

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015
УДК 615.11

Международные непатентованные наименования биологических и биотехнологических лекарственных средств

В.В. Дудченко¹, П.И. Попов², Н.Д. Бунятян¹, А.Н. Яворский¹, В.А. Меркулов¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Российский университет дружбы народов, 117198, Москва, Россия

Резюме: Представлена обобщенная информация о программе Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по международным непатентованным наименованиям (МНН) биологических и биотехнологических лекарственных средств. Отражены общие принципы выбора МНН для биологических и биотехнологических препаратов, иммуноглобулинов (сывороток), препаратов генной терапии, гликозилированных белков и пептидов, негликозилированных белков и пептидов, гибридных белков, препаратов крови, моноклональных антител, заменителей кожи, трансгенных продуктов, вакцин, биоаналоговых лекарственных препаратов. Сделан вывод о необходимости скорейшего решения глобальной проблемы присвоения МНН биологическим и биотехнологическим препаратам, пока число зарегистрированных препаратов является относительно небольшим.

Ключевые слова: наименование лекарственного средства; международное непатентованное наименование; биологические препараты; биотехнологические препараты.

Библиографическое описание: Дудченко ВВ, Попов ПИ, Бунятян НД, Яворский АН, Меркулов ВА. Международные непатентованные наименования биологических и биотехнологических лекарственных средств. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (4): 32–38.

INTERNATIONAL NONPROPRIETARY NAMES FOR BIOLOGICAL AND BIOTECHNOLOGICAL DRUGS

V.V. Dudchenko¹, P.I. Popov², N.D. Bunyatyan¹, A.N. Yavorsky¹, V.A. Merkulov¹

¹Federal State Budgetary Institution

«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»

of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

²People's Friendship University of Russia, 117198, Moscow, Russia

Abstract: The article presents generalized information about the program of the World Health Organization (WHO) related to International Nonproprietary Names (INN) of biological and biotechnological drugs. It reflects general principles for selecting INN for biological and biotechnological preparations, immunoglobulins (sera), preparations for gene therapy, glycosylated proteins and peptides, non-glycosylated proteins and peptides, hybrid proteins, blood preparations, monoclonal antibodies, skin substitutes, transgenic products, vaccines, biosimilars. The conclusion was made about the need for an early solution to the global problem of assigning INN to biological and biotechnological drugs, while the number of authorized products remains relatively small.

Key words: drug name; international non-proprietary name; biological preparations; biotechnological preparations.

For citation: Dudchenko VV, Popov PI, Bunyatyan ND, Yavorsky AN, Merkulov VA. International nonproprietary names for biological and biotechnological drugs. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (4): 32–38.

С момента ее создания в 1948 году в зону ответственности Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) входят разработка, внедрение и использование международных стандартов для фармацевтических и биологических продуктов в системах здравоохранения всех стран мира. Бурный рост номенклатуры лекарственных препаратов на мировом фармацевтическом рынке выявил потребность в создании международного стандарта в виде универсальных и всемирно признанных наименований фармацевтических субстанций как обладающих фармакологической активностью действующих веществ лекарственных препаратов. Таким первым международным стандартом и явились международные непатентованные наименования (МНН) (англ. *International Nonproprietary Names (INN)*). В этой формулировке заключено основное свойство этих наименований, они являются «непатентованными» и «непатентуемыми» во всех странах мира. Таким образом, по определению, МНН являются общепризнанными наименованиями и общественным достоянием.

В 1950 году ВОЗ изданием резолюции WHA 3.11 инициировала создание системы действующей на территории всех стран мира международной номенклатуры лекарственных средств, основанной на присвоении обладающим фармакологической активностью действующим веществам лекарственных препаратов (фармацевтическим субстанциям) единого наименования. Эта инициатива была введена в практику в 1953 году с опубликованием первого перечня МНН. Они применяются для регулирования обращения лекарственных средств: производства, продажи, назначения, применения, формирования перечней жизненно важных лекарственных средств. В настоящее время совокупный список МНН, рекомендованных ВОЗ, насчитывает более 9000 наименований, которые ежегодно пополняются 100–120 новыми наименованиями.

