

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 13, №2*

2014



**ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ НАУКИ****ОБЗОРЫ***УДК 615.33***ПРОБЛЕМА ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ГЕНЕРИКОВ ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ НА ПРИМЕРЕ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ****© Цюман Ю.П., Фаращук Н.Ф.***Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* Мировая тенденция распространения генериков обязывает к более пристальному вниманию к их качеству и эффективности. Продажа генерических препаратов в России резко возросла за последние 5 лет. Причем, часто наблюдается отличие в ряде физико-химических свойств воспроизведенных препаратов от оригинального продукта и друг от друга. Вопрос качества антибиотиков, самой многочисленной группы лекарственных средств, представляет особый интерес, так как значительная часть антимикробных препаратов выпускается в лекарственных формах для парентерального введения, а изучение биодоступности в данной ситуации не проводится. Для таких лекарственных форм абсолютно необходимым является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные примеси могут представлять потенциальную угрозу для здоровья пациента.

*Ключевые слова:* генерики и бренды, эффективность, качество, примеси в антибиотиках

**EFFICACY AND SAFETY OF ANTIMICROBIAL GENERICS FOR PARENTERAL ADMINISTRATION  
Tsyuman Yu.P., Farashchuk N.F.***Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* The world tendency of generics wide use draws a particular attention to their quality and efficacy. Sale of generics preparations in Russia has sharply increased for the last 5 years. Certain differences in the number of physical and chemical properties of the reproduced preparations from the original medication and from each other are often observed. The issue of antibiotics quality which constitute the most numerous group of medical preparations, is of special interest as a significant part of antimicrobial preparations is manufactured for parenteral administration, but the study of bioavailability is not currently carried out. For such forms of medications, it is of prime necessity to reveal microbial contamination, foreign particles, waste products, solvent residual and pollution with inorganic substances, because all these impurities can be a potential threat for the health of the patient.

*Key words:* generics and brands, efficacy, quality, impurities in antibiotics

**Введение**

В условиях неуклонного роста фармацевтического рынка и уровня потребления лекарств качество лекарственных препаратов представляет собой важный аспект оказания эффективной медицинской помощи.

Отечественная фармацевтическая промышленность, основой которой является производство субстанций ЛС, практически уже не существует. В 1992 г. в России предприятия-производители обеспечивали потребность в субстанциях для производства антибиотиков – на 85%. За прошедшие 15 лет общее производство субстанций по номенклатуре снизилось более чем в 3 раза, а в натуральном выражении — почти в 18 раз, в том числе антибиотиков – в 100 раз [26]. Российские фармацевтические компании не менее чем в 90% случаев приобретают активные субстанции за рубежом. Росздравнадзор глубоко озабочен низким качеством приобретаемых активных фармацевтических субстанций [16]. С точки зрения Всемирной организации здравоохранения,

генерик является «мультиисточниковым» продуктом. То есть генерик собирают как детский конструктор. Все детали выполнены разными производителями, и, естественно, качество генериков зависит от всех участников [8].

Наиболее обсуждаемым вопросом в последние десятилетия является вопрос выбора между оригинальным препаратом и генериком. В результате влияния целого ряда факторов, в первую очередь экономических, во 2-м десятилетии XXI в. препаратом выбора становится качественный генерик с доказанной фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Как правило, мы отдаем предпочтение оригинальному препарату только при отсутствии качественного генерика. За последние 5 лет продажа генерических лекарств на семи ключевых рынках мира возросла в объемном выражении на 46% [31].

По данным IMS Health и DSM Group, в настоящее время на долю генериков приходится от 77 до 88% в натуральном выражении с тенденцией к увеличению [7]. В США на долю генерических препаратов приходится 12% фармрынка, в Канаде – 64%, Японии – 30% [30]. Доля генериков на рынках европейских стран превышает 25% и приближается к 100%. Высокий уровень пенетрации генерических ЛП отмечается в Германии (85%), Польше (85%), Великобритании (80%) и Франции (80%) [10, 18]. В России на долю генериков приходится абсолютное большинство продаваемых средств. Так, в Государственном реестре ЛС [6] в 2010 г. было зарегистрировано 19 347 наименований, из них оригинальные препараты составляли всего 7,5% (1 451), генерики – 92,5% (17 896 наименований) [5, 32].

