

КАЧЕСТВО АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ

Н.Ф. Фаращук, докт. мед. наук, профессор, Ю.П. Корякина, канд. биол. наук

Смоленская государственная медицинская академия;

214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

*E-mail: tsuman-yu@mail.ru

Как показали сравнительные исследования оригинальных анти-микробных препаратов и их дженериков, в последних часто присутствуют посторонние примеси нерастворимых частиц, продукты деградации действующего вещества, отличия в его содержании и другие нарушения. Согласно результатам исследования, необходимо создание единой и доступной для врачей базы данных по оригинальным и воспроизведенным антимикробным препаратам и их био- и терапевтической эквивалентности.

Ключевые слова: антимикробные препараты, дженерики, качество, эффективность, эквивалентность.

В настоящее время широкое распространение дженериков обусловлено требованием времени, так как позволяет значительно снизить расходы на лекарственные средства (ЛС). Использование дженерика требует доказательства его сопоставимости с оригинальным препаратом как по критериям количественного и качественного состава действующих веществ, так и по критериям терапевтической эффективности и безопасности. В России эта проблема приобретает особую актуальность, так как в нашей стране не существует ограничений на регистрацию воспроизведенных препаратов и количество ЛС, содержащих одно и то же действующее вещество, может исчисляться десятками, а иногда и сотнями. По доле потребляемых дженериков в денежном эквиваленте Россия находится в первой пятёрке, а по объёму – в первой тройке мировых государств [9]. Качество препаратов является важным фактором, обеспечивающим эффективность антибактериальной терапии. Применение некачественных дженерических антибиотиков приводит к формированию резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам, к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности [2].

Производственные стандарты и проверки качества отличаются в различных странах и фармацевтических компаниях. Так, Фармакопея США (USP) не даёт никаких спецификаций на ограничение содержания посторонних частиц в парентеральных препаратах [11], однако требует при производстве дженерика строгого соблюдения стандартов надлежащей производственной практики (GMP). В России на конец 2010 г. стандарту GMP соответствовало только 56 из 454 отечественных производителей ЛС [8]. С 2014 г. правила GMP стали обязательными для всех российских фармацевтических предприятий [6]. Условия производства дженериков, внедряемых в государствах СНГ, также не в полной мере соответствуют международным требованиям GMP, а условия производства препаратов-дженериков, импорти-

руемых из третьих стран, практически не контролируются из-за отсутствия инспекторов по GMP и/или соответствующих законодательных и нормативных актов. Лишь немногие из производителей дженериков отслеживают нежелательные эффекты своих препаратов.

Качество воспроизводимых препаратов в значительной степени определяется качеством субстанции. Учитывая себестоимость производства дженериков, производители часто закупают более дешёвые субстанции в Китае, Индии, Вьетнаме и других недостаточно контролируемых странах. Качество таких субстанций может быть невысоким вследствие изменения методов синтеза, приводящих к появлению токсичных примесей и продуктов деградации. Оказывают влияние на качество дженериков и вспомогательные вещества. Они могут влиять на биодоступность и приводить к развитию токсических и аллергических реакций. Качество лекарственных препаратов может зависеть и от упаковочных материалов, непосредственно контактирующих с ними.

При сравнении оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий выделяют 3 типа эквивалентности: фармацевтическую, фармакокинетическую (биоэквивалентность) и терапевтическую. При исследовании фармацевтической эквивалентности устанавливают эквивалентность препаратов по качественному и количественному составу лекарственных компонентов, используя фармакопейные тесты. Содержание токсических примесей, наличие продуктов деградации, качество наполнителя не оцениваются. Сравнительные исследования с оригинальным препаратом единичны, чаще не рандомизированы, отсутствует стандарт допустимых отклонений в клинической эффективности и безопасности [9].

Для того, чтобы воспользоваться экономическим преимуществом дженериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества и внедрение в практику научно обоснованных критериев оценки эффективности и безопасности дженерических препаратов, производимых различными фирмами [1]. Для выявления нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции. Для этих целей разрабатываются подходы и методики для выделения и идентификации примесей и продуктов деградации, связанных с процессом производства, при использовании массовой спектрометрии, ядерного магнитного резонанса, высокоэффективной жидкостной хроматографии [4, 15].