Заявку на присвоение МНН в ВОЗ могут подавать учреждения, организации и частные лица. В странах, занимающих ведущие места на мировом фармацевтическом рынке, существуют специализированные профессиональ-

ные организации, уполномоченные на проведение экспертного отбора и введение в действие национальных непатентованных наименований (ННН) для инновационных лекарственных средств с возможностью их последующего представления в ВОЗ для присвоения статуса МНН. Наиболее известны уполномоченные национальные организации Великобритании – *British Approved Names (BAN)*, Франции – *Denominations Communes Francaises (DCF)*, США – *United States Adopted Names Council (USAN)*, Японии – *Japanese Accepted Names (JAN)*.

ВОЗ проводит экспертизу заявки на присвоение МНН, осуществляет выбор оптимального из заявленных проектов наименований и 2 раза в год публикует перечень предложенных наименований (*List of Proposed INN*) для общественного обсуждения, получения комментариев и возражений всех заинтересованных лиц. После рассмотрения всех откликов ВОЗ принимает решение либо о рекомендации предложенного наименования, либо об отказе в регистрации предложенного наименования в качестве МНН. ВОЗ ежегодно публикует один перечень рекомендованных МНН (*List of Recommended INN*) [1, 2]. После публикации перечня ВОЗ направляет государствам-членам ВОЗ официальные письма с рекомендацией использовать эти новые МНН в национальной номенклатуре лекарственных средств и обеспечить защиту от их неправомерного использования (патентования) в качестве товарных знаков Всемирной организацией по интеллектуальной собственности (*World Intellectual Property Organization (WIPO)*) и национальными патентными ведомствами.

МНН БИОЛОГИЧЕСКИХ И БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

С развитием медико-биологической и фармацевтической наук и ускорением процесса внедрения научных разработок в промышленное производство увели-

чивается номенклатура биологических и биотехнологических лекарственных препаратов. Так, по данным ВОЗ в 2005 г. 20% присутствующих на мировом рынке лекарственных препаратов составляли биотехнологические препараты. В дальнейшем, доля заявлений в ВОЗ на присвоение МНН для биотехнологических препаратов имела тенденцию к росту и в 2012–2014 годах составила около 50%.

Различные источники и способы получения биологических препаратов, а также вариabельность выбора производственных процессов для биотехнологических препаратов могут потенциально привести к возникновению различных профилей их эффективности и безопасности, что в свою очередь может затруднить их взаимозаменяемость и фармаконадзор. В настоящее время ВОЗ классифицировала 20 групп наименований биологических препаратов. Принадлежность препарата к определенной группе идентифицируется путем использования «общей основы» («common stem»). «Общие основы» представляют собой утвержденные ВОЗ общие для группы, приставки, корни или окончания, составляющие часть МНН [3]. В таблице 1 приведены «Общие основы» МНН для биологических и биотехнологических препаратов.

ВОЗ также была проведена большая работа по созданию общих принципов и методик формирования международной номенклатуры 10 групп биологических препаратов: препараты крови (натуральные исключены), гибридные белки, препараты генной терапии, гликозилированные белки и пептиды, негликозилированные белки и пептиды, иммуноглобулины (исключены), моноклональные антитела, заменители кожи (исключены), трансгенные препараты, вакцины (большинство исключены). В последнее время активно обсуждаются общие подходы и методики для формирования международной номенклатуры препаратов клеточной терапии.

Таблица 1

«ОБЩИЕ ОСНОВЫ» МНН ДЛЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ/БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Стем	Группа
-actide/ -актид	Синтетические полипептиды кортикотропин-подобного действия
-ase/ -аза	Ферменты
-cept/ -цепт	Рецепторные молекулы, естественные или модифицированные (предшествующий инфикс обозначает мишень)
-cog / -ког	Факторы свертывания крови
-cogin / -когин	Каскадные ингибиторы свертывания крови
-ermin/ -эрмин	Факторы роста
-irudin/ -ирудин	Производные гирудина
-kin/ -кин	Интерлейкин-подобные вещества
-kinra/ -кинра	Антагонисты интерлейкиновых рецепторов
-mab/ -маб	Моноклональные антитела
-parin/ -парин	Производные гепарина, включая низкомолекулярные
-poetin/ -позтин	Эритропоэтин-подобные факторы крови
-pressin/ -прессин	Вазоконстрикторы, производные вазопрессина
-relin/ -релин	Пептиды, стимулирующие высвобождение гипоталамического гормона
-relix/ -реликс	Пептиды, ингибирующие высвобождение гипоталамического гормона
-rsen/ -рсен	Антисенс-олигонуклеотиды
som-/ сом-	Производные фактора роста
-stim/ -стим	Колонистимулирующие факторы
-tide/ -тид	Пептиды/гликопептиды, за исключением особых групп (-актид, -прессин, -релин, -тоцин)
-tocin/ -тоцин	Производные окситоцина

