

Г. Я. Шварц, Г. В. Раменская

АНАЛИЗ ПРИЧИН ПРАКТИЧЕСКОЙ НЕВОЗМОЖНОСТИ СОЗДАНИЯ ГЕНЕРИКОВ КОПАКСОНА

Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва, Россия

Представлена характеристика иммуномодулирующего препарата глатирамера ацетата (ГА, Копаксона), применяемого для лечения тяжелого демиелинизирующего заболевания ЦНС – рассеянного склероза – и представляющего собой уксуснокислую соль смеси синтетических полипептидов различной длины, образованных 4 природными L-аминокислотами: L-глутамином, L-аланином, L-тирозином и L-лизинином в стабильных молярных соотношениях, получаемых в определенных, строго контролируемых как лабораторных условиях, так и в процессе производства. Полимеризация в рамках реакции осуществляется за счет присоединения отдельных мономеров, а не целых пептидных цепей. Средняя длина гетерогенных пептидов, входящих в состав ГА, варьирует от 20 до 200 аминокислот, а аминокислотная последовательность полипептидов в ГА в значительной степени контролируется условиями реакции полимеризации. Средняя молекулярная масса пептидов в составе ГА варьирует в пределах 5000 – 9000 Да. Большинство полипептидов в ГА имеют распределение по молекулярной массе приблизительно от 2500 до 20 000 Да. Результаты проведенного анализа материалов, касающихся особенностей химического строения, фармакологических и токсикологических свойств ГА, а также его аналогов (глатирамоидов) свидетельствуют о практической невозможности создания в настоящее время генериков ГА.

Ключевые слова: копаксон; глатирамер ацетат; рассеянный склероз; иммуномодулятор; генерик.

Одной из особенностей современного этапа развития медицины является завершение срока действия патентов на ряд эффективных и широко применяемых лекарственных средств. Согласно имеющейся информации в 2011 – 2014 гг. истекли или истекают сроки патентной защиты на 35 препаратов-блокбастеров, суммарный годовой объем продаж которых превышает 200 млрд дол. США [1]. Среди них такие препараты-бренды как Серетид® (флютиказон+салмотерол), Виагра® (силденафил), Сероквель® (кветиапин), Симбикорт® (будезонид+формотерол), Зипрекса® (оланзапин), Сингулар™ (монтелукаст), Лексапро™ (эсциталапрам) и др. Соответственно вместе с окончанием патентной защиты указанные препараты уже выпускаются, либо в ближайшей перспективе будут выпускаться в виде генериков (по российской терминологии – воспроизведенных препаратов), что, несомненно, усилит наблюдающуюся в последнее десятилетие отчетливую тенденцию роста мирового рынка генериков.

Указанная тенденция имеет непосредственное отношение и к современным лекарственным препаратам из группы иммуномодуляторов, применяемых для лечения тяжелого аутоиммунного демиелинизирующего заболевания ЦНС – рассеянного склероза (РС). Их внедрение в медицину в 90-х годах XX в. оказало поистине революционное влияние на возможности лечения РС, позволило во многих случаях существенно замедлить развитие заболевания и, как следствие, инвалидизации больных.

Препараты этой группы, получившие название «лекарственные препараты, модифицирующие течение заболевания», разделяют, как известно, на 2 подгруп-

пы: интерфероны-бета (интерферон β -1b и интерферон β -1a), а также неинтерферонные препараты, единственным представителем которых является глатирамера ацетат (Копаксон®).

В 2008 – 2010 гг. истекли сроки действия патентов на интерферон β -1b (Бетаферон) и интерферон β -1a (Авонекс, Ребиф), являющиеся рекомбинантными интерферонами человека, получаемыми методами генной инженерии, т.е. относящиеся к биологическим препаратам (биофармацевтикам). На рынок рядом компаний были выпущены несколько их воспроизведенных аналогов, информация о которых представлена в таблице.

