

УДК 615.076

## ОБОСНОВАНИЕ ПЕРСПЕКТИВ ИЗУЧЕНИЯ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ КАК ИСТОЧНИКА СОЗДАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

С.Ю. Фабричный<sup>1</sup>, А.А. Семин<sup>2\*</sup>, И.А. Наркевич<sup>3</sup>

**Резюме.** В настоящее время ключевой проблемой в сфере лекарственного обеспечения населения Российской Федерации является недостаток доступных и качественных лекарственных средств отечественного производства для лечения заболеваний, связанных с нарушениями жирового и углеводного обменов. В то же время наблюдается рост интереса в высокоразвитых странах к лекарственным препаратам на основе природных соединений. Авторы поставили задачу оценить перспективы рынка лекарственных средств на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов и шансы России на этом рынке, в том числе на основе анализа распределения патентных документов в получении биологически активных веществ тремя способами: биосинтез, химический синтез и выделение из природных соединений.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, природные соединения, жировой и углеводный обмен, химический синтез, биосинтез.

### SUBSTANTIATION OF THE PROSPECTS FOR STUDYING NATURAL COMPOUNDS AS A SOURCE OF DRUG DEVELOPMENT FOR THE CORRECTION OF FAT AND CARBOHYDRATE METABOLISM

S.Yu. Fabrichniy<sup>1</sup>, A.A. Semin<sup>2\*</sup>, I.A. Narkevich<sup>3</sup>

**Abstract.** Currently, the key problem in the field of drug provision for the population of the Russian Federation is the lack of affordable and high-quality domestic drugs for the treatment of diseases associated with violations of fat and carbohydrate metabolism. At the same time, highly developed countries have increased interest to drugs based on natural compounds. Authors set the task to assess the prospects of the drugs' market that based on natural compounds to correct violations of fat and carbohydrate metabolism and the chances of Russia in this market, including on the basis of the analysis of the distribution of patent documents in obtaining biologically active substances in three ways: biosynthesis, chemical synthesis, isolation from natural compounds.

**Keywords:** drugs, natural compounds, fat and carbohydrate metabolism, chemical synthesis, biosynthesis.

1 – Совет Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, 103426, Россия, г. Москва, ул. Большая Дмитровка, д. 26; коллегия Федеральной службы по интеллектуальной собственности

2 – Министерство образования и науки Российской Федерации, 125993, Россия, г. Москва, ул. Тверская, д. 11

3 – ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 197376, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 14, лит. А

1 – Council of Federation of the Russian Federal Assembly, 26, Bolshaya Dmitrovka str., Moscow, 103426, Russia; Collegium of the Federal Service for Intellectual Property

2 – Ministry of Education and Science of the Russian Federation, 11, Tverskaya str., Moscow, 125993, Russia

3 – St. Petersburg Chemical-Pharmaceutical Academy of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 14A, Prof. Popova str., St. Petersburg, 197376, Russia

\* адресат для переписки:

E-mail: [semin-aa@mon.gov.ru](mailto:semin-aa@mon.gov.ru)

## СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА В СФЕРЕ РАЗРАБОТКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ ЖИРОВОГО И УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНОВ

В настоящее время наблюдается неуклонное увеличение частоты заболеваний, в основе которых лежат ассоциированные нарушения углеводного и жирового обменов (метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа, ожирение,

дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени).

Так, по данным Всемирной организации здравоохранения, численность больных сахарным диабетом (далее – СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и в настоящее время составляет 422 млн человек. Более 80% смертей от диабета происходят в странах с низким и средним уровнем дохода. К 2030 году диабет станет седьмой причиной смерти во всем мире [1].

В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распрост-

раненности СД. По данным федерального регистра СД, в РФ на окончание 2016 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек (3,0% населения), из них 92% (4 млн) – СД 2 типа, 6% (255 тыс.) – СД 1 типа и 2% (75 тыс.) – другие типы СД, при среднем росте заболеваемости на 5,6% в год. Однако эти данные недооценивают реальное количество пациентов, поскольку учитывают только выявленные и зарегистрированные случаи заболевания [2]. Так, результаты масштабного российского эпидемиологического исследования (NATION) подтверждают, что диагностируется лишь 50% случаев СД 2 типа. Таким образом, предполагаемая численность пациентов с СД в РФ может составить не менее 8–9 млн человек (около 6% населения), что представляет чрезвычайную угрозу для долгосрочной перспективы [3].