Целью данного исследования является анализ общих подходов и методик, рекомендованных ВОЗ для формирования МНН для основных групп биологических и биотехнологических препаратов [4].

Иммуноглобулины (сыворотки). ВОЗ приняла решение не присваивать МНН для каждого иммуноглобулина. Систематическое или описательное название является необходимым, поскольку врач при назначении препарата должен знать всю информацию, содержащуюся в названии. Присвоение МНН, которое не будет очевидно предоставлять эту информацию, не имеет преимущества.

В России применяются следующие рекомендации при выборе наименования для иммуноглобулинов и сывороток. Название начинается со слова «Иммуноглобулин» или «Сыворотка» соответственно. Затем указывают против какой инфекции или против какого объекта в форме прилагательного с частицей против- или анти- – «противостолбнячная», «антилимфоцитарная» и др. Если вместо прилагательного указано наименование заболевания, микроорганизма или токсина, то перед таким наименованием ставят слово «против» – «Иммуноглобулин против клещевого энцефалита», «Сыворотка против яда кобры». Далее указывают видовой принадлежность – «лошадиная», «волчья» (для сывороток), «человека» (для иммуноглобулинов), или исходное сырье – «плацентарный», «донорский», «из сыворотки крови лошади» (для иммуноглобулинов). После этого указывают метод получения – «очищенная», «концентрированная», физическое состояние – «жидкая», «сухая», и способ применения (при необходимости).

Препараты генной терапии. В 2005 году ВОЗ утвердил методику присвоения наименований препаратам генной терапии, заключающуюся в комбинации двух слов. Первое слово отражает генный компонент препарата, а второе – векторный компонент. Каждое из слов формируется из префикса, инфикса и суффикса. Префикс применяется для создания отличающихся наименований. Инфиксы биологических препаратов или белков,

кодируемых геном, используются для обозначения гена, а в случае вектора используются инфиксы, отражающие вид вируса. В свою очередь суффикс указывает на генный или векторный компонент наименования. Методики формирования генного и векторного компонента наименований препаратов генной терапии представлены в таблицах 2 и 3.

В случае если препарат генной терапии представлен в виде свободной ДНК, то второе слово, отражающее векторный компонент, в названии препарата не применяется.

Гликозилированные белки и пептиды. Группы этих препаратов могут идентифицироваться при помощи «общей основы» (например, для эритропоэтина – *-poetin/-поэтин*). При этом различия в аминокислотной последовательности определяются произвольным префиксом (*дарбэпоэтин*). Различия в характере гликозилирования обозначаются вторым словом в виде полного написания греческих букв (*альфа, бета, гамма* и т.д.). Греческие буквы присваиваются в алфавитной последовательности по мере поступления заявок на присвоение МНН. Также возможна идентификация группы при помощи слова (например, *интерферон/интерферон*). Подгруппы обозначаются при помощи греческих букв, написанных полностью, которые добавляются в МНН в виде второго слова. При этом различия в аминокислотной последовательности обозначаются арабской цифрой, а различия в характере гликозилирования – в виде прописной буквы (например, *интерферонбета/интерферон бета, пегинтерферональфа-2а/пегинтерферон альфа-2а*).

