

**ОСОБЛИВОСТІ БІОСІМІЛЯРІВ ЯК ОБ'ЄКТА ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ****Ключові слова:** біосіміляр, винахід, ефективність, фармакоекономічний аналіз

Серед основних факторів розвитку ринку біосімілярів виділяють їх високу ефективність, наявність доказової бази, помірну ціну порівняно з оригінальними продуктами, широку сферу застосування, соціальну значимість і збільшення зацікавленості в них держави і фармацевтичних компаній з їх виробництва [1–3].

Перспективи розробки і клінічного використання біосімілярів розглядають багато авторів. Так, за даними Борисова Д. А. і співавт. у США зареєстровано 2 біосіміляра соматропіну, у ЄС – 14 (соматропін, філграстим, епоетин альфа, епоетин зета та ін.), в Японії – 2 (соматропін, епоетин альфа). В Індії зареєстровано найбільшу кількість біосімілярів (більше 40 торговельних найменувань, зокрема філграстим, епоетин альфа, інтерферон альфа, інсулін гларгін та ін.). На фармацевтичному ринку Росії присутні близько 20 біосімілярів вітчизняного виробництва (соматропін, інтерферон альфа, інтерферон бета, інсуліни та ін.). Є дані про реєстрацію біосімілярів як вітчизняного, так і імпортного виробництва в Україні. Так, компанія «Фармак» має досвід виробництва біосімілярів спільно зі світовими біотехнологічними компаніями. Із 1999 р. рекомбінантний інсулін (Фармасулін® Н) виробляється згідно з технологією «Eli Lilly». Окрім того, в рамках співпраці з «LG Life Sciences, Ltd» компанія виробляє еритропоетин, спільно з «Hangzhou Jiuyuan Gene» – еноксапарин натрію [4, 5].

Метою роботи став аналіз особливостей та основних тенденцій розвитку патентування технічних рішень у сфері створення біосімілярів і їх фармакоекономічна оцінка.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводили з використанням баз даних у мережі Інтернет: Українського патентного відомства, патентного відомства Росії, Європейської патентної організації, патентного відомства США, Адміністрації по контролю за ліками і харчовими продуктами, Європейського агентства лікарських засобів (European Medicines Agency), ДП «Державний експертний центр» МОЗ України. Використано ретроспективний, логічний, системно-аналітичний та фармако-економічний методи дослідження.

Результати дослідження та обговорення

Внаслідок складності структури біологічних продуктів і неможливості точного відтворення технології біосіміляри не можуть бути ідентичною копією оригінального препарату. Залежність біотехнологічного виробництва від живих клітин, функції яких неминуче варіюють, а також наявність домішок можуть значимо змінювати властивості біопрепаратів різних виробників [4]. На підставі вищезазначеного впливає, що при створенні біосіміляра існує можливість одержання нового винаходу.

Як відомо, не всі ідеї винахідників патентоспроможні. Винахід відповідає умовам патентоспроможності, якщо він є новим, має винахідницький рівень і є промислово експлуатативним [6]. Розглянемо виявлені приклади патентування біосімілярів у світовій фармацевтичній практиці.

Так, відомий оригінальний препарат Генотропін (Пфайзер), що містить синтезований за допомогою рекомбінантних технологій соматропін, ідентичний людському гормону росту. У Євросоюзі European Medicines Agency схвалило 2 біосіміляра цього препарату – Omnitrope (Sandoz) і Valtropin (Bio Partners). Представляє інтерес міжнародна заявка на отримання патенту № WO2004004781 компанії Sandoz «Рідка композиція з високою концентрацією людського гормону росту, що містить гліцин». Слід зазначити, що компанія Sandoz має патенти-аналоги на зазначену розробку у 7 країнах, що свідчить про її високий комерційний інтерес. Метою винаходу компанії Sandoz є підвищення стабільності препарату протягом тривалого часу, а також створення рідкої лікарської форми. Слід зазначити, оригінальний препарат – Генотропін – випускають у формі ліофілізату для приготування розчину для підшкірного введення, в той час як запропонований біосіміляр Omnitrope являє собою вже готовий розчин для вказаного шляху введення. Новизна, винахідницький рівень винаходу полягають у використанні як консерванта фенолу, в той самий час композиція вільна від допоміжних речовин – амінокислот, і готова до застосування. Останнє підвищує зручність застосування препарату та його комплаєнтність.

У Росії на основі соматропіну зареєстровано біосіміляр Растан, який захищений патентом Росії № 2233879. Розробка фахівців Інституту біоорганічної хімії Російської академії наук дає змогу одержувати рекомбінантний соматропін з високим виходом і за спрощеною технологією.

