

# Отечественные инновационные лекарственные средства: статус синтетических пептидных препаратов

**Н. В. Коробов, К. А. Биченова, А. Н. Яворский**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России), Москва, Россия

Рассматриваются отечественные инновационные синтетические лекарственные средства (ЛС) пептидной структуры в контексте наличия атрибутов, необходимых для выхода препарата на международный уровень: патентная защита, наличие МНН и торгового знака, доказательств эффективности и безопасности применения. Приводятся некоторые сведения исторического характера об инновационных отечественных ЛС. Обозначены организационно-финансовые проблемы на пути создания современных пептидных препаратов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инновационные лекарственные средства, пептиды, отечественные разработки

Одним из важнейших показателей уровня развития здравоохранения и лекарственного обеспечения в развитых странах является количество лекарственных средств (ЛС), разработанных и внедренных в производство и широкую клиническую практику учеными и производителями данной страны, т.е. инновационных или оригинальных препаратов. Инновационными принято считать «ЛС, разработанные/производимые патентообладателем на данное ЛС, т.е. организацией, которая открыла данное фармакологически активное вещество либо его модификацию или создало новую лекарственную форму, на которое получило патент. После истечения срока патентной защиты другие организации имеют право производить данное ЛС в качестве генерического» [1].

На настоящий момент в мире зарегистрировано более 5000 действующих ЛС, которые были и остаются инновационными (в зависимости от срока действия патентной защиты). В СССР и России за период с 1946 по 2009 гг. было создано и внедрено в производство и широкую клиническую практику более 20 ЛС, в определенной степени соответствующих критериям инновационности: в основе примерно половины из них (фторафур, милдронат, фенибут, карбидин, фторацизин, этмозин, полиоксидоний, арбидол, мексидол – синтетические органические молекулы, а действующим началом остальных (таблица) являются синтетические пептиды, нативные или модифицированные. Строго говоря, инновационными большинство из указанных препаратов можно считать с определенными оговорками, учитывая сложившиеся в стране осо-

бенности патентования, присвоения наименования, критериев качества доклинических и клинических исследований и т.п.

В мире существует всего около 40 оригинальных синтетических пептидных ЛС. Создается впечатление, что по количеству созданных и внедренных пептидных ЛС наша страна значительно опережает другие страны. Но что кроется за относительно внушительной цифрой оригинальных отечественных пептидных ЛС?

В настоящей работе сделана попытка оценить потенциал отечественных инновационных синтетических ЛС пептидной структуры с позиций степени защиты прав разработчика или производителя, а также с точки зрения принципов доказательной медицины. Для анализа были использованы информационные ресурсы базы данных Regmed.ru и PubMed и общедоступные данные о патентах. Публикации о клинических исследованиях в источниках, не представленных в PubMed, не использовались.

## ПАТЕНТНАЯ ЗАЩИТА

Патентная защита является основой прав разработчика и производителя на оригинальное ЛС. Патенты на многие отечественные пептидные ЛС имеются, но степень защиты часто недостаточна для выхода ЛС на международный рынок. Для полноценного патентования необходима, как минимум, защита активной субстанции, способа применения и лекарственной формы не только в нашей стране, но и в ряде других стран. Показательным примером может служить судьба препа-

рата далаггин, на способы применения которого оформлено около 40 патентов РФ, хотя данные о структуре этого пептида были опубликованы в открытой печати около 30 лет назад. Естественно, что получить международный статус для этого ЛС проблематично. Схожая ситуация имеется и с некоторыми другими пептидными препаратами. Более выгодные позиции в этом отношении имеют, например, тимоген, тимодепрессин, бестим, на которые набор патентов более значим, что делает их перспективными в плане выхода на международный фармацевтический рынок. В качестве другого примера можно привести историю препарата дельтаран, созданного в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН совместно с НИИ фармакологии РАМН на основе эндогенного пептида дельта-сна. Дельтаран был зарегистрирован в РФ и разрешен для медицинского применения в качестве средства для подавления первичного патологического влечения к алкоголю. Но в настоящее время препарат снят с производства, и истек срок годности последней выпущенной партии — история препарата, по-видимому, закончилась. Причинами этого могут быть, в числе прочих, и слабая патентная защита, и недостаточная доказательная база эффективности.