Как известно, отличительной особенностью воспроизведенных аналогов низкомолекулярных лекарственных средств является точное совпадение химической структуры с оригинальным препаратом. При этом воспроизведенный препарат в соответствии с требованиями законодательства и регуляторных органов должен обладать биоэквивалентностью с оригинальным, что предполагает одинаковые с ним фармакокинетический профиль и клиническую эффективность. В этой связи в соответствии с Федеральным законом ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» для воспроизведенных препаратов предусмотрена сокращенная процедура их регистрации на основании исследований биоэквивалентности.

Иначе обстоит дело с биофармацевтическими препаратами, которые являются гораздо более сложными химическими соединениями (например, белками) и могут включать дополнительные, в т.ч. токсические, вещества из клеточных культур либо бактерий-продуцентов. В настоящее время ведутся дискуссии о регу-

ляторных требованиях к биоподобным препаратам (биоаналогам, биогенерикам), не являющимися идентичными копиями оригинальных биопрепаратов [1 – 4].

Одновременно, хотя и менее широко, обсуждаются возможности создания генериков еще одной, пока достаточно малочисленной группы лекарственных средств – препаратов сложного строения, которые ни по химическому составу, ни по особенностям действия нельзя отнести ни к конвенциональным (обычным, низкомолекулярным), ни к биофармацевтическим препаратам.

Данная статья посвящена анализу причин, препятствующих созданию генерических копий неинтерферонового лекарственного препарата для лечения

РС – Копаксона® (МНН - глатирамера ацетат), который относится именно к этой последней из перечисленных группе лекарственных средств.

Химический аспект

Глатирамера ацетат (ГА, известный также под лабораторным названием Copolymer I, Cop I и торговым названием Копаксон®) представляет собой искусственно-кислую соль синтетических полипептидов различной длины, образованных 4 природными L-аминокислотами: L-глутамином, L-аланином, L-тирозином и L-лизинном в стабильных молярных соотношениях (0,14:0,43:0,09:0,34), получаемых в определенных, строго контролируемых как в лабораторных условиях, так и в процессе производства [2, 5, 6]. Полимеризация в рамках реакции осуществляется за счет присое-

Оригинальные и генерические препараты из группы иммуномодулирующих лекарственных средств, применяемые для лечения больных РС