Негликозилированные белки и пептиды. Группы этих препаратов могут идентифицироваться при помощи соответствующих «общих основ». Например, в случае аналогов гирудина используется «общая основа» *-irudin/ирудин*, а различия в аминокислотной последовательности кодируются произвольным префиксом, например, *bivalirudin/бивалирудин*. Также возможна идентификация при помощи слов. Например, группа инсулина будет кодироваться первым словом *инсулин/инсулин*, а раз-

Таблица 2

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ГЕННОГО КОМПОНЕНТА НАИМЕНОВАНИЯ

Префикс	Инфикс	Суффикс
Применяется для создания отличающихся наименований Примеры: <i>al-/ал-;</i> <i>et-/бет-;</i> <i>val-/вал-.</i>	Применяется для обозначения гена Примеры: <i>-ermin-/ -эрмин-</i> (факторроста); <i>-kin-/ -кин-</i> (интерлейкин); <i>-lim-/ -лим-</i> (иммуномодулятор); <i>-tusu-/ -тусу-</i> (ген-супрессор опухолей).	<i>-(гласная буква)gene/</i> <i>-(гласная буква)ген</i> Пример: <i>-(o)gen/ -(o)ген</i>

Таблица 3

МЕТОДИКА ФОРМИРОВАНИЯ ВЕКТОРНОГО КОМПОНЕНТА НАИМЕНОВАНИЯ

Префикс	Инфикс	Суффикс
Применяется для создания отличающегося наименования	Применяется для обозначения вида вируса Примеры: <i>-adeno-/ -адено-</i> (аденовирус); <i>-cana-/ -кана-</i> (вирус оспы канареек); <i>-herpa-/ -герпа-</i> (вирус герпеса); <i>-lenti-/ -ленти-</i> (лентивирус); <i>-retro-/ -ретро-</i> (другой ретровирус); <i>-vari-/ -вари-</i> (вирус коровьей оспы).	<i>-vec/ -век</i> (вирусный вектор)
		<i>-plasmid/ -плазмид</i> (плазмидный вектор)

личия в аминокислотной последовательности — дополнительным вторым словом (например, *insulinarginine/инсулин аргин*).

Гибридные белки. ВОЗ присвоила МНН некоторым гибридным белкам. В случае существования «общей основы» для одной или другой части гибридного белка, эта «общая основа» должна использоваться при формировании МНН. Это позволит идентифицировать по МНН неизменяемую часть гибридного белка. В настоящее время считается необязательным указание в наименовании, что препарат является гибридным белком, но в будущем такой подход может измениться.

Препараты крови. В настоящее время ВОЗ не присваивает МНН препаратам крови человека природного происхождения. Поскольку многие препараты крови природного происхождения имеют устоявшиеся наименования, в отношении их рекомбинантных видов ВОЗ считает, что эти препараты должны иметь отличающиеся наименования, максимально отражающие устоявшиеся наименования препаратов природного происхождения. Если препарат крови будет применяться в активированной форме, то его название необходимо дополнить термином «активированный».

Моноклональные антитела. Для моноклональных антител «общей основой» является *-маб*. Дополнительно с использованием «подстемов» идентифицируется источник получения моноклонального антитела. Следующие «подстемы» установлены для источников получения моноклональных антител: *a* — крыса; *ахо/аксо* (преподстем) — гибридное (крыса/мышь) антитело; *e* — хомяк; *i/u* — примат; *o* — мышь; *u/y* — человек; *xi/кси* — химерное антитело; *zu/зу* — гуманизированное антитело.

Химерные и гуманизированные антитела отличаются тем, что химерные антитела содержат смежные аминокислотные последовательности чужеродного происхождения, составляющие целый переменный участок тяжелых и легких цепей, связанный с неизменяемыми участками тяжелых и легких цепей человеческого происхождения. В свою очередь гуманизированное антитело имеет сегменты аминокислот чужеродного происхождения, разбросанные среди переменных сегментов остатков аминокислот человеческого происхождения. Гуманизированные переменные участки тяжелых и легких цепей связаны с неизменяемыми участками тяжелых и легких цепей человеческого происхождения.

Для указания класса заболеваний или мишени для моноклональных антител применяются следующие «подстемы»: *-ba(c)-/-ба(к)-* — бактериальные инфекции; *-ci(r)-/-ци(р)-* — сердечно-сосудистые заболевания; *-le(s)-/-ле(с)-* — воспалительные поражения; *-li(m)-/-ли(м)-* — иммуномодулятор; *-os-/-ос-* (пре-подстем) — кости; *-vi(r)-/-ви(р)-* — вирусные инфекции; *-co(l)-/-ко(л)-* — опухоли толстой кишки; *-go(t)-/-го(т)-* — опухоли яичек; *-go(v)-/-го(в)-* — опухоли яичников; *-ma(r)-/-ма(р)-* — опухоли молочной железы; *-me(l)-/-ме(л)-* — меланома; *-pr(o)-/-пр(о)-* — опухоли предстательной железы; *-tu(m)-/-ту(м)-* — смешанные опухоли.