Распространенность метаболического синдрома (МС) составляет 20–40% населения развитых стран [4]. В нашей стране 40% населения имеют 2 компонента МС, 10,7% – 3 и более его составляющих [5]. Он чаще встречается у лиц среднего и старшего возраста (30–40%). Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с метаболическим синдромом существенно выше, чем без него. Наличие МС в 3–6 раз повышает риск развития как СД 2 типа, так и артериальной гипертензии (АГ). МС ассоциируется с субклиническим поражением жизненно важных органов. Это проявляется в снижении фильтрационной функции почек, микроальбуминурии, повышении жесткости артерий, гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, увеличении размеров полости левого желудочка, утолщении стенки сонной артерии, причем многие из этих нарушений проявляются независимо от наличия АГ. В то же время эти изменения являются обратимыми, то есть при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или по крайней мере уменьшения выраженности основных проявлений МС. В настоящее время МС рассматривается в качестве предиктора развития атеросклероза, неалкогольной жировой болезни печени и СД 2 типа [6].

Формирование инсулинорезистентности, равно как и ожирения, сопровождается пропорциональным ростом специфических поражений печени в виде неалкогольной жировой болезни печени. По данным последних исследований, распространенность этой болезни в виде стеатоза может составлять в популяции свыше 25% (в некоторых регионах и более 50%), а неалкогольного стеатогепатита – до 5% [7]. По данным российского исследования DIREG 2, у 37,3% пациентов, обратившихся за помощью к терапевту, обнаружена неалкогольная жировая болезнь печени (в то время как в 2007 г. она составила 27,0%; прирост более 10%), в результате чего она заняла первое место среди заболеваний печени – 71,6% [8]. У таких больных повышен риск возникновения патологии со стороны сердца и сосудов, что подтверждается многочисленными

исследованиями в этой области. Исходом развития стеатоза печени почти в половине случаев является цирроз органа, а примерно в 5% возникает гепатоцеллюлярная карцинома [9].

Круг лекарственных препаратов, способных оказывать определенное влияние на эти патологические процессы, известен, однако в большинстве случаев их эффективная фармакотерапия до настоящего времени не разработана. В силу этого создание новых высокоэффективных и безопасных препаратов, способных оказывать профилактическое и лечебное воздействие, для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов является актуальным. Анализ результатов по поиску средств лечения вышеперечисленных нозологических состояний среди анорексигенов, средств лечения ожирения, коррекции дислипидемии, антидиабетических и антистеатозных средств свидетельствуют о росте патентной активности в исследуемой области, при этом наибольшее количество патентных документов приходится на МПК А61Р 3/10 «Лекарственные средства для лечения нарушения обмена веществ: для лечения гипергликемии, например антидиабетические средства» (рисунки 1–2). В ТОП-3 стран входят США, Китай и Индия, а компанией-лидером является Novartis AG (Швейцария).

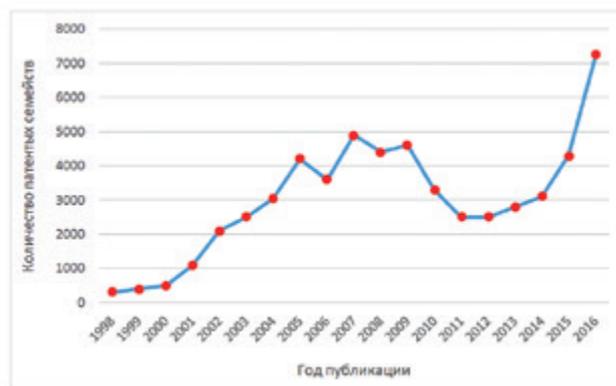


Рисунок 1. Распределение патентных документов в области коррекции нарушений жирового и углеводного обменов по годам публикации (по данным Derwent Innovation)

