi kterými byl i sildenafil. Poté co byl podán patent 534 chránící jak samotnou substanci, tak i její přípravu, podal Pfizer v roce 1994 přihlášku v kategorii druhé medicínské použití, tedy přihlášku zaměřenou přímo na léčbu ED. Tento US patent 6,469,012 (dále jen 012)¹³ byl v říjnu 2002 po několika připomínkách a vrácení publikován. Patent 012 obsahoval kromě metody použití a postupu přípravy substance také několik desítek modifikací základní molekuly včetně farmaceuticky přijatelných solí a isomerů. Patentovány byly rovněž formulace pro orální, bukální, sublingvální a intravenózní použití. U molekuly sildenafilu nebyl prokázán polymorfismus, proto touto, v jiných případech, běžnou cestou se generické firmy nemohou vydat^{12,13}.

V červnu 2013 expiroval patent na látku sildenafilu citrát společnosti Pfizer Inc. v mnoha západních evropských zemích jako je Rakousko, Dánsko, Belgie, Francie, Německo, Švýcarsko, UK, a dalších. Protože se v Evropě společnosti Pfizer nepodařilo po 7-letém soudním procesu obhájit patent EP702555 o druhém medicínském použití, stal se tento mezník příležitostí i pro jiné firmy. Postupem let získaly zároveň zelenou pro prodej generika sildenafilu k léčbě ED také Čína, Brazílie a Kanada⁴. Po celém světě (mimo USA) je nyní k dispozici sildenafilu nejrozličnějších firem jako je Actavis, Mylan, Ratiopharm, Watson, Teva, Sandoz, Genfar a jiných. Nicméně nejsilnější trh USA zůstává stále pod patentovou ochranou originátora.

Do soudního sporu s americkým farmaceutickým gigantem Pfizer Inc. o neplatnost US patentu 012 se pustila jedna z největších generických společností izraelská Teva Pharmaceutical Industries Ltd. Ta získala už v roce 2007 předběžné schválení FDA na generický lék Sildenafil TEVA[®] se záměrem uvést ho na trh po vypršení US patentu 534. Nicméně Pfizer se odkazoval na patent 012 kategorie „metoda použití“, který bude expirovat až v říjnu 2019 (cit.⁴).

Na základě této skutečnosti se v červenci 2011 spustilo dvanáctidenní soudní přeličení u federálního oblastního soudu v Norfolku ve státě Virginia. Jedním z argumentů Tevy bylo, že někdo, kdo je tak znalý v oboru vývoje a výroby léčiv si mohl být vědom z předcházejících výzkumů, že sildenafil by mohl být účinný k léčbě ED, a proto neuvedení této metody použití v původním patentu 534 byl úmysl. Pfizer však trval na svém, že použití sildenafilu v perorální formě k léčbě ED byl nový a patentově cenný objev. S konečnou platností federální soud Spojených států amerických zamítl žádost Tevy a shledal, že generický ekvivalent přípravku Viagra[®] společnosti Teva by porušil patent 012. A zároveň, že US patent 012 je platný a nevyhnutelný⁴.

Další důležitou roli v životnosti patentu přípravku Viagra[®] sehrála rovněž skutečnost, že společnost Pfizer využívá látku sildenafil také k léčbě hypertenze v plicních arteriích u dospělé populace v produktu nazývaném Revatio[®]. V roce 2010 byl Pfizer požádán americkým úřadem FDA o dodatečné testování přípravku Revatio[®] také k léčbě pulmonální arteriální hypertenze u dětí a tím bylo uděleno 6-měsíční prodloužení pro sildenafil citrát k pediatrickým účelům. Jelikož se toto prodloužení patentu vztahuje na všechna léčiva obsahující sildenafil, přípravek Viagra[®] tím získal exkluzivitu na americkém trhu do dubna 2020. V Evropě byla patentová ochrana pro použití pulmonální hypertenze anulována¹⁴.