Если возникает проблема с произношением наименования, допускается удаление последней буквы «подстема», указывающего на класс заболеваний или мишеней, например, буква *r/p* в *-vi(r)-/-ви(р)-*, буква *c/k* в *-ba(c)-/-ба(к)-* и т.д.

Префикс в наименовании моноклональных антител следует выбирать случайным образом. Единствен-

ным требованием к префиксу является то, что он должен формировать благозвучное и отличающееся от других название.

Наименование моноклонального антитела может включать второе слово. Если препарат содержит радиоактивную метку или конъюгирован с другим веществом, например, с токсином, то для идентификации радиоактивной метки или конъюгированного вещества используется отдельное второе слово или допустимое химическое сокращение. Если моноклональное антитело используется для переноса радиоизотопа, то этот радиоизотоп указывают в начале МНН, например, *technetium (^{99m}Tc) pintumomab/технеций (^{99m}Tc) пинтумомаб*. Если моноклональное антитело конъюгировано с токсином, то в первое (основное) слово или во второе слово МНН включают инфикс — *-тоха-/-токса-*.

Заменители кожи. Препараты данной группы производятся из клеток в пределах матрикса, поэтому заменители кожи могут рассматриваться в качестве искусственных тканей, и поэтому не включены в систему ВОЗ по присвоению МНН.

Трансгенные продукты. При присвоении МНН трансгенным продуктам ВОЗ руководствуется следующими принципами. Если МНН уже существует, то для трансгенного продукта следует использовать то же самое название, которое подходит для идентификации препарата в качестве трансгенного. Для обозначения нового или дополнительных источников того же вещества используется система, аналогичная той, которая применяется для гликозилированных рекомбинантных продуктов, когда в МНН включается указание на источник получения данного продукта.

Вакцины. В настоящее время ВОЗ не включил вакцины в систему присвоения МНН. Наименования вакцин присваиваются согласно рекомендациям Экспертного комитета ВОЗ по биологической стандартизации (*WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS)*) и в соответствии с фармакопейными статьями.

На консультативном заседании ВОЗ в 1993 году было принято решение, в соответствии с которым в заявке на присвоение МНН рекомбинантной вакцине производителем должна быть указана вся информация, приведенная в рекомендациях по присвоению МНН для веществ, полученных с помощью биотехнологического процесса (*PharmS / Nom 1348*). На консультативном заседании в 1998 году экспертами было принято решение не присваивать наименования живым вирусам.

Еще одним подходом в технологии создания вакцин является разработка пептидных вакцин (эпитопы, участвующие в формировании иммунного ответа). ВОЗ полагает, что процесс присвоения наименований пептидным вакцинам будет менее проблематичным, поскольку эти пептиды хорошо описаны с химической точки зрения.

В России применяются следующие рекомендации при выборе наименования для вакцин. Вакцинам присваиваются группировочные наименования, которые начинаются со слова «Вакцина», далее указываются:

- возбудитель инфекции, против которого применяется вакцина, в форме прилагательного — «туляремийная», «гриппозная» или наименования заболевания — «Вакцина клещевого энцефалита»;

- технология получения — «рекомбинантная», «культуральная», «аллантаисная», «химическая», «векторная» и пр. (при необходимости);

- метод получения — «очищенная», «концентрированная», «адсорбированная»;
- биологическое состояние — «живая», «инактивированная», «субцеллюлярная»;
- физическое состояние — «жидкая», «сухая»;
- способ применения (при необходимости) — «для перорального применения», «для кожного применения» и т.п.