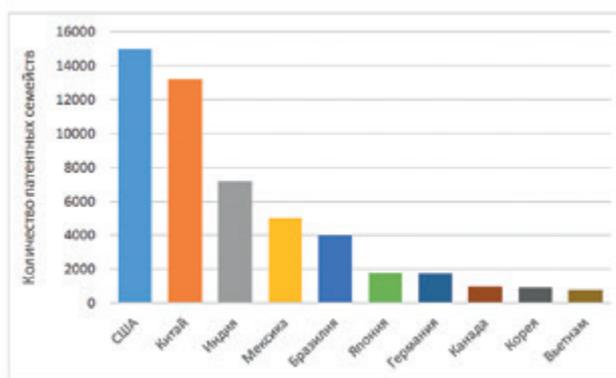
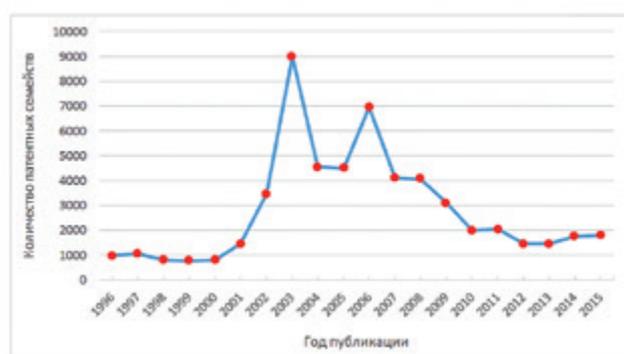


Рисунок 2. Распределение патентных документов в области коррекции нарушений жирового и углеводного обменов по странам публикации (по данным Derwent Innovation)

## АНАЛИЗ ПЕРСПЕКТИВ СПОСОБОВ ПОЛУЧЕНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

Анализ патентной активности в мире проводился по трем способам получения биологически активных веществ (БАВ): химический синтез, биотехнологический синтез и получение на основе растительного сырья.

В результате обнаружено, что в настоящее время наблюдается спад патентной активности по получению БАВ с помощью химического синтеза, начавшийся после 2003 года (рисунок 3). Это свидетельствует о насыщении рынка данными технологиями.



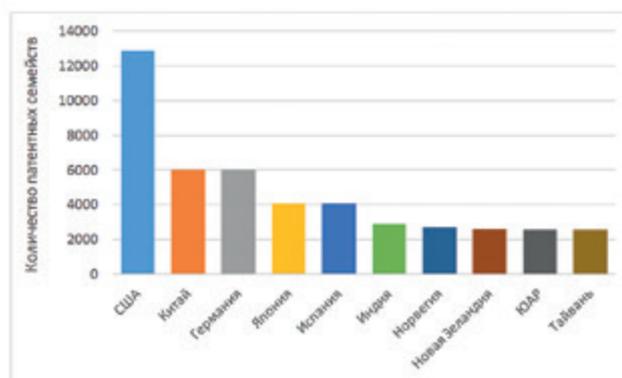
**Рисунок 3.** Распределение патентных документов в области химического синтеза БАВ по годам публикации (по данным Derwent Innovation)

В ТОП-3 стран входят США, Китай и Германия, а компанией-лидером является Genetic Engineering Technology, Inc. (США) (рисунок 4). Объем российского рынка в 2015 г. составил в стоимостном выражении более 245 млрд руб. (по данным IMS Health).

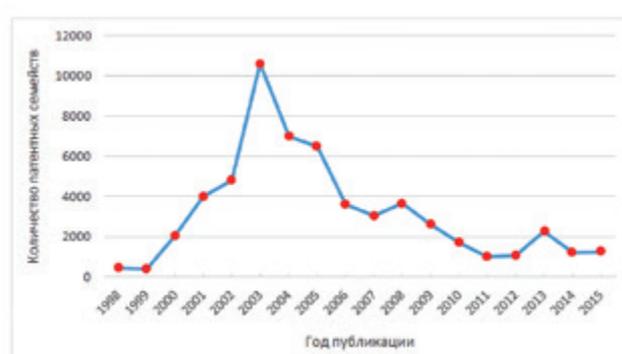
Несмотря на устойчивый интерес к биотехнологиям в фармацевтике, в настоящее время общий тренд развития указывает на то, что возможности для роста будут исчерпаны через несколько лет. В частности, спад патентной активности по этому направлению наблюдается с 2003 года (рисунки 5, 6). Объем российского рынка в 2015 г. составил в стоимостном выражении более 64,2 млрд руб. (по данным IMS Health).

В ТОП-3 стран входят Австралия, Мексика и США, а компанией лидером также является Genetic Engineering Technology, Inc. (США) (рисунок 6).

