

УДК 615.281:578.828

Е.В. ЛИТВИНОВА, к.биол.н.

/Национальный фармацевтический университет, Харьков/

## Анализ патентования антиретровирусных препаратов и норм патентного законодательства, способствующих их доступности

### Резюме

Целью работы стал анализ патентной охраны антиретровирусных препаратов (АРП) в Украине и за рубежом, а также правовых норм зарубежных регулирующих органов, направленных на их доступность больным ВИЧ-инфекцией. Выявлено, что внедрение международных норм в сфере охраны прав интеллектуальной собственности в Украине способствовало регистрации зарубежных инновационных АРП, которые занимают существенную долю фармацевтического рынка Украины и находятся под патентной защитой, или имеют период эксклюзивных прав. Перспективным и экономически целесообразным является внедрение в медицинскую практику отечественных эффективных АРП-генериков, входящих в рекомендации клинических протоколов лечения и медицинского наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом, и имеющих очевидные экономические преимущества. Обосновано, что для повышения доступности АРП для больных ВИЧ-инфекцией необходимо использование гибких механизмов соглашения TRIPS в Украине, а именно включающих выдачу принудительных лицензий, реализацию параллельного импорта, ужесточение критериев их патентоспособности.

**Ключевые слова:** антиретровирусный препарат, патент, TRIPS, принудительная лицензия

В настоящее время ВИЧ-инфекция, поражающая миллионы людей во всем мире, является одной из наиболее актуальных социальных и экономических проблем общества. Распространенность ВИЧ/СПИДа в Украине также остается достаточно высокой: в период 1987–2013 гг. в Украине официально зарегистрировано 245,2 тыс. случаев заражения, в том числе 65,7 тыс. случаев заболевания СПИДом и почти 32 тыс. смертей, обусловленных этой патологией. Показатель распространенности ВИЧ-инфекции в возрастной группе 15–49 лет составляет 0,62%, продолжая оставаться одним из самых высоких среди стран Европы и Центральной Азии. В 2014 г в Украине зарегистрировано 19,4 тыс. случаев ВИЧ-инфекции [1].

Антиретровирусная терапия является неотъемлемым компонентом программы предоставления комплексной медицинской помощи ВИЧ-инфицированным наряду с профилактикой и лечением оппортунистических инфекций, паллиативной помощью. Применение антиретровирусной терапии ВИЧ-инфекции привело к заметному сокращению заболеваемости и смертности, обусловленной СПИДом. ВИЧ-инфекция перешла из абсолютного фатального заболевания в терапевтически контролируемое.

Учитывая масштаб эпидемии ВИЧ-инфекции в Украине, вопрос о специфическом лечении становится не просто актуальным, а неотложной жизненно необходимой потребностью. Растет количество детей, для которых антиретровирусная терапия является залогом будущего.

Однако следует отметить, что стоимость комбинированной антиретровирусной терапии остается достаточно высокой. Антиретровирусные препараты (АРП) последних поколений остаются под патентной охраной, а поэтому являются более дорогими

лекарственными средствами. По данным зарубежных авторов систематический переход от запатентованных к АРП-генерикам позволил бы сэкономить около 1,1 млрд фунтов стерлингов в Великобритании в течение ближайших пяти лет. Это позволило бы использовать сэкономленные средства на необходимые программы по профилактике ВИЧ. Отмечается, что аналогичная экономия возможна для других Европейских стран, учитывая параллельные даты истечения срока действия патента [2].

Целью работы стал анализ патентной охраны АРП в Украине и за рубежом, а также правовых норм зарубежных регулирующих органов, направленных на доступность этих препаратов больным ВИЧ-инфекцией.

### Материалы и методы исследования

Исследования проводились с использованием баз данных в сети Интернет: Украинского патентного ведомства, Европейской патентной организации, патентного ведомства США, Администрации по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами ГП «Государственный экспертный центр» МЗ Украины. Проанализированы основные источники международного патентного права и законодательства Украины. Использованы ретроспективный, логический и системно-аналитический методы исследований.