Целью производства генериков является не замена или вытеснение оригинальных препаратов с фармацевтического рынка, а повышение доступности лекарственного обеспечения для всех слоев населения. Формулируя политику в отношении лекарств, ВОЗ считает, что при закупке и назначении лекарств в первую очередь следует иметь в виду, что основной целью здравоохранения является обеспечение качественными лекарствами тех, кто в них нуждается, и по ценам, доступным для них или для их страны [18].

### **Проблема качества препаратов**

При сравнении оригинальных препаратов и их воспроизведенных копий выделяют три типа эквивалентности: фармацевтическая эквивалентность, фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность) и терапевтическая эквивалентность. Фармацевтическая эквивалентность – эквивалентность препаратов по качественному и количественному составу лекарственных компонентов, которая определяется по фармакопейным тестам [72]. Важным является и отсутствие значительных отклонений в составе вспомогательных компонентов, которые могут изменить качество препарата, его биодоступность, а иногда и привести к токсическим или аллергическим реакциям [17]. В США при повторной проверке биоэквивалентности обнаруживаются расхождения данных в 20% случаев [24].

При изучении эквивалентности антибактериальных средств фармацевтическая эквивалентность имеет огромное значение, поскольку значительная часть химиотерапевтических средств выпускается в лекарственных формах для парентерального введения. Так как такие препараты попадают непосредственно в системный кровоток, минуя пищеварительную систему, то изучение биодоступности таких лекарственных средств не проводится. Немаловажным при изучении химической идентичности двух лекарственных средств является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнения неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные посторонние примеси могут представлять собой потенциальную угрозу здоровью пациента [3].

Хотя состав генериков и должен максимально соответствовать таковому оригинальных препаратов, с учетом нюансов технологий изготовления, а также многих других субъективных факторов добиться желаемой идентичности на практике чрезвычайно сложно [15].

Воспроизведенные препараты часто отличаются как от оригинального продукта, так и друг от друга рядом физико-химических свойств и это неизбежно влечет за собой изменение (чаще всего, снижение) их терапевтической активности или ухудшение профиля безопасности применяемых воспроизведенных препаратов. В клинической практике нередко встречается развитие тяжелых аллергических реакций при приеме генерика у пациентов, которые до этого длительное время принимали оригинальный препарат без каких-либо побочных явлений [13].

По данным исследований ВОЗ, 10-20% генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку. Это

обусловлено использованием более дешевых и менее очищенных химических веществ и субстанций [13, 43]. При изготовлении генериков используются модифицированные методы синтеза, которые могут приводить к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т.д.

Химические примеси, появляющиеся в процессе синтеза того или иного лекарства или из-за его нестабильности, могут спровоцировать токсические явления при его употреблении. Примеси и продукты деградации как результат изменения формы соли активного компонента потенциально могут оказывать и генотоксичный эффект [60].

Загрязнение посторонними частицами может быть охарактеризовано как нерастворимый материал неизбежно присутствующий в парентеральных растворах [57, 65]. В настоящее время чрезвычайно трудно, и соответственно дорого, удалять материал в диапазоне 1 микрон и субмикрон. Фармацевтические препараты-генерики для внутривенного введения, будучи доступными из-за низкой стоимости, всегда содержат некоторые частицы с размерами от молекулярного уровня до видимого или различные совокупности частиц [50].

Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. Загрязнение лекарственных средств может произойти во время их производства [68], транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях. Например, возможно попадание частиц стекла при вскрытии ампулы, частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов или шприцы [3]. Чужеродные неорганические частицы, такие как металл, ржавчина, стекло, песок, краска, и т.д., могут по неосторожности попасть в лекарственные препараты или при недостаточном внимании к условиям изготовления [46]. Есть данные о присутствии частиц в парентеральных растворах, таких как волокна асбеста, частицы резины, химические примеси, волокна целлюлозы, грибы, крахмал, диатомовые водоросли [42, 47].