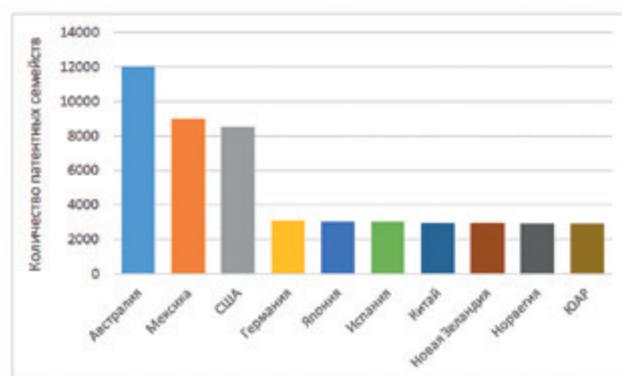
Анализ получения БАВ из растительного сырья был проведен по двум группам ключевых слов: 1) лекарственные средства на основе природных соединений (Herbal extract, Herbal medicines и др.); 2) лекарственные средства на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов [Herbal...metabolic syndrome,



**Рисунок 4.** Распределение по странам публикации патентных документов в области химического синтеза БАВ (по данным Derwent Innovation)



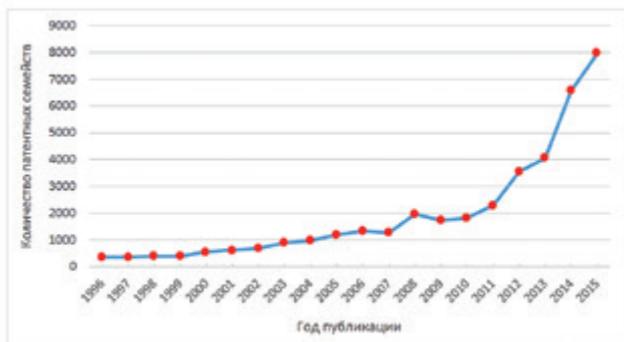
**Рисунок 5.** Распределение патентных документов в области биотехнологического синтеза БАВ по годам публикации (по данным Derwent Innovation)



**Рисунок 6.** Распределение патентных документов в области биотехнологического синтеза БАВ по странам публикации (по данным Derwent Innovation)

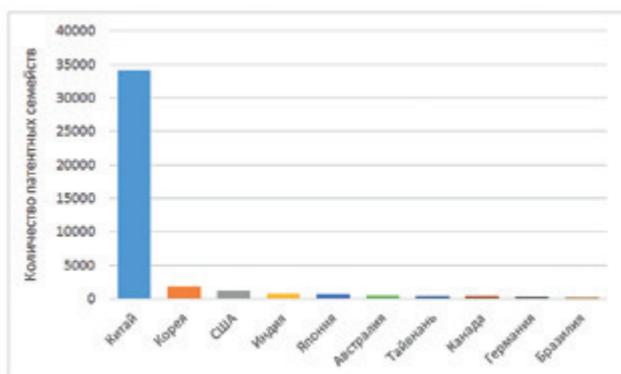
Herbal...diabetes, Herbal...liver, Herbal...atherosclerosis, Herbal nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD), Herbal nonalcoholic steatohepatitis (NASH) и др.].

Данная группа патентных документов демонстрировала рост на протяжении всего анализируемого периода, однако наиболее существенное увеличение стало наблюдаться с 2012 г. (рисунок 7). Доминирую-

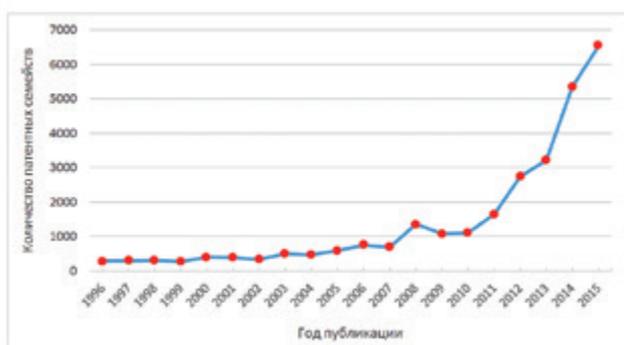


**Рисунок 7.** Распределение патентных документов на лекарственные средства на основе природных соединений по годам публикации (по данным Orbit)

щее положение занимает Китай, где количество полученных патентных документов многократно превышает этот показатель в остальных странах и наблюдается быстрый рост их количества внутри самой страны, особенно в последние годы (рисунки 8, 9).



