

Программа импортозамещения с точки зрения фармакологической науки



На 20-м году независимости Украины руководство страны вдруг осознало, что в государстве, имеющем огромные проблемы в системе здравоохранения и уже начавшем в связи с этим проводить ее реформирование, помимо всего прочего, не существует производства активных фармацевтических субстанций, вакцин, антибиотиков нового поколения, разработки современных диагностикумов, организации производства необходимых тест-систем. Практически отсутствует научно-технологическое оборудование и специализированные лаборатории для осуществления на современном уровне процессов доклинического испытания новых химических соединений, которое является необходимым этапом в выборе из широкого перечня синтезированных молекул, имеющих выраженную биологическую активность. Такая ситуация немедленно была расценена как представляющая угрозу национальной безопасности страны, и в связи с этим Государственное агентство по вопросам науки, инноваций и информатизации Украины в кратчайшие сроки

разработало проект Государственной целевой научно-технической программы создания и проведения доклинических испытаний отечественных лекарственных средств для обеспечения здравоохранения человека и удовлетворения потребностей ветеринарной медицины на 2011–2015 гг. (<http://www.apteka.ua/article/87137>), которая и была утверждена на заседании Кабинета Министров Украины 22 июня 2011 г. (<http://www.apteka.ua/article/86656>). Эта Программа, по мнению разработчиков, позволит выстроить в Украине целостную научно-технологическую цепь «от молекулы до препарата» и консолидирует усилия ведущих научных учреждений разного уровня и предприятий соответствующих отраслей индустрии. Планируется, что ее выполнение обеспечит уменьшение на 25–30% объема импорта лекарственных средств, которые закупаются за бюджетные средства (госпитальные закупки), а также приведет к увеличению до 300 млн дол. США в год объема валютных поступлений в результате экспорта отечественных лекарственных средств.

Общий объем финансирования Государственной целевой научно-технической программы создания и проведения доклинических испытаний отечественных лекарственных средств для обеспечения здравоохранения человека и удовлетворения потребностей ветеринарной медицины на 2011–2015 гг. (далее — Программа) должен составить 2 млрд 700 млн грн., при этом 1 млрд 200 млн грн. будет привлекаться из Государственного бюджета, а 1 млрд 500 млн грн. — за счет частных инвестиций. Среди частных инвесторов выделены ОАО «Фармак», АОЗТ «Диапрофмед», ОАО «Интерхим», ООО «Укроргсинтез» и «другие ведущие предприятия».

Вместе с тем следует отметить, что в Украине еще со времен Советского Союза существует серьезное научное учреждение, которое занимается именно разработкой новых лекарственных средств «от молекулы до препарата» — ГУ «Институт фармакологии и токсикологии НАМН Украины» (далее — Институт). Это учреждение со сложившейся историей, сформировавшееся научной школой, имеющее определенные достижения и весомый авторитет в профессиональных кругах. Рассказать о направлениях работы Института, его проблемах, связанных с переходом страны на рыночные отношения, о том, как может повлиять на развитие науки задекларированная правительством политика импортозамещения, и что нужно сделать, чтобы результат совместных усилий государства, ученых и частных инвесторов был максимально полезным для Украины, мы попросили **Татьяну Бухтиарову**, доктора медицинских наук, директора Института.

— *Татьяна Анатолиевна, расскажите в нескольких словах об Институте, о состоянии отечественной фармакологической науки, основных направлениях, в которых она работает, куда движется, какие ведутся разработки,*

что уже разработано, что находится на различных стадиях, что только начинается, что только планируется?

— Институт — ведущее научное учреждение Украины в области создания и внедрения лекарственных средств по полному циклу (от синтеза до производства), создания средств предупреждения возникновения и фармакологической коррекции побочных реакций на лекарственные средства. Основой деятельности Института являются фундаментальные исследования, направленные на изучение патогенетических механизмов формирования патологических состояний, общих и специфических особенностей действия физиологически активных веществ на различных уровнях организации живой материи — молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организме в целом.