**Международное непатентованное наименование (МНН)** является важным показателем полноценного статуса инновационного ЛС на мировом фармацевтическом рынке. Оно предлагается заявителем с учетом определенных международных требований [2], рассматривается и рекомендуется Экспертным комитетом ВОЗ по Международной Фармакопее и лекарственным препаратам. В настоящее время ВОЗ опубликовано свыше 8000 рекомендованных МНН. Из всех отечественных инновационных ЛС МНН обладают лишь нонаклазин (МНН азаклорзин), фторафур (тегафур), этмозин (морацизин), карбидин (дикарбин), фторацизин (флуацизин) и полиоксидоний (азоксимера бромид). Остальные препараты носят так называемые национальные непатентованные наименования (ННН), предложенные первым заявителем ЛС в СССР или РФ. Созданные и производимые в нашей стране новые ЛС, как правило, не имеют МНН, а вместо них утверждены либо не признанные за рубежом ННН, либо только оригинальные названия, зарегистрированные в качестве товарных знаков. Это означает, что такие отечественные ЛС не могут экспортироваться в страны, закрепившие в национальном законодательстве (как это сделала РФ, приняв в 1998 г. Федеральный закон «О лекарственных средствах» и в 2010 г. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств») рекомендации ВОЗ по обязательному использованию МНН. В случае планируемого вступления РФ во Всемирную торговую организацию (ВТО), эти рекомендации, имею-

щие международный характер, будут соблюдаться еще более широким кругом торговых партнеров РФ, чем в настоящее время. Таким образом, отсутствие МНН не отвечает интересам ни отечественных организаций-разработчиков новых ЛС, ни отечественных производителей и потенциальных экспортеров лекарств, ни отрасли здравоохранения и государства в целом.

**Торговый знак.** Наличие торгового знака способствует, как правило, формированию определенного имиджа и более успешному продвижению ЛС на фармацевтическом рынке. Из рассматриваемых отечественных синтетических пептидных препаратов торговым знаком обладает подавляющее большинство.

## ВЫХОД НА МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ РЫНОК

За период с 1946 по 2009 г. в СССР и России проданы пять зарубежных лицензий на оригинальные ЛС: две на основе органических соединений: (фторафур, этмозин) и три на препараты пептидной структуры: тимоген, тимодепрессин, бестим (аналог тимогена).

*Следует отметить особую историческую роль препаратов фторафур и этмозин.*

*Фторафур был синтезирован в 1964 г. в Институте органического синтеза Латвийской академии наук. Его создание до сих пор считается одним из значительных достижений в химиотерапии злокачественных опухолей. Именно фторафур был первым и единственным ЛС, патент на который был куплен Японией, где на его основе был создан целый ряд других противоопухолевых средств. Сегодня фторафур продолжает эффективно использоваться в мировой онкологической практике. Под названием тегафур он производится в Японии, США и других странах, а также компанией «Гриндекс» (Grindex) в Латвии.*

*Этмозин был создан в НИИ фармакологии АМН СССР в 1971 г. и клинически изучен в Кардиологическом центре АМН СССР. Препарат был внедрен в клиническую практику в качестве противоаритмического средства. В 1976 г. американская фирма «Дюпон» приобрела лицензию на производство и продажу препарата.*

Все пептидные ЛС, лицензии на которые приобретены зарубежными производителями, разработаны в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН и ООО «Пептос Фарма»: тимоген (1995 г., США), тимодепрессин (2006 г., Канада), бестим (аналог тимогена, 2006 г., США).

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ БАЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ЛС

Современный «портрет» инновационного ЛС не мыслим без наличия достоверных, доказательных научных сведений о его клинической эффективности и безопасности. В настоящее время в плане доказательности лечебного эффекта и безопасности применения нет альтернативы рандомизированным клиническим исследованиям и выполненным на их основе мета-анализам. Для рассматриваемых пептидных ЛС этот пункт весьма уязвим. Так, из препаратов, представленных в таблице, лишь четы-

ре были изучены в рандомизированных клинических исследованиях (в количестве одного-трех), причем общее число пациентов, участвующих в этих исследованиях, исчислялось лишь десятками, тогда как для получения достоверных сведений, в частности, по безопасности применения, необходим анализ, по крайней мере, сотен историй болезней. С большинством же рассматриваемых препаратов рандомизированные клинические исследования не проводились. Это связано с недостатками ранее существовавшей в нашей стране системы регистрации новых ЛС на основе протоколов клини-