Исследование качества оригинального кларитромицина (Клацид) и 65 его дженериков из 18 стран Европы, Латинской Америки, Азии, Африки и Тихоокеанского регио-

на показало, что у 9% образцов, в том числе и европейских производителей, содержание кларитромицина не соответствовало стандартам компании-разработчика оригинального препарата (95–105% от дозы, указанной на упаковке). Из 50 исследованных в данном эксперименте дженериков 34% показали меньшую скорость высвобождения активного кларитромицина при растворении по сравнению с оригинальным препаратом. Однако большинство из них соответствуют нормам растворимости (80% препарата за 30 мин). Значительное число (19%) дженериков имело превышение рекомендованного 3-процентного лимита посторонних примесей. При этом 30% лекарственных средств превысили 0,8-процентный лимит по диоксиметилэритромицину А [2]. В другом исследовании [14] оригинальный кларитромицин (Клацид) сравнивали с 40 копиями, производимыми в 18 странах Латинской Америки, Азии и Африки, в отношении биоэквивалентности, применив стандарты USP. Основные результаты сформулированы следующим образом: 80% дженериков отличались от оригинала по количеству действующего вещества в одной единице продукта; количество примесей, не имеющих отношения к действующему веществу – кларитромицину, – в большинстве образцов было больше, чем в оригинале. В самом «лучшем» дженерике их 2%, в «худшем» – до 32%.

Примером отсутствия терапевтической эквивалентности могут служить результаты сравнительного изучения антигипертензивной эффективности дженериков эналаприла и оригинального ЛС – Ренитека. Показано, что в дозе ренитека 12 мг, необходимой для достижения целевого артериального давления, были эквивалентны различные дозы дженериков [3].

Исследование качества оригинального меропенема (Меронем) и двух его дженериков – Меропенем Спенсер и Меропенем Веро, – представленных на отечественном рынке, [4] показало, что образцы меропенем спенсер характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона (от 20 мин до 3 ч) и содержали различное количество нерастворимых примесей (даже через 4 ч после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы). Относительное содержание примеси, расцененной как продукт деградации меропенема, для препарата «Меропенем Спенсер» в 2 раза превысило ее содержание в 2 других препаратах [1].

Согласно результатам изучения фармацевтических свойств наиболее популярных в России дженериков азитромицина (Азинорт и Азитрал), общее количество примесей в копиях в 3,1–5,2 раза превышает таковое в оригинале (Сумамед), в том числе неизвестных примесей – в 2–3,4 раза [5]. Растворение препарата «Азитрал» происходило в 4 раза дольше, чем таковое оригинального препарата «Сумамед» и в 3 раза дольше препарата «Азинорт».

В ходе исследования препаратов левофлоксацина: дженерика Элефлокса и оригинального Таваника выявили присутствие в их образцах незначительных количеств растворимой примеси; нерастворимых примесей не обнаружили.

В ходе анализа 11 препаратов цефалоспоринов для инъекций установили, что 2 из них превышали требования USP по содержанию частиц, эффективный диаметр которых 10–25 мкм [15]. Определение количества и размеров загрязняющих частиц в 3 препаратах цефалоспоринов (Цефалотин, Цефапирин и Цефрадин) и новом препарате, порошке для инъекций натриевой соли анофилизированного цефалоспоринов, показало, что в диапазоне 10–24 мк изуча-

емые препараты содержали значительно большее количество частиц, чем анофилизированный препарат [12].

При исследовании фармацевтической эквивалентности 34 дженериков цефтриаксона оригинальному препарату «Роцефин» проводили 17 количественных и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препарата, согласно Американской и Европейской фармакопеям. Результаты этой работы выявили существенную разницу в показателях фармацевтического качества дженерических препаратов цефтриаксона при сравнении их с брендом. В 18 случаях были нарушены стандарты качества, установленные Европейской и Американской фармакопеями, в 100 случаях – фармацевтические стандарты компании-производителя оригинального препарата. У 1 дженерика были выявлены отклонения по 10 показателям. Чаще всего при тестировании обнаруживали нарушение прозрачности раствора и наличие примеси титриазина, что может свидетельствовать о разложении активного вещества, т.е. служит индикатором фармацевтического качества. У 4 протестированных дженериков была нарушена стерильность упаковки. В 18 из 34 исследованных препаратов содержание посторонних примесей превышало таковое в Роцефине в 5 раз, а в 11 препаратах – более чем в 10 раз [13].