**Рисунок 8.** Распределение патентных документов на лекарственные средства на основе природных соединений по странам публикации (по данным Orbit)

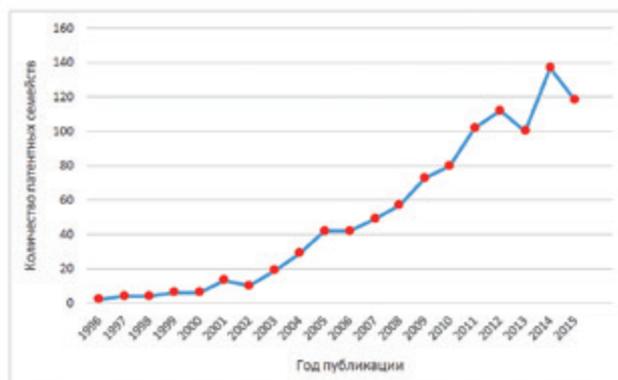


**Рисунок 9.** Распределение патентных документов на лекарственные средства на основе природных соединений по годам публикации в Китае (по данным Orbit)

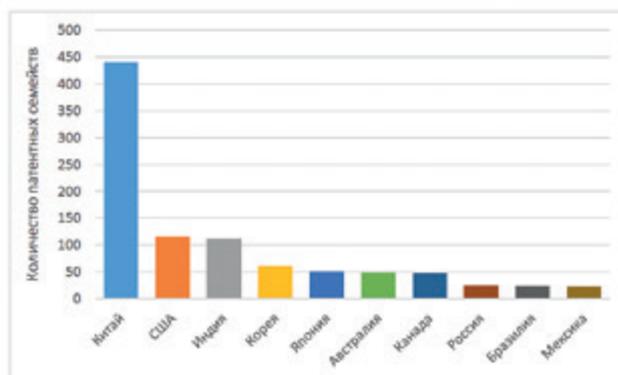
Важно отметить, что значительное количество этих патентных документов приходится на группу «Лекарственные средства на основе природных соедине-

ний для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов» (рисунки 10, 11).

ТОП-5 компаний – правообладателей патентных документов по всем ключевым словам в совокупности приведен на рисунке 12, при этом все организации – из Китая.



**Рисунок 10.** Распределение патентных документов на лекарственные средства на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов по годам публикации (по данным Orbit)



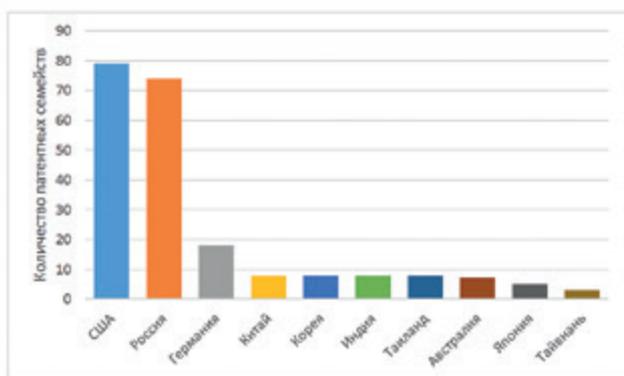
**Рисунок 11.** Распределение патентных документов на лекарственные средства на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов по странам публикации (по данным Orbit)

Для дальнейшего изучения перспектив рынка лекарственных средств на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов был проведен анализ сложившейся ситуации в России. Так, на рисунке 12 представлено распределение стран – заявителей патентных документов с приоритетом в России, а на рисунке 14 – ТОП-5 компаний-правообладателей.

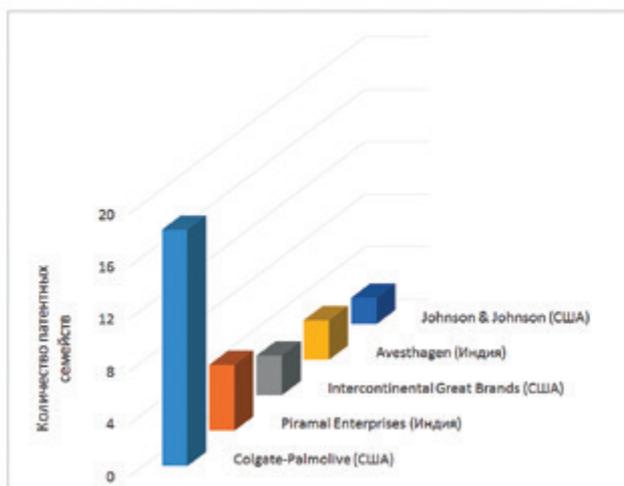
Анализ представленных на рисунках 5–12 данных свидетельствует о росте количества патентных документов после 2008 г., при этом наблюдается повышенный интерес китайских компаний к фитофармацевтике в целом и к ЛС природного происхождения для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов в