| Международное непатентованное название (МНН) | Торговое название | Производитель | Форма выпуска |
|--|-------------------|---|---|
| Интерферон бета-1a | Авонекс* | Биоген Айдек | лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг, флаконы – лотки (4) (в комплекте с растворителем: вода для инъекций (шприцы) 1 мл – 4 шт. и иглами инъекционными – 4 шт.), пачки картонные |
| Интерферон бета-1a | СинноВекс** | СиннаГен Ко., Иран, ООО “СИА ИНТЕРНЕЙШНЛ АФС” | лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 30 мкг, флаконы лотки (4) (в комплекте с растворителем: вода для инъекций (шприцы) 1 мл – 4 шт. и иглами инъекционными – 4 шт.), пачки картонные |
| Интерферон бета-1a | Генфаксон** | Лаборатория Тьютор С. А. С. И. Ф. И. А., Аргентина | раствор для подкожного введения 6 млн. МЕ, 1 шт., 0,5 мл, шприцы, контейнеры пластиковые (3), коробки картонные |
| Интерферон бета-1a | Генфаксон** | Лаборатория Тьютор С. А. С. И. Ф. И. А., Аргентина | раствор для подкожного введения 12 млн. МЕ, 1 шт., 0,5 мл, шприцы, контейнеры пластиковые (3), коробки картонные |
| Интерферон бета-1a | Ребиф* | Мерк Сероно С.п. А., Италия | раствор для подкожного введения 22 мкг, 0,5 мл, шприцы, контейнеры пластиковые (3), пачки картонные |
| Интерферон бета-1a | Ребиф* | Мерк Сероно С.п. А., Италия | раствор для подкожного введения 44 мкг, 0,5 мл, шприцы, контейнеры пластиковые (3), пачки картонные |
| Интерферон бета-1b | Бетаферон* | Байер Шеринг Фарма АГ, Германия | лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 9,6 млн. МЕ, 1 шт., флаконы, пачки картонные (15) (в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0,54% (шприц-ампулы) 1,2 мл, с адаптером с иглой для флакона, с салфеткой спиртовой 2 шт.) |
| Интерферон бета-1b | Ронбетал** | ЗАО “БИОКАД”, Россия | раствор для подкожного введения, 8 млн. МЕ/мл, флакон 1,0 мл (5), контурная ячейковая упаковка (3) (в комплекте: 15 шприцев одноразовых инсулин., по 15 игл медицинских инъекционных двух видов, 30 салфеток спиртовых) в пачку |
| Интерферон бета-1b | Экставия** | Новартис Фарма АГ, Швейцария | лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 9,6 млн. МЕ, флаконы (15), поддоны пластиковые (в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0,54% (шприцы) 1,2 мл) пачки картонные |
| Интерферон бета-1b | Инфибета** | ОАО “Фармстандарт”, Россия | лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 9,6 млн. МЕ, флаконы (15), в комплекте с растворителем: натрия хлорида раствор 0,54% (флаконы) |
| Глатирамера ацетат | Копаксон-Тева* | Тева Фармацевтические Предприятия Лтд., Израиль; ЗАО “МФПДК “БИОТЭК” Россия | раствор для приготовления подкожного введения 20 мг/мл, 1 мл, шприцы (7 шт.), упаковки ячейковые контурные (4 шт.), пачки картонные |
| Натализумаб | Тизабри* | Биоген Айдек, США | концентрат для приготовления раствора для инфузии, 20 мг/мл, флакон, 15 мл, № 1 |
| Финголимод | Гиления* | Новартис Фарма АГ, Швейцария | твердые желатиновые капсулы в блистерах по 7 или 14 шт.; в пачке картонной 1 (по 7 шт.) или 1 и 7 (по 14 шт.) блистеров. |

* – оригинальный препарат;

** – генерический препарат.

динения отдельных мономеров, а не целых пептидных цепей. Средняя длина гетерогенных пептидов, входящих в состав ГА, варьирует от 20 до 200 аминокислот, а аминокислотная последовательность полипептидов в ГА в значительной степени контролируется условиями реакции полимеризации. Средняя молекулярная масса пептидов в составе ГА варьирует в пределах 5000 – 9000 Да. Большинство полипептидов в ГА имеют распределение по молекулярной массе приблизительно от 2500 до 20000 Да.

Таким образом, речь идет не о конкретной молекуле, а о смеси молекул. ГА характеризуется специфическим профилем распределения молекулярных масс, воспроизводимым составом комплекса аминокислотных последовательностей, характерным соотношением молекул с С-концевыми углеводными остатками и диэтиламидами, характерным электрофоретическим профилем, специфическими гидрофобными взаимодействиями вследствие уникального распределения электрических зарядов, специфическим профилем протеолитического расщепления, аффинности к ГА-специфическим антителам и профилем распознавания ГА-специфическими Т-лимфоцитами.

Несмотря на приведенные выше, а также другие характеристики, свойства ГА полностью не изучены. Не являясь по определению единой молекулой как таковой, ГА представляет собой гетерогенную смесь полипептидов, содержащую не поддающееся подсчету количество активных аминокислотных последовательностей (“эпитопов”) в определенном молярном соотношении. Например, такая авторитетная организация, как FDA (США), в 2008 г. признала, что ГА (Сорулумег I, копаксон) не является конвенциональным (т.е. обычным) лекарственным препаратом ни по составу, ни по предполагаемому механизму действия, а с 2010 г., совершенствуя регуляторную практику, разрабатывает новые правила регистрации генерических препаратов, выделяя среди них 3 группы в зависимости от химического строения/состава и требований по доклиническому и клиническому изучению:

1. Конвенциональные (обычные, низкомолекулярные),
2. Биоподобные (биогенерики),
3. Лекарственные средства сложной структуры, не являющиеся биологическими препаратами, к которым относятся глатирамера ацетат и липосомальные препараты [4, 7].