Изменение фармацевтических свойств препарата-дженерика снижает его биодоступность, что в результате приведет к изменению его специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта.

Для клинициста крайне важны данные об аналогичности дженерика и оригинального препарата. Ответственность за недостаточную информированность врача несет государство, которое должно обеспечивать все категории населения непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС [7].

Наиболее оптимальный путь совершенствования российской фармацевтической отрасли заключается в сотрудничестве частного бизнеса с государством, предполагающем создание государственно-частного партнерства с долевым финансированием, когда каждая сторона вкладывает имеющиеся у нее ресурсы и одновременно берет на себя часть потенциальных рисков. Такой подход хорошо зарекомендовал себя во многих странах. Одновременно с этим необходимо развитие собственного производства не только готовых лекарственных форм, но и сырья. Чтобы снизить зависимость России от поставки импортных субстанций, необходимы значительные инвестиции в модернизацию производства, включая закупку оборудования, финансирование научных разработок, создание маркетинговой стратегии реализации субстанций и др. [8].

Принимая во внимание сложность при осуществлении государственного контроля качества ЛС, предлагается возложить такого рода обязанности на независимые институты, обладающие необходимыми техническими средствами. Первый шаг в получении такого опыта – сравнение фармацевтического качества уже зарегистрированных антибиотиков с возможными кандидатами на вхождение в данный сектор рынка. Следующие шаги при доказательстве взаимозаменяемости препаратов – изучение биоэквивалентности, а также сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности [10].

Внедрение в нашей стране стандартов GMP повысит качество дженериков, их эффективность и безопасность.

В основе концепции GMP лежит принципиально новый подход к обеспечению качества ЛС, а именно переход от контроля качества готовой продукции к обеспечению ее качества во время процесса производства. При этом в первую очередь контролируются процесс производства и различные производственные факторы (здания, помещения, оборудование, персонал и т.д.). Поэтому только соблюдение принципов, требований и норм правил GMP на фармацевтических предприятиях гарантирует выпуск эффективных и безопасных ЛС надлежащего качества [8].

Вывод

Закрепление на законодательном уровне критериев взаимозаменяемости лекарственных препаратов, создание единой базы оригинальных и воспроизведенных препаратов и доступность информации об их био- и терапевтической эквивалентности позволит повысить качество препаратов, используемых в нашей стране.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества дженериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам. КМАХ, 2010; 12. (4): 314–320.
2. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии. Фарматека, 2009; 6: 22–29.
3. Недогода С.В., Марченко И.В., Чалыби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность дженериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (Ренитека, Энапа, Эднита, Инворила, Энваса и Энама) и стоимость лечения больных гипертонической болезнью. Артериальная гипертензия, 2000; 1: 52–55.

4. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и дженерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? КМАХ, 2010; 12: 31–40.
5. Панышин Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? Фармацевтический вестник, 2003; 16: 23.
6. Степанова И. Лечить и не калечить. Основной приоритет – качество лекарственных препаратов. Медицинская газета, 2014; 42: 12.
7. Тарловская Е.И. Дженерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Рус. мед. журнал, 2008; 16. (5): 333–337.
8. Тельнова Е.А. О системе контроля качества лекарственных средств. Вестник Росздравнадзора, 2010; 4: 10–16.
9. Трухан Д.И. Оригиналы и дженерики: перезагрузка в свете экономического кризиса. Справочн. поликлинич. Врача, 2012; 5: 4–8.
10. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны дженериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом. Качествен. клин. практика, 2013; 2: 63–68.
11. Bikhazi A.B., Shiatis J.A., Haddad A.F. Quantitative estimation of particulate matter in pharmaceutical preparations intended for intravenous administration. J. Pharm. Sci., 1977; 2 (66): 181–186.
12. Kilarski D.J., Visconti J.A., Frank S.G. Particulate matter in four reconstituted cephalosporin injections. Am. J. Hosp. Pharm., 1983; 4 (40): 619–623.
13. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocefin. J. Chemother., 2003; (15): 357–368.
14. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. Clin. Drug Investig., 2005; 25: 135–152.
15. Parkins D.A., Taylor A.J. Particulate-matter content of 11 cephalosporin injections: conformance with USP limits. Am. J. Hosp. Pharm., 1987; 5 (44): 1111–1118.