5. Závěr

Objev molekuly sildenafilu a především jeho inovativní aplikace pro léčbu ED znamenal pro společnost Pfizer ekonomický úspěch. Nekonzistentní rozhodnutí Evropského úřadu a US soudu poukazuje na špatnou predikovatelnost výsledku. Nicméně vhodná patentová strategie udržela firmě vedoucí pozici na ekonomicky nejvýznamnějším světovém trhu pro sildenafil. Věřme tedy, že společnost Pfizer investuje nemalé výtěžky z amerického trhu na výzkum dalších nových významných léčiv.

LITERATURA

1. McCullough A. R., Barada J. H., Fawzy A., Guay A. T., Hatzichristou D.: *Urology* 60, 28 (2002).
2. Bell A. S., Brown D., Terrett N. K. (Pfizer Inc.): US 5,250,534 (1993).
3. Pfizer Inc.: *2012 Financial report*. http://www.pfizer.com/investors/financial_reports/financial_reports, staženo 3. prosince 2014.
4. Smith R. B.: *Option and Final order, Civil No. 2:10cv128*, United States District Court Eastern District of Virginia, Norfolk division.
5. Vokurka M., Hugo J. a kol.: *Velký lékařský slovník*, 9. vydání. Maxdorf Jessenius, Praha 2009.
6. SÚKL: *Viagra – souhrn údajů o přípravku*, <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0029751&tab=texts>, staženo 3. prosince 2014.
7. VIAGRA (sildenafilum), www.viagra.cz, staženo 3. prosince 2014.
8. Zhang K. Y., Card G. L., Suzuki Y., Artis D. R., Fong D., Gillette S., Hsieh D., Neiman J., West B. L., Zhang C., Milburn M. V., Kim S. H., Schlessinger J., Bollag G.: *Mol. Cell.* 15, 279 (2004).
9. The Telegraph online: *Viagra maker Pfizer faces competition from generic rivals as patent expires*, <http://www.telegraph.co.uk/finance/newsbysector/pharmaceuticalsandchemicals/10095251/Viagra-maker-Pfizer-faces-competition-from-generic-rivals-as-patent-expires.html>, staženo 3. prosince 2014.
10. Wall Street Journal online: *Pfizer Viagra Patent Upheld*, <http://online.wsj.com/news/articles/SB10001424053111903392904576510041517535046>, staženo 3. prosince 2014.
11. Bell A. S., Brown D., Terrett N. K. (Pfizer Ltd., Pfizer Inc.): EP 0463756 A1 (1992), amendment EP 0463756 B1 (1995).
12. Ellis P., Terrett N. K. (Pfizer Inc.): EP 0702555 B1 (1998).
13. Ellis P., Terrett N. K. (Pfizer Inc.): US 6,469,012 (2002).
14. GENERICS bulletin: PIPELINE WATCH – Sildenafil SPCs come to an end in Europe, 28 June 2013, page 22, <http://www.genericsweb.com/Pipeline%20Watch/Pipeline%20Watch%20June%202013%20-%20Sildenafil.pdf>, staženo 3. prosince 2014.

M. Pěntáková and J. Jampílek (*Department of Chemical Drugs, University of Veterinary and Pharmaceutical Sciences, Brno*): **Patent History of Viagra[®] Preparation**

Viagra[®] (sildenafil citrate) is one of the most sold drugs for erectile dysfunction treatment. The patents of Pfizer Inc. relating to sildenafil expired in Europe and Canada in 2013. At present, a generic sildenafil can be sold all over the world, except for the USA. The district court in Norfolk, VA confirmed that US patent 6,469,012 is valid and enforceable. Moreover, the additional six months of the exclusivity of Viagra[®] has been granted due to the clinical trial of sildenafil to be used for treatment of paediatric pulmonary arterial hypertension. Therefore the protection of Viagra[®] for the largest market, USA, remains till April 2020.