Главная опасность наличия в инъекционном растворе твердых частиц – возможность закупорки сосудов, которая может вызвать смертельный исход в случае, если закупоренными окажутся сосуды, питающие сердце или продолговатый мозг [2].  
<http://vko.kiron.info/sites/files/node/0266/image004.gif>

Твердые микроскопические частицы могут приводить к развитию нежелательных реакций различной степени тяжести: от скрытых легочных гранулем, локальных инфарктов в тканях до тяжелых дыхательных расстройств и летального исхода [3]. Особенно опасен асбест, т.к. содержащийся в нем хризотил может быть причиной злокачественных новообразований. Это послужило основанием для запрета на использование асбеста в производстве инъекционных препаратов. Волокна целлюлозы и частички полимеров, введенные внутривенно, могут являться причиной гранулем и микротромбов в легких больных.

Проблема примесей в препаратах, вводимых внутривенно, давно интересовала ученых медиков. Так, например, проводились исследования на здоровых животных с целью демонстрации клинически значимых неблагоприятных эффектов введения примесей. В 1949 г. von Glahn W.C. вводил хлопковые волокна внутривенно кроликам и наблюдал формирование легочных гранулём вокруг волокон, застрявших в пределах легочного микрообращения [49]. Wartmann W.B. (1951 г.) и сотрудники наблюдали легочные гранулёмы у кроликов после внутривенной инъекции волокон от фильтровальной бумаги. Stehbens W.E., и Florey H.W. (1960 г.) вводили кроликам внутривенно частицы в диаметре 0,2-0,5 мм и обнаружили микротромбоз, связанный с тромбоцитами и нейтрофилами. Есть данные Garvan J.M. и Gunner B.W. (1963 г.), которые сообщают, что в экспериментах, выполненных на кроликах, получающих загрязненные растворы, в легких были обнаружены капиллярные и артериальные гранулёмы. По оценкам, на каждые 500 мл внутривенно вводимого раствора на каждого кролика приходилось 5000 гранулем.

Sarrut и Nezelof описали 25 случаев легочных артериальных повреждений при вскрытии трупов младенцев, которые получили внутривенные инъекции больших объемов жидкостей [67]. Было также несколько сообщений, описывающих вредные последствия при использовании внутривенных препаратов из-за загрязняющих частиц, в пределах от офтальмологических осложнений [38], инфаркта ткани [55, 70], и серьезных легочных нарушений [41, 44, 52] до смертельной критически опасной остановки сердца [40, 76]. Наконец, несколько сообщений указывали на легочные осложнения из-за загрязняющих частиц в кардиоплегических растворах [51, 63]. Особенно интересным в исследовании Walpot H. и коллег (1989 г.) было наблюдение, что большинство микротромбозов было связано с частицами меньше 2 мм в диаметре (стекло, латекс, и полимеры), которые составляют большую часть загрязняющих частиц во внутривенных жидкостях. Проблема загрязнения частицами может возникнуть при парентеральном введении труднорастворимых антимикробных препаратов [17, 22].

Очевидно, для того, чтобы воспользоваться экономическим преимуществом генериков, 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 генерических препаратов, которые производятся различными фирмами [13].

В ряде статей [36, 65] описываются разработанные подходы и методы для выделения и идентификации примесей и продуктов деградации, связанных с процессом производства, при использовании массовой спектрометрии, ядерного магнитного резонанса (ЯМР), высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC).

### **Законодательная база и стандарты качества**

Для выявления нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза препаратов. Производственные стандарты, так же как и проверки качества с целью ограничения механического загрязнения очень отличаются в различных странах и фармацевтических компаниях [45, 58, 59, 73, 77] и примеси могут быть полностью непредсказуемыми в увеличивающемся объеме некачественных лекарственных препаратов [35, 56]. Например, USP (Фармакопея США) не дает никаких спецификаций на ограничение содержания посторонних частиц в парентеральных препаратах [39]. Однако, должна быть уверенность, что при производстве генерика соблюдаются стандарты GMP [19].