Несколько слов из истории. Датой рождения Института считается 1932 г., когда в Харькове и Киеве были организованы лаборатории санитарно-химической защиты. На их базе в Харькове создан Украинский научно-исследовательский санитарно-химический институт с филиалом в Киеве. В 1944 г. Институт возобновил в Киеве свою работу, много раз переименовывался, пока не обрел свое нынешнее название. С момента своего рождения Институт многие годы занимался вопросами специальной токсикологии, направленными на создание антидотов и методов лечения отравлений. Параллельно с этим развивались и фармакологические исследования. У истоков научной школы Института стояли видные ученые, такие как Александр Черкес, Николай Луганский, Петр Родионов и многие другие. Был создан и внедрен в практику ряд антидотных препаратов. Среди них антидот тяжелых металлов унитиол, реaktivator холинэстеразы алоксим, антидот цианидов антициан и многие другие. К сожалению, все технологии получения этих препаратов остались у правопреемника СССР — Российской Федерации.

Параллельно с токсикологическим развивались (и продолжают свое развитие) и фармакологические исследования, среди которых необходимо выделить ряд основных.

Одним из первых среди исторически сложившихся научных направлений Института являются исследования в области онкофармакологии. Нельзя не вспомнить ряд созданных в Институте оригинальных препаратов, производных этиленамина: бензотэф, фторбензотэф, дийодбензотэф, которые выпускались в Советском Союзе и имели широкое применение, но в силу того, что этиленамины достаточно токсичны сами по себе и их производство является экологически опасным, со временем мир отказался от них. Не менее важными и плодотворными стали исследования по созданию противоопухолевых средств в ряду производных хлорэтиламины. Уже в независимой Украине зарегистрирован оригинальный препарат хлофиден, который по спектру активности не уступает циклофосфамиду, но менее токсичен, более мягко действует на систему кроветворения и другие активно пролиферирующие ткани. Среди внедренных в производство противоопухолевых средств также препараты бротесфин и мебифон. К сожалению, на сегодняшний день на рынке присутствует только препарат мебифон (производитель — ОАО «Фармак»). Остальные ушли с рынка по причине отсутствия базы для производства субстанций, а также ввиду малой коммерческой привлекательности малотоннажного производства. Исследования в области онкофармакологии продолжают с ориентацией на разработку таргетных препаратов, антиметастатических средств, лекарственных средств, влияющих на ангиогенез, создание эффективных противоопухолевых комплексов.

К традиционным направлениям Института относятся исследования в области создания средств фармакологической коррекции воспаления и боли. Совместно с Институтом органической химии НАН Украины была ресинтезирована мефенамовая кислота, которая и сегодня широко представлена на рынке. Совместно с ГП «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины» показано наличие у нее интерферогенных свойств, что дало возможность широко применять препарат для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ. Среди внедренных в практику разработок Института препарат Амизон (выпускается ОАО «Фармак»), который создавался как ненаркотический анальгетик с противовоспалительными, жаропонижающими и интерферогенными свойствами. В исследованиях, проведенных сотрудниками Института и другими украинскими учеными (фармакологами и клиницистами), доказана эффективность Амизона при ряде вирусных инфекций: грипп, эпидемический паротит, вирусный гепатит А и Е и другие. Среди перспективных разработок Института — оригинальный неопиоидный анальгетик пиродазол, который не уступает в эксперименте по обезболивающей активности препаратам кеторолак и трамадол, но, в отличие от последнего, не обладает эйфорогенным потенциалом, не вызывает привыкания. Это перспективная молекула, которая ждет своего производителя.

Среди важных направлений исследований — изыскание новых средств лечения пациентов с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией. На сегодня завершены доклинические исследования препарата димедипин группы блокаторов кальциевых каналов, начаты исследования возможности использования малых интерферирующих РНК (siRNA) для лечения нарушений сосудистого тонуса, в частности при гипертонической болезни. Получены первые обнадеживающие результаты, однако в этом направлении предстоит решить ряд научных задач, в том числе относительно безопасности применения siRNA в качестве лекарственных средств.

Институт был и остается одним из первооткрывателей в области нанотехнологии. Пионером здесь был академик Александр Стефанов, бывший директор Института. Именно под его руководством был создан первый в мире промышленно освоенный препарат на основе липосом — Липин. Им первым было показано, что «пустые» липосомы способны корригировать ряд физиологических функций организма. Использование липосом в качестве носителей физиологически активных веществ завершилось внедрением в практику здравоохранения гепатопротектора Лиолив, препарата Липофлавон, обладающего широким спектром фармакологической активности. При этом доказано, что в этих препаратах конечный эффект является результатом аддитивного действия липосом и соответственно Антраля и кверцетина.