**Рисунок 12.** ТОП-5 компаний по патентным документам в области лекарственных сред на основе природных соединений



**Рисунок 13.** Распределение патентных документов в области лекарственных сред на основе природных соединений по приоритету в России



**Рисунок 14.** ТОП-5 компаний по патентным документам в области лекарственных сред на основе природных соединений в России

частности. Однако китайские компании не спешат выходить на российский рынок в отличие от США и Индии. Объем российского рынка в 2015 г. составил в стоимостном выражении более 9,3 млрд руб. (по данным IMS Health).

## ОЦЕНКА ШАНСОВ РОССИИ ЗАНЯТЬ МЕСТО НА РЫНКЕ

Представленные данные позволяют спрогнозировать, что рынок ЛС на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена находится в стадии «взрывного роста», и России важно оказаться здесь в числе лидеров и занять сегмент рынка.

Для этого сейчас есть все возможности: современная научная и производственная инфраструктура; широкий ассортимент лекарственных растений, произрастающих на территории Российской Федерации; компетенции и кадры для решения этого вопроса и др.

Кроме того, развитие современной лабораторной базы позволяет многократно увеличить шансы добыть искомое вещество по сравнению с периодом 10–20-летней давности.

Созданию новых активных фармацевтических субстанций будет способствовать применение современных методов хе- и биоинформатики, а также технологий тонкого химического синтеза с привлечением к данной работе созданных в рамках ФЦП «ФАРМА-2020» центров компетенций [10].

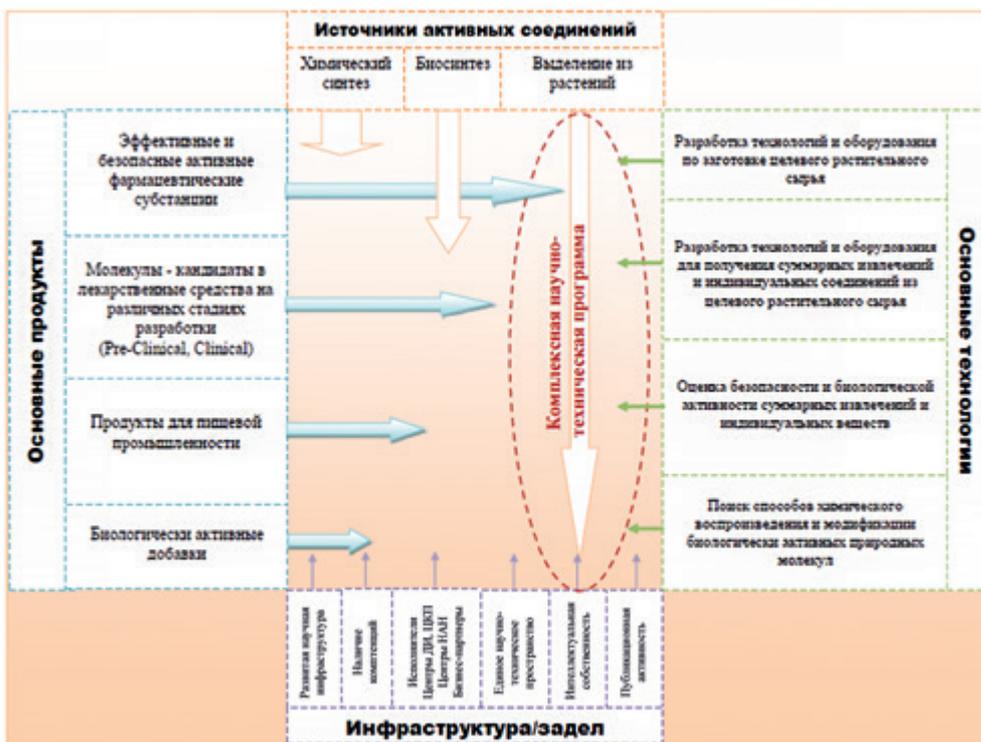
Сочетание сорбционно-хроматографических и мембранных методов выделения с методами тонкого органического синтеза позволит создать экономически выгодные промышленные технологии получения активных фармацевтических субстанций (рисунок 15).