Окрім патентування нового виду лікарської форми біосіміляра, підвищення виходу цільового продукту і одержання його за спрощеною технологією, можна навести приклади патентування процесу очищення препарату. У цьому плані становлять інтерес біосіміляри оригінального біотехнологічного препарату – Епрекс (Janssen-Cilag) на основі епоетину альфа. European Medicines Agency схвалило 3 біосіміляра на основі епоетину альфа – Binocrit (Sandoz), Abseamed (Medice), Epoetin alfa Hexal (Hexal). Компанія Sandoz отримала 7 патентів-аналогів на розробку «Хроматографічне очищення рекомбінантного людського еритропоетину». Винахід компанії Sandoz визнано патентоздатним, оскільки в ньому досягнутий несподіваний результат: оптимізація процесу очищення препарату, висока чистота активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), що дає змогу запропонувати більшу безпеку лікарського засобу.

Є також дані про реєстрацію біосіміляра на основі епоетину альфа – Епокрін, який захищений патентом Росії № 2513689. Фахівці Державного НДІ особливо чистих біопрепаратів створили покращені антитіла до еритропоетину для його очищення.

Для біосімілярів також можна розглянути патентування способу лікування. Компанія Ф. Хоффманн-Ля Рош захищає свій біотехнологічний препарат Рекормон (епоетин бета, патент Росії № 2305554) як спосіб лікування. Так, заявлено про можливість використання еритропоетину і його аналогів для лікування порушень розподілу заліза при діабеті. Таким чином, продемонстровано нове показання для медичного застосування препарату еритропоетину.

До біотехнологічних засобів відносять оригінальний препарат Нейпоген (Ф. Хоффманн-Ля Рош) на основі філграстиму. European Medicines Agency схвалило 6 біосімілярів на основі філграстиму – Tenvagastim (Teva), Ratiograstim (Ratiopharm), Biograstim (CT Arznelmittle), Zarzio (Sandoz), FilgrastimHexal (Hexal), Nivestim (Hospira). У Росії слід зазначити зареєстрований вітчизняний біосіміляр на основі філграстиму – Граноген (ТОВ «Фармапарк»). Виявлено, що зазначена компанія володіє виключними майновими правами на патент Росії № 2440417 «Спосіб очищення рекомбінантного гранулоцитарного колонієстимулюючого фактора людини». Винахід дає можливість значно скоротити втрати білка під час очищення, підвищуючи загальний вихід філграстиму до 95% на останній стадії з відносною чистотою – 98,1%.

Таким чином, при патентуванні біосімілярів, тобто у разі наявності вже відомої сполуки в основі лікарського препарату, заявник може подавати матеріали заявки або на фармацевтичну композицію, або на спосіб її одержання.

Слід зазначити, що до винаходів на фармацевтичний склад пред'являють більш жорсткі вимоги. Склад – це готовий лікарський препарат, і для підтвердження його лікувальної дії даних *in vitro* і навіть *in vivo* може виявитися недостатньо. Експерти можуть додатково вимагати матеріали клінічних досліджень цього препарату.

Для біосіміляра у разі патентування необхідно представляти переконливу доказову базу (порівняльні доклінічні дослідження *in vitro* та *in vivo*, порівняльні токсикологічні, у тому числі імуногенності, та клінічні дослідження з оригінальним препаратом, фармакокінетичні дослідження з оригінальним препаратом), яка підтверджує його ефективність для лікування і профілактики певного захворювання. У разі необхідності наводять відомості про вплив засобу на етіопатогенез захворювання. Бажано подавати відомості про клінічні випробування із зазначенням способу, дози і тривалості прийому препарату.

Для характеристики композицій використовують зокрема: якісний склад (інгредієнти), кількісний склад (вміст інгредієнтів), структуру композиції, структуру інгредієнтів.

У разі патентування способу одержання біосімілярів наводять технологічні прийоми та умови їх реалізації, відомості щодо розчинників, екстрагентів та інших речовин, які застосовують під час виділення із сировини цільового продукту, режими виділення, прийоми очищення та інші параметри.

Таким чином, патенти на винаходи в галузі створення біосімілярів мають свої особливості. Під час їх патентування необхідна наявність належних достовірних даних, що засновані на доказовій базі та підтверджують відтворення цього винаходу.

В Україні зареєстровано цілу низку біосімілярів. Слід зазначити, що вартість біосімілярів значно нижча вартості оригінальних біопрепаратів, що робить їх більш доступними за ціною для населення. Так, у таблиці наведено деякі біосіміляри вітчизняного та зарубіжного виробництва та їх цінові переваги порівняно з оригінальними препаратами згідно з даними сайту МОЗ України (станом на 13. 02. 2015 р.). Із зазначеного випливає, що біосіміляри вітчизняного та зарубіжного виробництва дешевше, ніж оригінальні препарати, відповідно у 2,5 і 1,6 раза.