В течение многих лет крупнейшие фармацевтические компании работали над тем, чтобы не допустить конкуренции со стороны представителей генерического бизнеса. Однако теперь многие из R&D-компаний сами присоединяются к числу тех, кому противостояли все это время. Например, компания Pfizer приобрела права на маркетинг 12 инъекционных антибиотиков в США и Европе, включая пенициллины и цефалоспорины. Компания Astra Zeneca в марте 2010 г. сообщила о своем партнерстве с Torrent Pharmaceuticals, в результате которого компания первоначально получает 18 генериков, произведенных индийским партнером, которые снабдит своим товарным знаком. В феврале 2011 г. FDA был запрещен импорт в США 4 антибиотиков из группы цефалоспоринов: Cefazolin, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, произведенных компанией Augobindo для компании Pfizer. В этой связи в ближайшее время высока вероятность проведения сравнительных исследований эффективности и безопасности оригинальных препаратов, произведенных аутсорсингом в Индии и Китае, с качественными генериками, произведенными по стандартам GMP. Очень вероятно, что результаты таких исследований будут не в пользу аутсорсинговых оригинальных препаратов.

В странах ЕС генерики, наряду с инновационными ЛС, отвечают общим требованиям качества, эффективности и безопасности, заложенным в рамках гармонизированных регламентов.

К сожалению, российские генерики на сегодняшний день не могут конкурировать с европейскими по качеству. Руководитель Федерального агентства по надзору в сфере здравоохранения и социального развития («Росздравнадзор») Е. А. Тельнова отметила, что на конец 2010 г. стандарту GMP соответствует только 56 из 454 российских производителей. При исследовании фармацевтической эквивалентности не оцениваются содержание токсических примесей, наличие продуктов деградации, качество наполнителя. Сравнительные исследования с оригинальным препаратом единичны, чаще не рандомизированы, отсутствует стандарт допустимых отклонений в клинической эффективности и безопасности [31].

Пока, для того чтобы зарегистрировать генерик в РФ, достаточно представить данные фармацевтической и биологической эквивалентности, которые, к сожалению, не подлежат проверке на этапе регистрации. Приходится полагаться на добросовестность фирм производителей. Серьезной проблемой также является отсутствие в РФ четкого регламента сопоставления генериков и оригинальных препаратов [12, 14, 20].

О переходе российских фармацевтических предприятий на международные стандарты GMP говорят уже давно, неоднократно назначались и не исполнялись сроки этого перехода. Затраты российской фармотрасли по техническому перевооружению, обучению персонала, валидации производственных систем в целом оцениваются экспертами в 1,5-2,0 млрд. долларов [20, 29].

В России качество препарата оценивается фармакопейными методами, описанными в нормативной документации (НД), при этом традиционно проводится анализ на установление подлинности ЛП, оценка его чистоты и количественное определение. В НД могут быть заложены методики, оценивающие качество ЛП по специфическим, характерным для конкретной лекарственной формы параметрам (например, для антибиотиков) [1]. В нашей стране на каждый

воспроизведённый ЛП имеется отдельная НД как для отечественного, так и для зарубежного продукта. Для отечественных препаратов этим документом является фармакопейная статья предприятия (ФСП). При этом каждый производитель, руководствуясь общими фармакопейными статьями, а также ориентируясь на зарубежные фармакопеи и существующие НД других производителей, может закладывать в свои НД нормы, которые впоследствии приведут к ухудшению качества препарата [1]. При соблюдении норм чистоты, заложенных в единый государственный фармакопейный стандарт качества ЛП, гармонизированный с европейскими стандартами, вопрос влияния примесей на качество препарата, как правило, не возникает. Однако в нашей стране такого стандарта качества (т.е. государственной фармакопеи), в полноценном виде пока нет, а существующая нормативная документация производителей в виде ФСП и НД разнообразна, что ставит под сомнение параметры качества выпускаемой продукции и косвенно влияет на их эффективность и безопасность [9]. На качество воспроизведённого ЛП существенное влияние оказывают качество субстанций и вспомогательных веществ, а также качество упаковки [34]. Произведённые вне соблюдения данных стандартов ЛП нельзя считать однородными по всем выпущенным сериям, что может влиять на их эффективность и безопасность [28]. В нашей стране необходимо создание базы ЛП, которые также будут разделены на 2 группы (по аналогии с «Оранжевой книгой»): одна – генерики, имеющие доказательства биоэквивалентности, вторая – ЛП имеют только данные по фармакокинетике, а результаты исследования биоэквивалентности в стадии изучения или отсутствуют [9, 32].

### Антимикробные препараты

По расходам на лечение инфекционных заболеваний и осложнений антибиотики занимают первое место [3]. Применение некачественных генерических антибиотиков приводит к формированию резистентности бактерий, вирусов и грибов к антимикробным препаратам [27], к хронизации заболеваний, росту инвалидизации и смертности [2, 33].