Важным и интересным направлением исследований является разработка лекар-

ственных препаратов (от идеи до практического внедрения) на основе координационных соединений. Результатом исследований стало внедрение в медицинскую практику вышеуказанного гепатопротектора Антраля (производитель ОАО «Фармак»), а также не имеющих аналогов в мире витаминно-микроэлементного комплекса Витам и микроэлементного комплекса Эсмин (производитель АО «Киевский витаминный завод»).

Нельзя не отметить проводимые в Институте исследования в области психофармакологии. Это и фундаментальные исследования, направленные на изучение патогенеза наркоманий и поиск на этой основе альтернативных методов лечения и профилактики наркозависимости, и исследования механизмов формирования резистентности к противосудорожным препаратам, нейролептикам, психотропным средствам других групп и многие другие. Разноплановые исследования ведутся Институтом и в области поиска новых противосудорожных средств (на сегодня выделена новая молекула, имеющая преимущества перед существующими аналогами и находящаяся на завершающих этапах доклинического изучения).

Наиболее молодым направлением в деятельности Института являются исследования по созданию противомикробных средств. Результаты этих исследований позволили создать мазь Адамикрин (находится на завершающих этапах доклинических исследований), обладающую широким спектром активности в отношении бактериальных и грибковых инфекций.

Важными с научной и практической точки зрения являются проводимые в Институте исследования в области лекарственной токсикологии. Среди них — исследования новых аспектов влияния на репродуктивную функцию противотуберкулезных препаратов и их комплексов. В результате этих исследований впервые получены данные, свидетельствующие о негативном влиянии препаратов данной группы на репродуктивную функцию самцов, а также механизмах их развития, связанных с влиянием на систему цитохрома P450. Интересные исследования проводятся в области сравнительной возрастной токсикологии. Важно, что наш Институт — единственный среди стран СНГ — был аттестован международными организациями на соответствие проводимых токсикологических исследований



правилам Надлежащей лабораторной практики — GLP).

Коллектив Института — симбиоз химиков-синтетиков, фармакологов, токсикологов, фармацевтов. Именно это позволяет Институту уверенно смотреть в будущее.

Нельзя не отметить, что становление контрольно-разрешительной системы в области обращения лекарственных средств также связано с Институтом. Именно его сотрудники составили ядро Фармакологического комитета МЗ Украины (ныне — ГП «Государственный экспертный центр МЗ Украины»), Комитета по контролю наркотиков МЗ Украины (ныне — Государственная служба Украины по вопросам контроля за наркотиками). При участии специалистов Института создана нормативная база, которая регламентирует процедуру доклинического исследования, экспертизы и регистрации лекарственных средств в Украине, разработаны методические документы по доклиническому изучению лекарств. На базе Института создана первая в Украине Государственная лаборатория по контролю качества лекарственных средств, которая и сегодня осуществляет контроль качества как на предрегистрационном этапе, так и препаратов, уже находящихся на рынке.

Почему имеющиеся перспективные разработки широко не внедряются на рынке? Что этому мешает?

Для эффективного внедрения должно быть минимум две заинтересованные стороны: ученые и производители. Разработка любого инновационного лекарственного средства — процесс затратный как в финансовом, так и во временном аспекте, и кроме того, это достаточно рискованный процесс. Известно, что далеко не все препараты, которые прошли полный цикл доклинических исследований, затем успешно проходят клинические испытания. По данным статистики из 10 препаратов, успешно прошедших клинические испытания, лишь 1 получает одобрение компетентных органов к применению, а из каждых 10 одобренных — только 1 занимает прочное место на рынке. Отсев, к сожалению, очень большой. Поэтому в наших условиях, без каких-либо преференций со стороны государства для производителей будущих инновационных препаратов, компании не очень активно на это идут. Без принятия эффективных мер со стороны государства в плане разработки и реализации государственной политики в фармацевтической отрасли положительных сдвигов трудно ожидать. Необходима

разработка конкретных программ развития фармацевтической отрасли. Безусловно, здесь должны быть задействованы все доступные механизмы как на законодательном уровне, так и в финансовой сфере. И, безусловно, при создании новых препаратов необходимо думать о том, как в дальнейшем завоевывать рынки других стран, конкуренция на которых чрезвычайно жесткая. А выход на международный рынок невозможен без внедрения в Украине в полном объеме по крайней мере трех надлежащих практик: лабораторной, клинической, производственной (GLP, GCP, GMP).

— Кто является заказчиком разработок Института? За чей счет они проводятся?