### Результаты и их обсуждение

В настоящее время реализация политики и инициатив, связанных с противодействием в Украине распространению ВИЧ/СПИДа, осуществляется за счет средств государственного бюджета

© Е.В. Литвинова, 2015

и международных организаций. Согласно данным литературных источников, в Украине на реализацию Общегосударственной программы противодействия ВИЧ/СПИДу в 2014–2018 гг. планируется выделить 38 млрд. грн. По информации Глобального фонда борьбы с ВИЧ/СПИДом, для поддержания исследований в этой сфере Украина получила 5 грантов. Однако распространенность данной патологии в Украине остается достаточно высокой, несмотря на огромные усилия, предпринимаемые государственными ведомствами и международными организациями [1].

Проведен анализ и систематизация патентования основных групп отечественных и зарубежных АРП, зарегистрированных в Украине. Следует отметить, что большинство указанных АРП входят в рекомендации клинических протоколов лечения и медицинского наблюдения за детьми, больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом, а также взрослыми и подростками. Слученные данные приведены в таблице.

Вывявлено, что внедрение международных норм в сфере охраны прав интеллектуальной собственности в Украине способствовало регистрации зарубежных инновационных АРП, которые занимают существенную долю фармацевтического рынка Украины и находятся под патентной защитой, или имеют период эксклюзивных прав. Следует отметить, что стоимость импортных АРП превышает стоимость отечественных аналогов в несколько раз. Так, задекларированная оптовая цена препарата «Ламивудин», раствор для перорального применения (10 мг/мл, 240 мл в упаковке) производства АО «Технолог» составляет 73,21 грн (по данным сайта на 23.03.2015 г.), в то время как задекларированная оптовая цена аналогичного зарубежного препарата «Ламивудина» – Зеффикс, раствор для перорального применения (5 мг/мл, 240 мл в упаковке) производства ГлаксоСмитКляйн Инк., Канада, – 427,22 грн. Различия стоимости препаратов не отражаются на их эффективности. Об этом свидетельствуют данные сравнительного исследования анти-ВИЧ активности генерического комбинированного препарата «Комбивир», состав которого входят зидовудин и ламивудин, производства ЗАО ФФ «Дарница», Украина, и оригинального препарата такого же состава «Комбивир», производства «Glaxo Wellcome», Великобритания. Исследуемые препараты статистически достоверно подавляют репродукцию ВИЧ в нетоксичных концентрациях по сравнению с контролем [3]. Указанное подтверждает эффективность отечественного АРП.

Как свидетельствуют представленные данные, количество отечественных генерических АРП на фармацевтическом рынке Украины явно недостаточно и, в основном, охватывает только 2 группы: нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы транскриптазы; ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы. Для эффективного лечения требуются комбинации препаратов разных групп.

С целью снижения ограниченной доступности АРП для пациентов и учитывая социальную значимость, высокую распространенность ВИЧ-инфекции, целесообразен выпуск отечественных генерических