### Сравнительные характеристики отечественных оригинальных пептидных лекарственных препаратов

ННН/торговое название/ торговый знак Первый заявитель*	Фармакологическая группа Доказательная база**	Число патентов	Примечания
1. Тирозил-D-аланил-глицил-фенилаланил-лейцил-аргинина диацетат/ Даларгин (Dalargin) Российский кардиологический НПК ФГУ — Экспериментальное производство медико-биологических препаратов, 1988	Противоязвенное средство ОКП — 348; КИ — 22; РКИ — 2; О — 10; МА — 0	40 РФ (на способы применения)	Химическая структура не оригинальная
2. Альфа-глутамил-триптофан/Тимоген® (Thymogen) Цитомед медико-биологический НПК ЗАО, Кардиологический научный центр РАМН, 1990	Иммуностимулятор ОКП — 89; КИ — 8; РКИ — 3; О — 2; МА — 0	6 РФ	Имеет международный статус***
3. Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин/ Семакс® (Semax) Институт молекулярной генетики РАН, 1994	Ноотропное средство ОКП — 123; КИ — 3; РКИ — 1; О — 6; МА — 0	12 РФ	
4. Глюкозаминилмурамил-дипептид/Ликопид® (Licopide) Институт биоорганической химии РАН, 1995	Иммуномодулятор ОКП — 2; КИ — 0; РКИ — 0; О — 1, МА — 0	3 РФ	
5. Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин/ Имунофан® (Imunofan) Бионокс НПП ООО, 1996	Иммуностимулятор ОКП — 3; КИ — 2; РКИ — 0; О — 0; МА — 0	7 РФ	
6. Треонил-глутамил-лизил-лизил-аргинил-аргинил-глутамил-треонил-валил-глутамил-аргинил-глутамил-лизил-глутамат/Гепоп® (Hepon) Иммафарма ООО, 2006	Иммуностимулятор ОКП — 3; КИ — 2; РКИ — 0; МА — 0	Патент США № 5773573 от 30.06.1998 г.	
7. Гамма-D-глутамил-D-триптофан/Тимодепрессин® (Thymodepressin) Центр Пептос ЗАО, 2000	Иммунодепрессант ОКП — 10; КИ — 0; РКИ — 0; О — 0; МА — 0	20 РФ, США, Европа, Китай и др.	Имеет международный статус***
8. Триптофанил-аланил-глицил-глицил-аспартил-аланил-серил-глицил-глутаминовая кислота/Дельтаран (Deltaran) Комкон Исследовательский центр ООО, 2001	Средство для лечения алкоголизма ОКП — 12; КИ — 0; РКИ — 0; О — 1, МА — 0	1 РФ	Снят с производства, срок годности последней партии истек в ноябре 2010 г.
9. Треонил-лизил-пролил-аргинил-пролил-глицин-пролин/ Селанк® (Selank) Институт молекулярной генетики РАН, 2003	Анксиолитик ОКП — 40; КИ — 1; РКИ — 1; О — 1, МА — 0	2 РФ	
10. Гамма-D-глутамил-триптофан/Бестим® (Bestim) ГосНИИ особо чистых биопрепаратов ФМБА ФГУП, 2010	Иммуностимулятор ОКП — 3; КИ — 1; РКИ — 0; О — 0; МА — 0	3 РФ	Имеет международный статус***
11. Этиловый эфир N-фенилацетил-L-пролилглицина/ Ноопепт® (Nooperpt) Мастерклон ЗАО, 2006	Ноотропное средство ОКП — 61; КИ — 2; РКИ — 0; О — 4, МА — 0	1 РФ	
12. L-изолейцил-L-глутамил-L-триптофан/Стемокин® (Stemokin) (первое название — неоген) Центр Пептос ЗАО, 2008	Стимулятор гемопоэза, Иммуномодулятор ОКП — 3; КИ — 0; РКИ — 0; О — 0, МА — 0		

**Примечания:** \*Название организации на момент подачи заявки на регистрацию. \*\*По данным базы PubMed на декабрь 2010 г. ОКП — общее количество публикаций; КИ — клинические исследования; РКИ — рандомизированные клинические исследования; О — обзоры; МА — мета-анализы. \*\*\*Лицензия приобретена зарубежным производителем.

ческих испытаний, часто не соответствовавших принятым в мировой практике требованиям.