Следует отметить, что имеется несколько сходных по строению с ГА веществ, которые получили название глатирамоидов*, характеризующихся следующей формулой:



где X – анион (т.е. ацетат или другая фармацевтически приемлемая соль), верхние индексы представляют собой соответствующие молярные соотношения аминокислот.

* ГА является первым и до настоящего времени единственным лекарственным препаратом в классе глатирамоидов.

кислот, индекс “n” относится к длине полимерной цепи, а индекс “m” представляет собой число молей противоионов. Даже весьма упрощенные расчеты показывают, что число возможных комбинаций последовательностей в пептидах, содержащих 4 указанные аминокислоты, превосходит 10^{30} . Установить точный состав и структуру такой смеси полипептидов на основании существующих методов исследования не представляется возможным. Аминокислотная последовательность полипептидов в ГА сложна и в большой степени контролируется условиями реакции, т.е. аминокислотная последовательность в полипептидах не является случайной, т.к. реакция полимеризации зависит от относительной реакционной способности используемых мономеров, а ацидотическое расщепление определяется чувствительностью некоторых пептидных связей к этому процессу. Однако при этом заданных аминокислотных последовательностей не образуется.

Очевидно, что возможен синтез значительного числа глатирамоидов (т.е. смесей, состоящих из пептидов, содержащих те же 4 аминокислоты, что и в ГА). Однако молекулярный состав любого отдельного глатирамоида будет зависеть от оригинального процесса производства. Существующая до настоящего времени практика получения других глатирамоидов (а информация о попытках создания подобных веществ периодически появляется, как правило, в СМИ, в том числе и российских) в качестве исходных продуктов синтеза, использующих указанные аминокислоты, показывает, что даже незначительные изменения в условиях реакции полимеризации приводят к образованию конечного продукта, обладающего иными составом и структурой и, как следствие, другими биологическими свойствами, другой терапевтической эффективностью, другим спектром побочного действия и соответственно переносимостью.

В связи со сказанным целесообразно рассмотреть в сравнительном аспекте данные о фармакодинамике, фармакокинетики и токсикологии ГА и глатирамоидов.

Фармакодинамика, фармакокинетика и механизм действия ГА

До настоящего времени механизм действия ГА у пациентов с РС не до конца изучен. Предположительно препарат оказывает иммуномодулирующий эффект. В исследовании на добровольцах установлено, что при подкожном введении он гидролизует с образованием пептидов и свободных аминокислот уже в месте введения, что определяет следовые или неопределенные уровни действующего вещества и метаболитов в сыворотке крови [2, 5 – 7]. В этой связи традиционный подход к определению соответствия генерика оригинальному лекарственному препарату по исследованию биоэквивалентности неприемлем в случае ГА.

Одним из механизмов действия ГА является влияние на специфические Тh-клетки периферической крови, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, прямо или опосредованно подавляют воспалительный процесс в ЦНС.

ГА индуцирует также выработку и циркуляцию антител, а также клеток иммунной системы (моноцитов, макрофагов, клеток микроглии). При этом для проявления противовоспалительного эффекта ГА не обязательно должен циркулировать в организме. Экспериментальные исследования на мышах показали, что иммуномодулирующая активность препарата может быть перенесена от одной особи к другой, его непосредственно не получавшей, вместе с ГА-специфическими Т-лимфоцитами. Таким образом, не существует корреляции между концентрацией ГА в крови и его эффектами. Соответственно генерические глатирамиды не могут быть охарактеризованы по тесту биоэквивалентности с использованием стандартных фармакодинамических маркеров.