**Таблица.** Данные о зарегистрированных в Украине отечественных и зарубежных АРП для лечения ВИЧ

| Субстанция                                                           | Оригинальный препарат, производитель                                                                 | Страны зарубежных производителей | Отечественные производители                 | Патентная охрана, истечение срока действия патента                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Нуклеозидные и нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы</b> |                                                                                                      |                                  |                                             |                                                                                                                                          |
| Зидовудин                                                            | Ретровир, р-р для ин. прим.; Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Великобритания                             | Индия                            | ФФ «Дарница», АО «Технолог», АО «Юрия-Фарм» | Срок охраны истек                                                                                                                        |
| Зидовудин + ламивудин                                                | Комбивир, табл., Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Великобритания                                         | Индия                            | ФФ «Дарница»                                | - US5905082<br>18.05.2016                                                                                                                |
| Абакавир + зидовудин + ламивудин                                     | Тризивир, табл. Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Великобритания                                          | -                                | -                                           | - US5905082<br>18.05.2016;<br>- US6294540<br>14.05.2018;<br>- US6417191<br>28.03.2016;<br>- UA56231<br>14.05.2023                        |
| Ламивудин                                                            | Эпивир, табл., ГлаксоСмитКляйн, Канада                                                               | Индия, Канада                    | ФФ «Дарница», АО «Технолог»                 | - UA60328<br>20.03.2023                                                                                                                  |
| Абакавир + ламивудин                                                 | Кивекса, табл., ГлаксоСмитКляйн, Великобритания                                                      | -                                | -                                           | - US5905082<br>18.05.2016;<br>- US6294540<br>14.05.2018;<br>- US6417191<br>28.03.2016;<br>- UA56231<br>14.05.2023                        |
| Абакавир                                                             | Зиаген, табл., р-р. для перор. прим., Глаксо Оперейшнс ЮК Лимитед, Великобритания                    | Индия                            | -                                           | - US5905082<br>18.05.2016;<br>- US6294540<br>14.05.2018;<br>- US6417191<br>28.03.2016;<br>- UA56231<br>14.05.2023                        |
| Ставудин                                                             | Зерит, капс., Бристол-Майерс Сквибб, Франция (не зарегистрирован)                                    | Индия                            | -                                           | Срок охраны истек                                                                                                                        |
| Тенофовир                                                            | Виреад, табл., Гилеад Сайенсиз Инк., США                                                             | Индия                            | -                                           | - WO2002008241<br>20.07.2021;<br>- UA75889<br>15.06.2031                                                                                 |
| Тенофовир + эмтрицитабин                                             | Трувада, табл., Гилеад Сайенсиз Инк., США                                                            | Индия                            | -                                           | - US5814639<br>29.03.2016<br>- US5914331<br>2.02.2017<br>- US6642245<br>4.05.2021<br>- US6703396<br>9.09.2021<br>- UA81797<br>30.01.2033 |
| <b>Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ</b>          |                                                                                                      |                                  |                                             |                                                                                                                                          |
| Невирапин                                                            | Вирамун, табл., суспенз., Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия, США (не зарегистрирован) | Индия                            | ФФ «Дарница»                                | - WO2008154234<br>04.06.2028;<br>- UA44370<br>11.08.2023<br>- UA97971<br>04.06.2023                                                      |



Таблица (продолжение). Данные о зарегистрированных в Украине отечественных и зарубежных АРП для лечения ВИЧ

| Субстанция                                            | Оригинальный препарат, производитель                                               | Страны зарубежных производителей | Отечественные производители                                              | Патентная охрана, истечение срока действия патента                                                          |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ламивудин + зидовудин + не-вирепин                    | Зидолам-Н, табл., Hetero drugs limited, Индия (не зарегистрирован)                 | Дуовир-Н, Индия                  | -                                                                        | - WO2008154234<br>04.06.2028<br>- UA44370<br>11.08.2023<br>- UA97971<br>04.06.2023                          |
| Эфавиренз                                             | Стокрин, табл., капсул., Merck Sharp & Dohme B.V., Нидерланды (не зарегистрирован) | Индия                            | ФК «Здоровье»                                                            | - UA42699<br>06.05.2018                                                                                     |
| Эфавиренз + эмтрицитабин + тенофовир                  | Атрипла, табл., Мерк Шарп и Доум Идея Инк., Швейцария                              | -                                | -                                                                        | - WO2006135933<br>13.06.2026                                                                                |
| <b>Ингибиторы протеазы ВИЧ, интегразы, рецепторов</b> |                                                                                    |                                  |                                                                          |                                                                                                             |
| Ритонавир                                             | Норвир, табл., Еббви Дойчленд ГмбХ и Ко. КГ, Германия                              | Индия                            | -                                                                        | - US7432294<br>22.11.2020<br>- WO2000004016,<br>2019                                                        |
| Лопинавир + ритонавир                                 | Калетра, р-р перор. Эббви Биофармасьюттикалз ГмбХ, Швейцария                       | Индия                            | Эббви Дойчленд ГмбХ и Ко., Германия + ПрАТ «Индар», (вторичная упаковка) | - US7432294<br>22.11.2020<br>- US6703403<br>26.12.2016<br>- UA85564<br>10.02.2024                           |
| Фосампренавир                                         | Телзир, сусп. для перор. прим., ГлаксосмитКляйн Инк., Канада                       | -                                | -                                                                        | - US6436989<br>24.06.2018<br>- UA72733<br>15.04.2023                                                        |
| Дарунавир                                             | Презиста, табл., Янссен-Силаг С.п.А., Италия                                       | -                                | -                                                                        | - US5843946<br>1.06.2016<br>- US8518987<br>16.02.2024<br>- UA100835<br>11.02.2025                           |
| Ралтегравир                                           | Исентресс, табл., Мерк Шарп и Доум Идея Инк, Швейцария                             | -                                | -                                                                        | - US7169780<br>3.10.2023<br>- UA77454<br>15.12.2024<br>- UA87884<br>25.08.2029                              |
| Маравирок                                             | Целсентри, табл., Пфайзер Менюфекчуриг Дойчленд ГмбХ, Германия                     | -                                | -                                                                        | - US6586430<br>1.12.2019<br>- US7576097<br>25.05.2021<br>- UA72750<br>15.04.2025<br>- UA73170<br>15.06.2025 |