Поступила 12 сентября 2014 г.

QUALITY OF PARENTERAL ANTIBIOTICS

Professor N.F. Farashchuk, MD; Yu.P. Koryakina, PhD

Smolensk State Medical Academy; 28, Krupskaya St., Smolensk 214019

SUMMARY

A substantial proportion of antibiotics are manufactured as parenteral dosage forms. Their bioavailability is not being investigated in this situation. Quality is most relevant for generic drugs, particularly when there is no certainty that the good manufacturing practice (GMP) standards are followed during their production. Comparative investigations of original and generic antibiotics have revealed that the latter frequently contain foreign impurities as insoluble particles and degradation products of the active ingredient and that there are differences in its content, and other violations. To take economic advantage of the generics, there is a need for an effective system for their quality control, as well as the introduction of GMP standards from a manufacturing process to ready-made products. It is shown that it is necessary to develop own manufacture of substances, to set up a uniform database that is accessible to physicians on original and generic antibiotics and their biological and therapeutic equivalence.

Key words: antibiotics, generics, quality, efficacy, equivalence.

REFERENCES

1. Zyryanov S.K., Belousov Yu.B. Quality of generic drug products and equivalence to original drug products. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemotherapy. 2010; 12 (4): 314–320 (in Russian).
2. Maev I.V., Samsonov A.A., Golubev N.N. Clarithromycin as an integral component of antihelicobacter therapy. Pharmateka, 2009; 6: 22–29 (in Russian).
3. Nedogoda S.V., Marchenko I.V., Chalyabi T.A. Comparative antihypertensive efficiency of generic angiotensin-converting enzyme – enalapril (Renitek, Enap, Ednit, Invoril, Envas and Enam) and cost of treatment at patients with hypertension. Arterial Hypertension, 2000; 1: 52–55 (in Russian).
4. Nikulin A.A., Tzuman Yu.P., Martynovich A.A., Edelstein M.V., Kozlov R.S. To the question of interchangeability of original and generic parenteral antimicrobials. Clin. Microbiol. Antimicrob. Chemotherapy. 2010; 12: 31–40 (in Russian).
5. Panyushin R. Original and generic drug products: unity or conflict of opposites. Pharm. J., 2003; 16: 23 (in Russian).
6. Stepanova I. To treat and to not cripple. The basic priority is a quality of drug products. Med. Newspaper, 2014; 42: 12 (in Russian).
7. Tarlovskaya Ye.I. Generics and original drug products: a view of the practical physician. Rus. Med. Magazine, 2008; 16 (5): 333–337 (in Russian).
8. Telnova Ye.A. About the monitoring system of medical products' quality. J. Roszdravnadzor, 2010; 4: 10–16 (in Russian).
9. Trukhan D.I. Original and generic drug products: reboot in the view of an economic crisis. Guide Polyclinic. Physician., 2012; 5: 4–8 (in Russian).
10. Khoseva Ye.N., Morozova T.Ye. Economic advantages and weaknesses of generics in the system of medicinal maintenance of the population in Russia and abroad. Qualitative Clin. Practice., 2013; 2: 63–68 (in Russian).
11. Bikhazi A.B., Shiatis J.A., Haddad A.F. Quantitative estimation of particulate matter in pharmaceutical drug products for intravenous administration. J. Pharm. Sci., 1977; 2 (66): 181–186.
12. Kilarski D.J., Visconti J.A., Frank S.G. Particulate matter in four reconstituted cephalosporin injections. Am. J. Hosp. Pharm., 1983; 4 (40): 619–623.
13. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocefin. J. Chemother., 2003; 15: 357–368.
14. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. Clin. Drug Investig., 2005; 25: 135–152.
15. Parkins D.A., Taylor A.J. Particulate-matter content of 11 cephalosporin injections: conformance with USP limits. Am. J. Hosp. Pharm., 1987; 5 (44): 1111–1118.