Т а б л и ц я

Порівняльна фармакоекономічна оцінка терапії вітчизняними та зарубіжними біосімілярами, а також оригінальними препаратами

Препарат, лікарська форма, виробник	Дозування	Задекларована оптово-відпускна ціна упаковки, грн.	Вартість курсу лікування, грн.	$K_{\text{дс}}$, %
Філграстим ¹				
Філграстим-Фармекс, р-н д/ін., Фармекс Груп (in bulk, Center of Molecular Immunology», Куба), Україна	300 мкг/мл (30 млн МО)	720,00	10 080,00	251
Філстим, р-н д/ін., Біофарма, Україна	300 мкг/мл (30 млн МО)	552,00	7 728,00	192
Теваграстим, р-н д/ін., Тева Фармацевтікал, Ізраїль, Тева Фарма, Нідерланди	300 мкг/мл (30 млн МО)	879,18	12 308,52	307
Зарсіо, р-н д/ін., Сандоз ГмбХ, Австрія	300 мкг/мл (30 млн МО)	846,31	11 848,34	295
Нейпоген, р-н д/ін., Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцарія	300 мкг/мл (30 млн МО)	1 038,68	14 541,52	362

Препарат, лікарська форма, виробник	Дозування	Задекларована оптово-відпускна ціна упаковки, грн.	Вартість курсу лікування, грн.	K_{as} , %
Соматропін ²				
Омнітроп, р-н д/ін., Сандоз ГмбХ, Австрія	5 мг (15 МО)	818,70	6 549,60	163
Зроста, пор. д/ін., Фармак, Україна спільно з LG Life Sciences, Ltd, Корея	1,33 мг (4 МО)	195,00	5 850,00	146
Генотропін, пор. д/ін., Пфайзер, Швеція	5,3 мг (16 МО)	2 019,33	16 154,64	402
Сайзен, пор. д/ін., Мерк Сероно, Італія	8 мг (24 МО)	1 420,01	7 100,05	177
Нордітропін, р-н д/ін., Ново Нордіск, Данія	10 мг (30 МО)	3 279,05	13 116,20	327
Соматин, пор. д/ін., Біофарма, Україна	1,3 мг (4 МО)	195,00	5 850,00	146
Гроутропін, р-н д/ін., Льюм'єр Фарма, Україна	1,34 мг (4 МО)	276,19	8 285,7	207
Епоетин альфа ³				
Епоетин-Фармекс, р-н д/ін., Фармекс Груп (in bulk, Center of Molecular Immunology, Куба), Україна	4000 МО/мл (№ 5)	900,00	7 200,00	179
Бінокрит, р-н д/ін., Сандоз ГмбХ, Австрія	40000 МО/мл (№ 6)	35 296,78	23 531,17	587
Епрекс, р-н д/ін., Сілаг АГ, Швейцарія	40000 МО/мл (№ 6)	46 940,70	31 293,80	780

П р и м і т к и: ¹ – філграстим, 14-денний курс лікування у хворих, які отримують інтенсивну мієло-супресивну цитотоксичну хіміотерапію з приводу злоякісних захворювань, 5 мг/кг/добу; ² – соматропін, 30-денний курс лікування порушення росту при недостатній секреції гормону росту у дітей, 0,035 мг/кг, середня вага дитини 38 кг (40 мг препарату/місяць); ³ – еритропоетин, 40 000 МО щотижня, 4 тижні (лікування анемії у хворих на рак, які проходять хіміотерапію); K_{as} – коефіцієнт адекватності платоспроможності (відношення середньої ціни препарату за певний період (місяць, квартал, рік) до середньої заробітної плати за певний період (місяць (4 000 грн.), квартал, рік), %).

Впровадження у виробництво високоефективних і безпечних біосімілярів для терапії найбільш актуальних захворювань (діабет, анемія, онкопатології та ін.) дає можливість вітчизняним фармацевтичними компаніям займати лідируючі позиції на внутрішньому ринку України, ефективно використовувати наявний інтелектуальний потенціал та сприяє престижу вітчизняної фармації.

В и с н о в к и

1. Біосіміляри відповідають критеріям патентоспроможності, які пред'являють до винаходів: новизна, винахідницький рівень, промислова придатність. Основними об'єктами для патентування біосімілярів є фармацевтична композиція, способи одержання АФІ, новий вид лікарської форми, способи лікування, нове показання до застосування відомих ЛЗ та ін.