Биоаналоговые (биоподобные) лекарственные препараты. Принципы формирования номенклатуры биоаналоговых лекарственных препаратов (далее биоаналоги) в настоящее время являются одним из самых актуальных и дискуссионных вопросов для разработчиков и регуляторных органов многих стран мира [5]. Многообразие мнений и широкое обсуждение этого вопроса обусловлено тем, что это относительно новый класс препаратов, появившихся после истечения патентов на ряд инновационных биотехнологических препаратов, которые являлись или являются «блокбастерами» мирового фармацевтического рынка. Этот класс препаратов характеризуется высокой стоимостью и, как следствие, представляет значительный коммерческий интерес как для компаний-инноваторов, защищающих свою долю рынка, так и для компаний, выводящих на рынок свои биоаналоги и рассчитывающих закрепиться на рынке за счет более привлекательных цен. Прямо противоположный коммерческий интерес компаний-инноваторов и производителей биоаналогов отражается в противоположных позициях в отношении к требованиям, предъявляемым к биоаналогам. Производители биоаналогов стремятся доказать, что при регистрации их препаратов может применяться аналогичный подход, который предъявляется к полученным методами химического синтеза воспроизведенным лекарственным препаратам и, как следствие, ратуют за упрощение требований регистрации. В свою очередь компании-инноваторов возражают против этого мнения, считая, что биотехнологические препараты по сравнению с традиционными лекарственными препаратами, полученными методами химического синтеза, являются слишком сложными для полного воспроизведения процесса производства. Поэтому при их регистрации должны предъявляться высокие требования в части оценки физико-химических свойств, результатов доклинического и клинического изучения фармакодинамики, фармакокинетики, эффективности и безопасности [6, 7]. Продолжающееся противостояние интересов компаний-инноваторов и биоаналоговых компаний отражается в отсутствии устоявшихся требований, предъявляемых при регистрации к биоаналоговым препаратам. В полной мере это справедливо и для требований, предъявляемых к непатентованным наименованиям биоаналоговых препаратов.

В настоящий момент общие требования ВОЗ к МНН для биоаналоговых лекарственных препаратов еще находятся в процессе разработки. Например, некоторые биоаналоговые препараты (негликозилированные, такие как соматотропин и филграстим) имеют то же МНН, что и оригинальные препараты.

Следует отметить, что МНН являются частью системы государственного фармаконадзора, осуществляемого на основе анализа предоставляемой субъектами обращения лекарственных средств информации о побочных действиях и нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об индивидуальной не-

переносимости, отсутствии эффективности лекарственных препаратов, а также об иных фактах и обстоятельствах, представляющих угрозу жизни или здоровью человека [8]. Ключевым элементом такой информации является указание наименования лекарственного препарата. В спонтанные сообщения о побочных действиях и нежелательных реакциях, направляемых субъектами обращения ЛС в систему фармаконадзора, целесообразно вносить максимум информации о наименовании лекарственного препарата, включая МНН, торговое наименование и номер серии лекарственного препарата. Однако, зачастую ни пациент, ни фармацевтический работник не в состоянии указать такие данные, поскольку при выписывании рецепта медицинские работники не всегда пользуются торговыми наименованиями лекарственных препаратов. Как следствие при назначении, отпуске и приеме лекарственных препаратов может возникнуть путаница, которая приведет к тому, что пациенты будут непроизвольно переходить с одного биоаналога на другой.

С учетом этой ситуации, руководствуясь интересами пациента, ряд стран предпринял усилия по оптимизации номенклатуры биоаналогов. Так регулятор системы обращения лекарственных средств в США Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (*Food and Drug Administration – FDA*) предложило использовать различные приставки перед МНН, которые характеризуют каждый конкретный биоаналог (например, тбо-филграстим, зив-афлиберцепт). Кроме оптимизации собственно номенклатуры биоаналогов, в США в сентябре 2014 г. появилась «Пурпурная книга» (аналог «Оранжевой книги», которая содержит список воспроизведенных лекарственных препаратов с установленной терапевтической эквивалентностью) [9]. «Пурпурная книга» будет содержать информацию о взаимозаменяемых биоаналогах, что позволит врачу подобрать адекватную замену оригинальному препарату в процессе лечения пациента, а страховым компаниям — оплатить такую замену.