— Заказчиком разработок Института выступает как государство (в рамках утвержденной научной тематики), так и производители лекарств, для которых Институт выполняет заказные исследования. При этом бюджетные средства покрывают только две статьи расходов (зарплата и начисления на заработную плату), остальное (реактивы, лабораторные животные, содержание животных и помещений, поддержание в соответствии с требованиями функционирования инфраструктуры института и т.п.), обеспечение функционирования подразделений Института в соответствии с требованиями GLP оплачивается из средств, заработанных Институтом.

— Насколько существующая нормативная база позволяет Институту привлекать для проведения разработок средства как отечественных, так и зарубежных производителей, и насколько Институт готов с точки зрения состояния научной, материально-технической, кадровой базы выполнять такие заказы?

— Ограничений в этом плане никаких нет. Институт имеет право выполнять исследования по договорам. Институт имеет достаточно большие возможности. Он — единственный в СНГ получил сертификат соответствия GLP, имеет базу и опыт проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств в системах *in vitro* с использованием культуры клеток Caco-2. Заинтересованность в сотрудничестве с Институтом есть не только у отечественных, но и у зарубежных компаний. На данный момент с несколькими из них ведутся переговоры о возможности получения заказов на проведение доклинических исследований лекарственных средств. Здесь, правда, есть целый ряд проблем, связанных с обеспечением исследований сертифицированными животными, кормами, подстилкой (все это, ввиду отсутствия в Украине, необходимо импортировать), что сказывается на стоимости работ и делает весь процесс такого сотрудничества очень рискованным.

В отношении отечественных производителей можно сказать, что заинтересованность в сотрудничестве с их стороны есть, но зачастую им нужен уже готовый продукт, вывод которого на рынок сопряжен с минимумом рисков и затрат. К со-



жалению, относительно инновационных препаратов Институт не имеет возможности оплатить, например, стоимость экспертизы и проведения клинических испытаний. Отечественные производители также не имеют достаточно средств, которые они могли бы вкладывать в рискованные проекты. Для большинства из них целью номер 1 является перевод производства на работу в условиях GMP. Это требует соответствующих финансовых вложений в переоснащение производства, обучение персонала и т.п. Тем не менее, ряд производителей начинают понимать, что без инвестиций в развитие фармакологической науки такое переоснащение будет иметь только временный результат. Поэтому переговоры с отечественными производителями ведутся и есть надежда, что они будут успешными.

— Если сейчас финансирование научных разработок идет частично за бюджетные средства, а частично за средства, заработанные Институтом, то и собственником готового продукта будут выступать как государство, так и Институт. Дальнейшая задача — этот продукт продать. Какие имеются успехи в этом направлении?

— На сегодня проверенным механизмом, позволяющим возвращать государственные средства, вложенные в разработки, назад в Институт, является заключение лицензионных договоров. Хотя отдача от них пока не очень большая. В любом случае производитель должен вложить еще много средств в производство, регистрацию, продвижение препарата на рынок и т.п. Отметим, что не все понимают, что такое создать новый препарат. Мы часто слышим от коллег, что ими разработаны сотни препаратов, а, как правило, речь идет только о выделении из разных источников веществ с определенной физиологической активностью. Выделить вещество и показать его эффективность — это только начало процесса. Для того чтобы это вещество стало продуктом и заняло достойное место на рынке, необходимо затратить еще много усилий и средств. Для достижения успеха во внедрении перспективных разработок, на наш взгляд, необходимо поменять идеологию их продвижения на рынок. Следует начинать сотрудничать с потенциальным производителем на максимально более ранних этапах разработки препарата. Тогда это дает возможность (при заинтересованности производителя), например, патентовать молекулу за рубежом. Ведь когда мы получаем патент Украины, это сразу ограничивает возможности дальнейшего патентования в других странах. И, естественно, интерес со стороны, в первую очередь зарубежных инвесторов, к таким разработкам снижается.

— Насколько реальной и экономически целесообразной на импортзамещение направленной на вид разработок при построении цепочки «от молекулы до готового продукта»?