Примечание: US – патент США, UA – патент Украины, WO – международная заявка.

АРП. При этом необходима реализация «гибких» механизмов международного соглашения по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (TRIPS) в Украине. TRIPS позволяет странам применять «гибкий» подход к защите прав на интеллектуальную собственность, включающий выдачу принудительных лицензий [4]. Согласно данному подходу, в определенных случаях правительство страны имеет право разрешать производство и/или импорт генерического препарата без согласия владельца патента в интересах общественного здоровья с соот-

ветствующей выплатой вознаграждения. Постановлением Кабинета министров Украины № 877 (от 04.12.2013 г.) утвержден порядок предоставления разрешения на использование запатентованного изобретения с целью обеспечения охраны здоровья населения, в том числе противодействия распространению ВИЧ-инфекции / СПИДу и другим социально опасным заболеваниям.

Проведенный анализ свидетельствует об отсутствии информации о практике принудительного лицензирования в Украине. В публикациях отмечается сложность процедуры их выдачи, в том числе, слишком большое количество государственных органов, вовлеченных в процесс принятия решения. В связи с этим целесообразно упрощение процедуры получения принудительных лицензий.

Актуальной проблемой антиретровирусной терапии является тактика зарубежных фармацевтических компаний использования вторичных патентов для расширения срока патентной охраны АРП и предотвращения конкуренции со стороны генериков. Так, по данным литературы, были рассмотрены 108 патентов на препараты «Норвир» (ритонавир), «Калетра» (лопинавир/ритонавир). Авторы отмечают, что некоторые из них не соответствовали критерию патентоспособности изобретения – изобретательский уровень [5]. Поэтому соглашение TRIPS рекомендует ужесточить практику выдачи патентов на лекарственные средства, исключающую возможность патентования изобретений, не соответствующих критериям новизны, изобретательского уровня (например, незначительные изменения состава, дозы).

В своей национальной политике в отношении лечения и профилактики ВИЧ-инфекции Украине также необходимо учитывать элемент, регулируемый соглашением TRIPS – параллельный импорт, дающий значительные преимущества с точки зрения общественного здравоохранения и здоровья отдельных людей. Параллельный импорт позволяет импортировать лекарственные средства, произведенные с использованием запатентованных изобретений, из государств, где они могут продаваться по более низкой цене, чем на внутреннем рынке. Известно, что производители и дистрибьюторы фармацевтической продукции устанавливают разные цены на препараты на различных рынках. При параллельном импорте патентованные лекарственные средства можно покупать в одной стране по цене ниже цены, установленной для другой страны. Параллельный импорт осуществляется без согласия правообладателей интеллектуальной собственности. Его законность зависит

от принципа исчерпания прав, принятого в данной юрисдикции. Согласно этой доктрине, первая продажа запатентованного изделия исчерпывает контроль владельца патента над этим конкретным изделием.

Проведенный анализ патентной охраны АРП и норм патентного законодательства, способствующих их доступности в Украине и за рубежом, свидетельствует о неиспользованных ресурсах и возможностях отечественных фармацевтических компаний в обеспечении больных АРП.



## Выводы

1. Анализ номенклатуры АРП, зарегистрированных в Украине, выявил, что большую часть составляют зарубежные лекарственные средства, находящиеся под патентной охраной.
2. Учитывая распространенность ВИЧ-инфекции в Украине, перспективным и экономически целесообразным является внедрение в медицинскую практику отечественных эффективных АРП-генериков, входящих в рекомендации клинических протоколов лечения и медицинского наблюдения за больными ВИЧ-инфекцией и СПИДом, которые также обладают очевидными экономическими преимуществами.
3. В сфере интеллектуальной собственности с целью повышения доступности АРП для больных ВИЧ-инфекцией необходимо использование «гибких» механизмов соглашения TRIPS в Украине, а именно включающих выдачу принудительных лицензий, реализацию параллельного импорта и ужесточение критериев их патентоспособности.