*Основными разработчиками пептидных препаратов в нашей стране являются ведущие научные организации в области молекулярной биологии и фармакологии: Институт биоорганической химии им. академиков М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова и созданное при нем ООО «Пептос Фарма», Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова РАМН, Институт молекулярной генетики РАН.*

Из данных таблицы следует, что доказательная база в виде числа и уровня проведенных клинических исследований для указанных ЛС является весьма скромной: препараты, изученные в нескольких рандомизированных клинических исследованиях, могут иметь степень убедительности доказательств «В» по принятой формулярным комитетом классификации [3]. Отсутствие таких исследований, как правило, не позволяет ЛС соответствовать этой группе. На более высокий рейтинг упомянутые пептидные препараты могут претендовать только после получения результатов рандомизированных клинических исследований и последующего обобщения полученных данных в обзорах и мета-анализах.

Наряду с этим для успешного развития пептидной фармакологии как фармацевтической отрасли необходимо преодолеть и некоторые другие барьеры. Организационно-финансовые проблемы на пути создания современных пептидных ЛС в нашей стране сформулированы профессором В. И. Дейгиным — разработчиком нескольких оригинальных пептидных препаратов [4]:

- не имеется первоначального финансирования патентных исследований;
- нет подготовки и сопровождения российских и международных патентных заявок;
- различие в экспериментальной материально-технической базе в России и в западных странах (США, Канаде, Европе), и, как следствие, несоответствие стандартам GLP (надлежащей лабораторной практики) при проведении исследований;
- доступность (за большие деньги) методов скрининга, моделей *in vivo*, доклинических исследований в западных странах (США, Канаде, Европе) и полное отсутствие таких услуг в России;
- не обеспечена система финансирования для создания таких услуг.

К этому следует добавить организационные моменты, связанные с несовершенной системой обеспечения патентных услуг, а также не разработанной практикой присвоения препарату МНН.

## ВЫВОД

Представленные данные об отечественных пептидных ЛС в целом свидетельствуют о высоком потенциале этой группы препаратов. Однако для их реализации необходимы значительные усилия не только разработчиков и производителей, но и государственная поддержка, создающая благоприятные организационные и финансовые условия для эффективной научной и внедренческой работы. На примере анализа отечественных инновационных пептидных ЛС можно подтвердить более общий, но не новый вывод: для успеха на международном фармацевтическом рынке оригинальный препарат должен соответствовать основным критериям инновационности, позволяющим признать его оригинальностью (как оригинальность химической структуры, так и новых способов применения), эффективность и безопасность. Лекарственный препарат может считаться в полном смысле инновационным только в том случае, если он имеет полноценную патентную защиту (в РФ и за рубежом) химической структуры, лекарственной формы, способов применения и пр., МНН, торговый знак и доказанную в соответствии с принятыми научно обоснованными критериями клиническую эффективность и безопасность применения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шварц Г. Я. Энциклопедический словарь терминов фармакологии, фармакотерапии и фармации. М.: Литера, 2008.
2. <http://www.who.int/medicines/services/inn/innquidance/en/index.html>
3. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета. М.: Ньюдиамед, 2007;13.
4. Дейгин В. И. Разработка пептидных лекарственных препаратов: ситуация в России и в мире. [http://www.biorosinfo.ru/kalendar\\_%20meropriyatiy/Parlament\\_Slushania\\_2009/Presentation\\_Deygin.pdf](http://www.biorosinfo.ru/kalendar_%20meropriyatiy/Parlament_Slushania_2009/Presentation_Deygin.pdf)

## Сведения об авторах:

### Коробов Николай Васильевич

руководитель сектора научно-аналитического отдела ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, канд. мед. наук, доцент

### Биченова Ксения Александровна

эксперт управления экспертизы лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России

### Яворский Александр Николаевич

руководитель научно-аналитического отдела ФГБУ «НЦЭСМП» Минздравсоцразвития России, д-р мед. наук, профессор

### Адрес для переписки:

127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8  
Телефон: +7 (495) 234-6104, доб. 3218  
E-mail: nvkorobov@mail.ru

---

## BACKGROUND

### Domestic innovative drugs: synthetic peptides prospects

N. V. Korobov, K. A. Bichenova, A. N. Yavorsky

The article provides an overview of domestic innovative synthetic peptide drugs in the context of their ability to be competitive on the international level with adequate patent protection, INN and trademarks availability, proven evidence of efficacy and safety. Historical facts on domestic innovative medicines are given. The authors outline administrative and financial problems that cause obstacles for modern peptide preparations development.

**KEYWORDS:** innovative drugs; peptides; domestic research and development.