— Этот вопрос надо начинать рассматривать в историческом аспекте. Начнем

с того, что получила Украина после развала СССР. В Советском Союзе была плановая экономика и соответствующая специализация тех или иных регионов в определенном направлении. В частности производство субстанций было сосредоточено в Сибири, а в Украине — производство готовых лекарственных форм. Например, на момент распада СССР производственные мощности компании «Дарница» в области производства инъекционных лекарственных средств практически покрывали потребность всего Советского Союза. И так сложилось, что на сегодняшний день Украина полностью зависима от поставок субстанций, вспомогательных веществ, упаковочных материалов, оборудования и комплектующих к нему. Поэтому пока не будет кардинально и разумно решен этот вопрос, говорить о полном импортозамещении не приходится. Можно просто составить перспективную номенклатуру препаратов, которые могут производиться нашей промышленностью и нужны здравоохранению.

Важным моментом является то, что отвечает за развитие фармацевтической отрасли. Сегодня это — МЗ Украины. На наш взгляд, это не совсем правильно. Министерство должно быть социальным заказчиком, диктовать правила игры в плане оборота лекарственных средств, допуска их на рынок, эффективного применения, но ни в коем случае не рассматривать вопросы развития фармацевтической промышленности. В этом плане правильно было бы, на наш взгляд, создание отдельной структуры (возможно при Минпромполитики) типа Укрмедбиопроста, который занимался бы вопросами развития фармацевтической промышленности. Подобный положительный опыт существует во многих странах мира. В новых условиях (на сегодняшний день государственных фармацевтических предприятий в Украине практически не осталось) должна быть сформирована новая государственная политика в фармацевтической отрасли. Понятно, что частные компании в большинстве своем строят свою политику в плане производства того, что им выгодно, а не того, что остро необходимо здравоохранению (например производство так называемых лекарств-сирот — препаратов для лечения редких заболеваний или ограниченного потребления). Заявления отечественных фармацевтических производителей свидетельствуют об их готовности к диалогу, их готовности к освоению необходимой для здравоохранения номенклатуры, но под определенные гарантии со стороны государства, например в виде госзаказа.

Теперь относительно субстанций. В Украине сохранились мощные научные школы в области химии, развита химическая промышленность. Однако встает вопрос, насколько субстанции, в случае их ресинтеза в Украине, будут конкурентоспособными с теми, которые поступают из Китая, Индии и других стран, где их производство уже налажено в мировых масштабах. Например, в рамках выполнения программы по созданию лекарственных

средств (1992–1993), которая предусматривала как внедрение субстанций, так и лекарственных форм, был ресинтезирован промедол, который в дальнейшем не выдержал конкуренции по цене с аналогичной субстанцией других производителей, хотя качество отечественного промедола было высоким. Без решения вопроса о развитии собственной сырьевой базы, ориентированной не только на внутренний, но и на внешние рынки, зависимость от импорта преодолеть вряд ли удастся.

— Если Институтом разработана определенная новая молекула, значит, при выведении готового продукта на рынок придется налаживать и производство субстанций?

— Безусловно это так. Субстанции для того же Антраля, Мебифона, Амизона и других оригинальных отечественных препаратов производятся в Украине.

— Как, по Вашему мнению, наиболее целесообразно использовать средства, предусмотренные Программой, чтобы получить максимально положительный эффект для развития фармацевтической науки, фармацевтической промышленности, системы здравоохранения и в целом экономики страны?

— Единственный путь — это путь развития. Необходимо поддержать усилия производителей на их пути по переходу на работу в условиях GMP, требуется существенно расширить базу биоаналитических исследований, что позволит выпустить на рынок конкурентоспособные препараты-генерики. Необходима поддержка научных центров, способных к выполнению исследований потенциальных лекарственных средств в соответствии с требованиями GLP. Следует создать сертифицированный питомник лабораторных животных и сопутствующей продукции (корма, подстилка и т.д.). Необходимо вкладывать средства в модернизацию материально-технической базы научных исследований. Как мы уже говорили, требуются вложения в биоаналитические исследования, роль которых возрастает во всем мире: именно на эти исследования приходится до 30% стоимости разработки новых лекарственных средств. Необходимы инвестиции в исследования и создание производств вакцин и продуктов биотехнологии. Безусловно, все вышеизложенное требует существенных капиталовложений, однако, на наш взгляд, решение этих вопросов будет способствовать не только решению проблемы обеспечения потребности здравоохранения Украины в качественных отечественных препаратах, но и повысит конкурентность отечественной продукции на мировом рынке (в первую очередь, это может коснуться инновационных разработок). Последнее в перспективе должно оказать положительное влияние на внешнеэкономический баланс за счет увеличения экспорта конкурентоспособных отечественных продуктов.

Александр Устинов,
фото Сергея Бека