Несмотря на то что фармакологические эффекты ГА основаны на иммуномодуляции, которая является патогенетическим подходом к лечению РС, точный механизм его действия охарактеризован лишь частично (да и не может быть охарактеризован более подробно, принимая во внимание ограниченные возможности современных аналитических систем). Тем не менее, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований показывают, что ГА:

- проявляет высокое сродство/аффинность к главному комплексу гистосовместимости (ГКГ), что определяет его конкуренцию с основным белком миелина (ОБМ) на поверхности антигенпрезентирующих клеток;

- вызывает угнетение активации ОБМ-специфических Т-лимфоцитов за счет конкурентного связывания с Т-клеточными рецепторами ОБМ/ГКГ-комплекса;

- вызывает индукцию и активацию ГА-специфических Т-лимфоцитов и сдвиг в соотношении их фракций с уменьшением числа клеток Т-хелперов 1 типа (Th1), обуславливающих развитие воспалительной реакции и увеличение количества Т-хелперов 2 типа (Th2), участвующих в реализации противоположных по направленности – противовоспалительных реакций;

- вызывает выборочную миграцию ГА-специфических Th2-клеток в ЦНС, что ведет к подавлению воспаления;

- оказывает отчетливый нейропротективный и аксон-протективный эффекты, связанные с повышением секреции нейротропных нейротрофических факторов, включая такой важный для выживаемости нейронов и роста дендритов компонент, как мозговой нейротрофический фактор [2, 7 – 9].

Поскольку точный механизм действия ГА не определен, неизвестно, какие индивидуальные компоненты и полипептидные последовательности его состава непосредственно отвечают за терапевтический эффект. Фактически, из-за огромного числа активных полипептидных последовательностей и ограниченности существующих аналитических методических подходов, активные “эпитопы”, обуславливающие клинический эффект препарата, не могут быть идентифицированы и охарактеризованы. Принимая во внимание

сложность и недостаточную изученность генетически обусловленных иммунных механизмов патогенеза РС, можно полагать, что терапевтическая эффективность ГА (копаксона) может быть напрямую связана именно с его гетерогенным составом.

В отличие от других иммуномодуляторов, используемых при лечении РС и оказывающих неспецифическое действие (например, в случае препаратов на основе интерферона-бета), ГА действует за счет формирования специфического иммунного ответа. Фактически препарат, который вводится ежедневно подкожно в течение длительного периода (в настоящее время имеется несколько тысяч пациентов с РС, получающих копаксон в течение более 15 лет), можно рассматривать как своеобразную антиген-вакцину [5, 7, 9]. В пользу такого представления свидетельствуют данные о том, что через 1 мес после начала лечения ГА происходит интенсивная пролиферация ГА-специфических клеток Th2-фенотипа. После нескольких месяцев терапии ГА интенсивность пролиферации указанного клеточного клона уменьшается, хотя при этом сохраняется их перекрестная реактивность с ОБМ, а также уровень цитокинов, продуцируемых этими клетками.

Фармакологические и токсикологические аспекты модификации строения ГА

Учитывая эффективность ГА после его внедрения в медицинскую практику, были предприняты исследования по разработке новых ГА-подобных препаратов. В частности был осуществлен синтез вещества, получившего название “протирамер” (лабораторный шифр TV-5010), являющегося синтетическим полипептидным комплексом, содержащим те же 4 основные аминокислоты (L-глутамин, L-аланин, L-тирозин и L-лизин) [2, 6, 9], но имеющим несколько большую среднюю молекулярную массу – 13500 – 18500 Да (в результате изменения технологических параметров производства, следующих за полимеризацией аминокислот). Такое увеличение молекулярной массы существенно усилило иммуногенные свойства полученного вещества по сравнению с ГА. В то же время результаты доклинических исследований (включая данные по генотоксичности, общих фармакологических свойствах, острой и хронической токсичности, в том числе эмбриотоксическом и тератогенном потенциале) показали, что в местах подкожного (п/к) введения TV-5010 появлялись изъязвления, обширные некрозы структур кожи, мышц, нервных волокон, кровеносных сосудов. Длительное введение этого вещества (не менее 3 мес) приводило к развитию фиброза, органических (печень, почки) поражений, эозинофилии и гибели животных. Ни один случай из перечисленных симптомов и проявлений токсического действия не был зарегистрирован при изучении ГА. В связи с полученными результатами разработка TV-5010 была прекращена. Таким образом, несмотря на сходное действующее вещество, “протирамер” обладающий более высокой, чем ГА, молекулярной массой имеет иной фармакологический и токсикологический профиль. Данные, полученные при разработке TV-5010, показывают, что даже не-