Вхождение России в десятку стран по полученным патентам в исследуемой области подтверждает данные заявления (рисунки 11, 13).

Вопросы развития рынка технологий получения индивидуальных соединений растительного происхождения, сформулированные в виде проекта научно-технической программы Союзного государства были обсуждены на секции «Научно-техническое сотрудничество Российской Федерации и Республики Беларусь в сфере инновационной деятельности и высоких технологий», проведенной в рамках Четвертого форума регионов Беларуси и России.

Ввиду высокой социально-экономической значимости для Союзного государства участники обсуждения обратились к заинтересованным органам государственной власти Российской Федерации и Республики Беларусь совместно с Постоянным Комитетом Союзного государства с предложением содействовать скорейшему согласованию концепции научно-технической программы Союзного государства «Разработка высокоэффективных безопасных фармацевтических субстанций на основе индивидуальных природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обмена», шифр «Метаболизм».

В качестве потенциальных потребителей результатов программы рассматриваются предприятия фармацевтической отрасли, а также предприятия пищевой и парфюмерно-косметической промышленности, профессиональные медицинские ассоциации,



**Рисунок 15.** Матрица рынка лекарственных средств на основе природных соединений для коррекции нарушений жирового и углеводного обменов

активно участвующие в развитии рынка превентивной медицины.

Необходимость в подготовке ресурсной базы по выращиванию лекарственного растительного сырья приведет к созданию на новом технологическом уровне новой отрасли растениеводства. По оценкам Агентства стратегических инициатив, выращивание экологически чистых лекарственных растений и производство растительных лекарственных субстанций и естественных биорегуляторов на их основе (традиционных растительных лекарственных средств с исторически доказанной эффективностью и безопасностью) обладает огромным экспортным потенциалом, соизмеримым с экспортом вооружений и даже углеводородов (не менее 50–100 млрд долларов к 2035 году). В рамках реализации дорожной карты «Хелснет» Национальной технологической инициативы предполагается создать 25 агропарков и 300 тысяч фермерских хозяйств с численностью не менее одного миллиона рабочих мест в агрокомплексе России [11].

В случае государственной поддержки указанного направления фармацевтические компании стран-участников Союзного государства займут более активную позицию по формированию государственно-частных партнерств на этом перспективном рынке.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальный доклад по диабету / Всемирная организация здравоохранения. 2016. 8 с.
2. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: Клинико-статисти-

ческий анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20. № 1. С. 13–41.

3. И.И. Дедов, М.В. Шестакова, Г.Р. Галстян. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
4. S. O'Neill, L. O'Driscoll. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies // Obes Rev. 2015. V. 16. № 1. P. 1–12.
5. Ю.П. Никитин, Г.Р. Казека, Г.И. Симонова. Распространенность компонентов метаболического синдрома X в неорганизованной городской популяции (эпидемиологическое исследование) // Кардиология. 2001. № 9. С. 37–40.
6. Ч. Сяоян, О.Ю. Киргизова. Метаболический синдром: некоторые итоги и перспективы решения проблемы // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2016. Т. 1. № 5. С. 187–194.
7. EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // J Hepatol. 2016. V. 64. № 6. P. 1388–1402.
8. В.Т. Ивашкин, О.М. Драпкина, И.В. Маев и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // РЖГГК. 2015. № 6. С. 31–41.
9. В.Т. Ивашкин, М.В. Маевская, Ч.С. Павлов и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // РЖГГК. 2016. № 2. С. 24–42.
10. А.А. Семин, И.А. Наркевич. Анализ деятельности центров по разработке лекарственных средств, создаваемых на базе образовательных организаций // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 2(19). С. 74–78.
11. План мероприятий (дорожная карта) «Хелснет» Национальной технологической инициативы. URL: [http://www.nti2035.ru/markets/docs/DK\\_healthnet.pdf](http://www.nti2035.ru/markets/docs/DK_healthnet.pdf) (дата обращения 10.09.2017).