2. Завданнями винаходів у разі патентування біосімілярів є: підвищення виходу цільового продукту, спрощення способу одержання, скорочення часу реалізації способу, підвищення ступеня очищення цільового продукту, розширення сировинної бази, підвищення стабільності, збільшення фармакологічної активності або розши-

рення спектру дії, підвищення біодоступності, зниження токсичності цільового продукту, поліпшення споживчих властивостей (зручність у використанні) та ін.

3. Виявлено суттєві фармакоекономічні переваги біосімілярів вітчизняного виробництва (вартість нижча у 2,5 раза) порівняно з оригінальними ЛЗ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Проценко М. В., Ягудина Р. И. Биотехнологические лекарственные средства и биоподобные препараты: обзор практического применения и нормативной базы регулирования обращения // Фармакоэкономика. – 2010. – Т. 3, № 4. – С. 13–21.
2. Blackstone E. A., Joseph P. F. The economics of biosimilars // Am. Health Drug Benefits. – 2013. – N 6 (8). – P. 469–478.
3. Abraham I., Han L., Sun D. Cost savings from anemia management with biosimilar epoetin alfa and increased access to targeted antineoplastic treatment: a simulation for the EU G5 countries // Future Oncol. – 2014. – N 10 (9). – P. 1599–1609.
4. Борисов Д. А., Проценко М. В., Печенкин А. В. Перспективы развития рынка биотехнологических лекарственных средств в России // Фармакоэкономика. – 2011. – № 3. – С. 35–39.
5. Генерики и биосимиляры в России и странах СНГ: уроки настоящего и взгляд в будущее // Аптека – 2012. – № 37 [Електронний ресурс]. – Режим доступа: www.apteka.ua
6. Посилкіна О. В., Литвінова О. В., Грошовий Т. А. Патентознавство: Навч. посіб. для студ. вищ. фармац. та мед. навч. закл. – Харків: НФаУ, 2013. – 272 с.

Надійшла до редакції 14. 04. 2015.

Е. В. Литвинова

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

ОСОБЕННОСТИ БИОСИМИЛЯРОВ КАК ОБЪЕКТА ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Ключевые слова: биосимиляр, изобретение, эффективность, фармакоэкономический анализ

АННОТАЦИЯ

Среди основных факторов развития рынка биосимиляров выделяют их высокую эффективность, наличие доказательной базы, умеренную цену по сравнению с оригинальными продуктами, широкую сферу применения, социальную значимость и увеличение заинтересованности в них государства и фармацевтических компаний в их производстве.

Целью работы явился анализ особенностей и основных тенденций развития патентования технических решений в сфере создания биосимиляров и их фармакоэкономическая оценка. Продемонстрировано, что биосимиляры соответствуют критериям патентоспособности, предъявляемым к изобретениям: новизна, изобретательский уровень, промышленная применимость. Основными объектами для патентования биосимиляров являются фармацевтическая композиция, способы получения АФИ, новый вид лекарственной формы, способы лечения, новое показание к применению известных лекарственных средств и др. Задачами изобретений при патентовании биосимиляров являются: повышение выхода целевого продукта, упрощение способа получения, сокращение времени реализации способа, повышение степени очистки целевого продукта, расширение сырьевой базы, повышение стабильности, увеличение фармакологической активности или расширения потребительских свойств (удобство применения) и др. Охарактеризована стратегия правовой охраны биосимиляров иностранными заявителями, в том числе в Украине, России, Евросоюзе и США. Вывявлены существенные фармакоэкономические преимущества биосимиляров отечественного производства (стоимость ниже в 2,5 раза) по сравнению с оригинальными лекарственными средствами.

Key words: biosimilars, invention, efficiency, pharmacoeconomic analysis

ABSTRACT

Main factors of the development of biosimilars market are their high efficiency, the availability of evidential base, a reasonable price compared to the original products, broad field of application, the social importance and increasing interest in these states and pharmaceutical companies for their production.

The aim of the work is analysis of special aspects and main trends in development of patenting of technical solutions for the creation of biosimilars and their pharmacoeconomic evaluation.

It has established that biosimilars meet the criteria of patentability are required for inventions: novelty, inventive step, industrial applicability. The main objects of biosimilar patent are pharmaceutical composition, methods of producing the API, new dosage form, the methods of treatment, a new indication for known drugs, and others. Objects of the invention at biosimilar patenting are: increase in the yield of the desired product; simplification of method; reducing the time of the method; increasing purity of the target product; expanding resource base; increase stability, increase or enhancement of pharmacological activity, increased bioavailability, decreased toxicity of the desired product, improved consumer properties and others. It was characterized the strategy of legal protection of biosimilars by foreign applicants, including in Ukraine, Russian Federation, the European Union and United States. It was showed significant pharmacoeconomic benefits of biosimilars by domestic production (cost below 2.5 times) compared to the original drug.

Електронна адреса для листування з автором: hlitvinova@mail.ru