большие изменения в технологии получения ГА и распределении молекулярной массы конечного продукта приводят к значительным отличиям профилей эффективности и безопасности.

Даже если бы предполагаемый генерик копаксона продемонстрировал эквивалентное распределение молекулярных масс, как у оригинального ГА, химический анализ является только первым этапом в серии исследований, необходимых для подтверждения его эквивалентности оригинальному препарату. Необходимо также проведение иммунологических и биологических исследований с целью определить количество антигенных детерминант и наличие корреляции между иммунореактивностью, химическими свойствами и биологической активностью *in vivo* и *in vitro* в каждой произведенной серии препарата.

Подобные методы исследования являются единственным способом подтверждения биологической активности ГА-подобных веществ [6, 9, 10]. Так как биологическая активность ГА основана на перекрестной реактивности с ОБМ, необходимо проведение обязательных тестов по оценке его действия в отношении развития и течения одной из основных моделей РС – экспериментального аутоиммунного энцефаломиелиита (ЭАЭ) [9]. Каждая производственная серия копаксона обладает одинаковой биологической активностью и безопасностью. Ни один из компонентов копаксона не обладает энцефалитогенной активностью и не приводит к развитию ЭАЭ. При этом важно отметить, что тест ЭАЭ-блокирующей активности не может служить маркером клинической эффективности или заменить клинические исследования.

Поскольку копаксон модифицирует нарушенную иммунную функцию, любой его потенциальный (заявленный) генерик должен соответствовать по иммуномодулирующему действию оригинальному препарату. Исследования и эксперименты с ГА-подобными веществами показали отсутствие энцефалитогенной активности у копаксона, что не может быть гарантировано при производстве глатирамидных смесей. Отсутствие энцефалитогенной активности копаксона обеспечивается стандартизированным процессом производства и подтверждается на многих моделях *in vitro* и *in vivo*, в доклинических и клинических испытаниях у пациентов с РС, а также в постмаркетинговых исследованиях с участием нескольких тысяч пациентов, в течение не менее 5 лет ежедневно получающих лечение копаксоном [5, 9]. И если заявленный генерик не продемонстрирует такую же доказательную базу, он не может быть зарегистрирован по сокращенной процедуре для обычных лекарственных препаратов.

Необходимость проведения клинических исследований заявленного препарата для подтверждения терапевтической взаимозаменяемости с ГА при лечении пациентов с РС

Безопасность, эффективность и отсутствие энцефалитогенного потенциала у предполагаемого генерика ГА, произведенного по технологии, отличающейся от

таковой компании-производителя, могут быть охарактеризованы только в полноценных доклинических и клинических исследованиях. Из-за того, что ГА не может быть полностью охарактеризован, любое изменение технологии его производства приводит к изменению свойств вещества с нарушением профиля безопасности и эффективности. При этом изменения технологического процесса могут иметь тяжелые клинические последствия. Выявить потенциальную энцефалитогенность и получить иммунологические и биологические характеристики глатирамидного вещества невозможно только в исследованиях *in vitro* и на животных. Необходимо проведение рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Иные виды клинических исследований (открытые, по сокращенному протоколу, продолжительностью менее 2,5–3 лет, с ограниченным числом пациентов и т.п.) не дают возможность получить ответы на вопросы, связанные с эффективностью и переносимостью лекарственных средств иммуномодулирующего действия для лечения РС, поскольку не существует валидных маркеров их клинической эффективности. Такая позиция аргументированно обоснована, в частности, в “Руководстве по клиническому изучению медицинских продуктов для лечения рассеянного склероза” [11]. Только клинические испытания с конечной точкой, основанной на количестве рецидивов заболевания и доказательствами гарантии безопасности, могут действительно выявить терапевтическую эффективность препаратов со сложным строением у пациентов с РС.