В других странах с развитой системой регулирования обращения лекарственных средств (Япония и Австралия) в настоящий момент также рассматривают возможность реализации требования регистрации биоаналогов с МНН, которое имеет в своем составе элемент, отличающий МНН биоаналога от МНН препарата компании-инноватора. В странах Европейского Союза, где сосредоточено большее количество фармацевтических компаний, выводящих на рынок биоаналоги, наоборот, пока придерживаются прежней стратегии ВОЗ присвоения единого МНН всем регистрируемым биоаналогам. Однако этот подход планируется изменить, поскольку ВОЗ уже признала существующую политику неудовлетворительной и рассматривает возможность присвоения каждому биоаналогу уникального идентификатора. Одно из наиболее перспективных предложений в этом плане — создание ВQ-кодов, состоящих из случайных комбинаций четырех латинских букв, при этом если буквенные комбинации образуют слово, то такая комбинация использоваться не будет. Предполагается, что с ВQ-кодами будет создана база данных, содержащая информацию о торговом наименовании, производителе, производственных площадках и иную регуляторную информацию о каждом конкретном биоаналоге.

В настоящее время ВОЗ придерживается следующей политики по присвоению МНН биоаналоговым препаратам [4]. В случае если качественные характеристики биоаналога имеют высокую степень биоподобия и при аналитическом исследовании физико-химических свойств по существу не различимы от таковых для референтного препарата, при условии сохранения аминокислотной последовательности, очень высокого подобию пост-трансляционной модификации и сопоставимости эффективности и безопасности, такие биоаналоговые препараты считаются типом 1. В этом случае биоаналогу присваивается то же МНН, что и у препарата сравнения. Если качественные характеристики сопоставимы с таковыми для референтного препарата, но имеются значимые различия в анализируемых параметрах, при условии сохранения аминокислотной последовательности, от высокого до различающегося подобию пост-трансляционной модификации и сопоставимости эффективности и безопасности, такие биоаналоговые препараты считаются типом 2. В этом случае при присвоении биоаналогу МНН используется та же «общая основа», что и у референтного препарата, но с добавлением греческой буквы. Если различия биоаналога по параметрам качества, эффективности и безопасности с референтным биологическим лекарственным препаратом еще более существенны (качественные характеристики несопоставимы, аминокислотная последовательность аналогичная или различающаяся, пост-трансляционная модификация различается, а эффективность и безопасность аналогичны или различаются), то в этом случае биоаналогу присваивается другое МНН.

В целом, в настоящее время сформировалась общая позиция регуляторных органов различных стран в том, что замена референтного биологического лекарственного препарата на биоподобный препарат или замена одного биоподобного препарата другим биоподобным препаратом не должна проводиться произвольным образом без надлежащего государственного контроля и надзора.

ЛИТЕРАТУРА

- Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva: WHO; 1997.
- International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva: WHO; 2005.
- WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. 2013.
- WHO International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. A Review. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM). Medicines Policy and Standards (PSM) Department.
- Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Снегирева АА, Адонин ВК. Введение в европейское законодательство о лекарственных средствах. Биологические лекарственные средства. Ремедиум 2013; (9): 49–54.
- Васильев АН, Ниязов РР, Енгальчева ГН, Гавришина ЕВ, Тутер ЕА, Бекерман АН. Подтверждение качества, доклинические и клинические исследования биологических аналоговых лекарственных препаратов. Общие принципы. Ремедиум 2013; (6): 22–26.
- Ниязов РР, Горячев ДВ, Гавришина ЕВ, Ромодановский ДП, Драницына МА. Обоснование границ признания эквивалентности показателей качества, безопасности и эффективности при разработке биоаналогов. Экспериментальная и клиническая фармакология 2015; 78(6): 37–44.
- Романов БК, Глаголев СВ, Поливанов ВА, Леонова МВ. Мониторинг безопасности лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 3(4): 11–14.
- Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.

В рамках этой позиции, ВОЗ предложен следующий подход к решению проблемы присвоения МНН биоаналоговым лекарственным препаратам. Все биоаналоговые препараты в своем непатентованном наименовании должны иметь МНН референтного биологического лекарственного препарата в качестве первой части наименования. Это позволит однозначно идентифицировать референтный препарат сравнения для каждого биоподобного препарата. Вторая часть МНН должна идентифицировать препарат в качестве биоаналогового препарата и быть уникальной. Предлагаются два варианта реализации данного подхода. Первый заключается в присвоении второй части наименования в рамках программы МНН согласно утвержденной политике. Вторым, альтернативным подходом является разработка в рамках программы МНН рекомендаций, утверждающих согласованную схему присвоения наименований, которая может использоваться национальными регуляторными органами.