## Список использованной литературы

1. ВИЧ/СПИД vs туберкулез: правильно ли расставлены приоритеты в Украине // Аптека. – 2014. – № 49. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.apteka.ua](http://www.apteka.ua) – Заголовок з екрана.
2. Predicted savings to the UK National Health Service from switching to generic antiretrovirals, 2014–2018 / A. Hill, T. Hill, S. Jose, A. Pozniak // J. Int. AIDS Soc. – 2014. – Vol. 17. – P. 19–24.
3. Дослідження анти-ВІЛ дії препаратів виробництва ЗАТ ФФ "Дарниця" (Україна), "Glaxo Wellcome" (Великобританія), "Boehringer Ingelheim" (Німеччина) / С. Л. Рибалко, Л. М. Носач, О. Ю. Повниця [та ін.] // Лабораторна діагностика. – 2012. – № 3. – С. 37–42.
4. Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности (TRIPS). – [Электронный ресурс] – Режим доступа: [http://www.rupto.ru/norm\\_doc/sod/norm\\_doc/mejd\\_doc/trips.html](http://www.rupto.ru/norm_doc/sod/norm_doc/mejd_doc/trips.html).
5. Amin T. Secondary patenting of branded pharmaceuticals: a case study of how patents on two HIV drugs could be extended for decades / T. Amin, A. S. Kesselheim // Health Aff (Millwood). – 2012. – Vol. 10. – P. 2286–2294.

## Резюме

## Аналіз патентування антиретровірусних препаратів і норм патентного законодавства, що сприяють їх доступності

О.В. Літвінова

Національний фармацевтичний університет, Харків

Метою роботи став аналіз патентної охорони антиретровірусних препаратів (АРП) в Україні та за кордоном, а також правових норм зарубіжних регулюючих органів, що спрямовані на їх доступність хворим на ВІЛ-інфекцію. Виявлено, що впровадження міжнародних норм у сфері охорони прав інтелектуальної власності в Україні сприяло реєстрації зарубіжних інноваційних АРП, які займають суттєву частку фармацевтичного ринку України і перебувають під патентним захистом, або мають період ексклюзивних прав. Перспективним та економічно доцільним є впровадження в медичну практику вітчизняних ефективних АРП-генериків, що входять до рекомендацій клінічних протоколів щодо лікування та медичного спостереження за хворими на ВІЛ-інфекцію та СНІД і мають очевидні економічні переваги. Обґрунтовано, що для підвищення доступності АРП для хворих на ВІЛ-інфекцію необхідне використання гнучких механізмів угоди TRIPS в Україні, а саме видачу примусових ліцензій, реалізацію паралельного імпорту, посилення критеріїв їх патентоспроможності.

**Ключові слова:** антиретровірусний препарат, патент, TRIPS, примусова ліцензія

## Summary

## Analysis of Antiretroviral Drugs Patenting and Patent Laws Facilitating their Access

O.V. Litvinova

National University of Pharmacy, Kharkov

The purpose of this study is to analyze the patent protection of antiretroviral drugs in Ukraine and abroad, as well as the legal norms of foreign regulatory authorities, facilitating their access for patients with HIV. It was found that the introduction of international standards in the field of intellectual property rights protection in Ukraine has promoted registration of foreign innovative antiretroviral drugs, which occupy a significant share of the pharmaceutical market of Ukraine and is under patent protection, or have a period of exclusive rights. It has established perspective is the introduction into medical practice of effective domestic generic antiretroviral drugs included in the recommendations of clinical protocols on the treatment and medical monitoring of patients with HIV and AIDS, and with obvious economic advantages. It has proved that the use of the flexible mechanisms of the TRIPS Agreement in Ukraine, namely involving the grant of compulsory licenses, the implementation of parallel imports, the tightening of the criteria for patentability is necessary for increase of antiretroviral drugs access for patients with HIV infection.

**Key words:** antiretroviral drug patent, TRIPS, compulsory license