Анализ данных, касающихся химических, фармакологических, токсикологических и клинических аспектов, связанных с копаксоном (ГА) показывает, что попытки создать его генерик в настоящее время далеки от реальных возможностей современной химической технологии.

Весьма высока вероятность того, что попытка воспроизводства ГА приведет к получению ГА-подобного вещества, неидентичного ГА и отличающегося от него по химическим и биологическим свойствам. В связи с вышесказанным на современном уровне развития фармации представляется целесообразным осуществлять регистрацию подобных веществ сложного химического строения не по сокращенной процедуре, а как нового оригинального лекарственного средства, т.е. на основании данных подробного доклинического и клинического изучения в полноценных рандомизированных сравнительных клинических исследованиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. И. Донцова (2011); <http://doctorpiter.ru/articles/2946/>.
2. *Гражданская петиция*, Медицинская газета “Здоровье Украины”, № 23 – 24 (2008).
3. Е. Руднева, Д. Полякова, *Аптека*, № 27, 598 (2007), <http://www.apтека.ua/article/5104>.
4. J. Conner, *Complex Biologics: the view from Teva*; <http://pharmaexec.findpharma.com/pharmaexec/739258>.
5. D. Teitelbaum, R. Arnon, M. Sela, *Cel. Mol. Life Sci.*, **53**, 24 – 28(1997).

6. R. Aharoni, O. Brenner, A. Cohen, R. Arnon, *Int. Immunopharmacol.*, **8**(11), 1578 – 1588 (2008).
7. H. Varkony, V. Weinstein, E. Klinger, *Expert Opin. Pharmacother.*, **10**(4), 657 – 668 (2009).
8. Т. Е. Шмидт, Н. Н. Яхно, *Рассеянный склероз: руководство для врачей*, МЕДпресс-информ, Москва (2012).
9. K. P. Johnson, *Expert Opin Drug Metab. Toxicol.*, **6**(5), 643 – 660 (2010).
10. Y. Ramot, M. Rosenstock, E. Klinger, et al., *Toxicol. Pathol.*, **40**(1), 40 – 54 (2012).
11. *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of MS*, London, 16 November 2006, Doc. Ref. CPMP / EWP / 561 / 98 Rev.1 (2006).

Поступила 30.07.12

ANALYSIS OF REASONS FOR IMPOSSIBILITY OF CREATING COPAXONE GENERICS

G. Shvarts and G. Ramenskaya

Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991 Russia

Characteristics of Copaxone (glatiramer acetate, GA) an immunomodulating drug for the treatment of a heavy autoimmune CNS disease – multiple sclerosis – are presented. GA is acetate of a mixture of synthetic polypeptides of various lengths composed of natural amino acids L-alanine, L-lysine, L-glutamine, and L-tyrosine (20 – 200 amino acids with average m.w. of 5000 – 9000 Da) in stable molecular ratios. The amino acid sequence is controlled predominantly by the polymerization reaction conditions. The molecular masses of most polypeptides are distributed within 2500 – 20000 Da. Copaxone is produced under strictly controlled laboratory conditions or in commercial production process. Analysis of data available on the chemical structure, pharmacological properties, toxicological aspects of GA and its analogs (glatiramoids) shows that, at present, the creation of Copaxone generics is practically impossible.

Key words: Copaxone; glatiramer acetate; multiple sclerosis; immunomodulants; generic