Таким образом, проблема присвоения МНН биоаналоговым лекарственным препаратам является глобальной и должна быть решена как можно быстрее, пока число зарегистрированных биоаналоговых препаратов является относительно небольшим.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В заключение стоит отметить актуальность и важность проблемы присвоения МНН инновационным биологическим и биотехнологическим лекарственным средствам, создание которых в последнее время активно ведется российскими разработчиками и производителями [10]. Присвоение МНН является критерием международного признания инновационности лекарственного средства, что следует рассматривать как одно из обязательных условий для успешного вывода отечественных инновационных лекарственных препаратов на международный рынок с целью реализации государственной программы «Фарма 2020».

REFERENCES

- Guidelines on use of International Nonproprietary Names (INNs) for Pharmaceutical Substances. WHO/PHARM S/Nom 1570. Geneva: WHO; 1997.
- International Nonproprietary Names: revised procedure. Procedure for the selection of recommended international nonproprietary names for pharmaceutical substances. EB115.R4. Geneva: WHO; 2005.
- WHO/EMP/RHT/TSN/2013.1. The use of stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances. 2013.
- WHO International Nonproprietary Names (INN) for Biological and Biotechnological Substances. A Review. Programme on International Nonproprietary Names (INN). Quality Assurance and Safety: Medicines (QSM). Medicines Policy and Standards (PSM) Department.
- Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Snegireva AA, Adonin VK. Introduction to the European legislation on medicines. Biological medicines. Remedium 2013; (9): 49–54 (in Russian).
- Vasiliev AN, Niyazov RR, Engalycheva GN, Gavrishina EV, Tuter EA, Bekerman AN. Confirmation of the quality, preclinical and clinical studies of similar biological medicinal products. General principles. Remedium 2013; (6): 22–26 (in Russian).
- Niyazov RR, Goryachev DV, Gavrishina EV, Romodanovskiy DP, Dranitsyna MA. Justification of the borders of the equivalence of indicators of quality, safety and efficiency in the development of biosimilars. Eksperimentalnaya i klinicheskaya farmakologiya 2015; 78(6): 37–44 (in Russian).
- Romanov BK, Glagolev SV, Polivanov VA, Leonova MV. Safety monitoring of medicines. Bezopasnost i risk farmakoterapii 2014; 3(4): 11–14 (in Russian).
- Purple Book: Lists of Licensed Biological Products with Reference Product Exclusivity and Biosimilarity or Interchangeability Evaluations. U.S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/Biosimilars/ucm411418.htm>.

10. Васильев АН, Гавришина ЕВ, Ниязов РР, Добровольский АВ, Тутер ЕА, Бекерман АН. Биологически аналогичные лекарственные препараты в Российской Федерации и перспективы их разработки. Ремедиум 2013; (7–8): 67–70.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Дудченко Валерия Валентиновна. Ведущий эксперт Управления экспертизы лекарственных средств № 1 Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук.

Бунытия Наталья Дмитриевна. Заместитель генерального директора по научной работе, д-р фарм. наук, профессор.

Яворский Александр Николаевич. Ученый секретарь, д-р мед. наук, профессор.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.

Российский университет дружбы народов. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.

Попов Павел Игоревич. Канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Яворский Александр Николаевич; Alexuavorsky@expmed.ru

Статья поступила 14.10.2015 г.

10. Vasiliev AN, Gavrishina EV, Niyazov RR, Dobrovolskiy AV, Tuter EA, Bekerman AN. Biologically similar drugs in the Russian Federation and prospects of their development. Remedium 2013; (7–8): 67–70 (in Russian).

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Dudchenko VV. Leading expert of expertise office of medicines № 1 of Center of expertise and control of finished pharmaceutical products. Candidate of Medical Sciences.

Bunyatyay ND. Deputy Director General for Scientific work. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Yavorsky AN. Scientific Secretary. Doctor of Medical Sciences, professor.

Merkulov VA. Deputy Director General for the expertise of drugs. Doctor of Medical Sciences, professor.

People's Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation.

Popov PI. Candidate of Biological Sciences.

Принята к печати 21.10.2015 г.