При выборе генерического антибиотика мы должны быть уверены в его соответствии общепринятым стандартам по содержанию активного вещества, концентрации примесей [25]. Качество препаратов является важным фактором, который обеспечивает эффективность антибактериальной терапии.

Интересна работа, в которой представлены результаты сравнительного исследования качества оригинального кларитромицина (Клацид, Abbott Laboratories, USA) и 65 его генериков из 18 стран Европы, Латинской Америки, Азии, Африки и Тихоокеанского региона [17]. У 9% образцов, в т.ч. 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 генериков 34% показали меньшую скорость высвобождения активного кларитромицина при растворении по сравнению с оригинальным препаратом. Однако большинство из них уложились в нормы растворимости (80% препарата за 30 мин.), установленные Abbott Laboratories для данного антибиотика. Значительное число (19%) генериков имело превышение рекомендованного данной компанией 3%-го лимита посторонних примесей. При этом 30% лекарственных средств превысили 0,8%-й лимит по диоксиметилэритромицину А.

Показательным является исследование, в котором с помощью «слепого» метода сравнивали химико-фармацевтические свойства оригинального азитромицина и нескольких его генериков, выявив при этом ряд существенных различий как по составу, так и по растворимости капсул. Так, при примерно одинаковом количестве активного вещества содержание примесей в генериках различалось в разы. При оценке одного из генериков только при значении pH 1,2-4,5 удавалось достигать растворимости чуть более 1/3. При pH 6,8 оригинальный препарат растворялся почти весь (на 74,9%), растворимость генерика составляла 0%. Следовательно, судить об эквивалентности генериков оригинальному препарату в данном случае не представляется возможным, равно как и ожидать от них аналогичного клинического эффекта [15].

C.N. Nightingale (2000 г.) сравнил оригинальный препарат кларитромицина (Клацид) с 40 копиями, производимыми в 13 и в 18 странах Латинской Америки, Азии и Африки, в отношении биоэквивалентности, применив стандарты Американской фармакопеи [37, 61, 62]. Основные результаты сформулированы следующим образом: 80% генериков отличаются от оригинала по количеству действующего вещества в одной единице продукта; количество примесей, не имеющих отношения к действующему веществу – кларитромицину, – в большинстве образцов больше, чем в оригинале. В самом «лучшем» генерике их 2%, в «худшем» – до 32% [14].

Примером отсутствия терапевтической эквивалентности являются результаты сравнительного изучения антигипертензивной эффективности генериков эналаприла и оригинального ЛС – Ренитека. Продемонстрировано, что дозе Ренитека 12 мг, необходимой для достижения целевого АД, были эквивалентны различные дозы генериков [21].

Приводятся данные об изучении клинической эффективности двух цефотаксимов-генериков при лечении абсцессов легких (данные генерики широко присутствуют на фармацевтическом рынке России и применяются во многих ЛПУ). В исследование были включены 63 пациента, находившиеся на лечении в отделении торакальной хирургии ОГУЗ «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» за период с 1 января 2002 г. по 15 октября 2004 г. Пациенты были разделены на 2 группы. Одна группа получала Цефабол (цефотаксим производства ООО «АБОЛмед») по 1,0 г 4 раза в сутки внутримышечно, другая группа – Цефотаксим (производство индийской фирмы «Промедэкспорт») в аналогичной дозировке. Продолжительность антибиотикотерапии составляла от 5 до 10 дней (по усмотрению лечащего врача). Результаты исследования показали, что средняя продолжительность антибактериальной терапии Цефаболом составила  $7,4 \pm 0,24$  дня, в то время как Цефотаксимом –  $9,79 \pm 0,37$  дней. При назначении Цефабола отчетливая положительная динамика (нормализация температуры тела, улучшение общего состояния больного) наблюдалась уже на 4-е сутки лечения, при назначении Цефотаксима – на 5-6-е сутки. Таким образом, Цефабол (ООО «АБОЛмед», Россия) при лечении абсцессов легких является с клинической точки зрения более эффективным цефалоспорином-генериком по сравнению с Цефотаксимом («Промедэкспорт», Индия). Курс антибактериальной терапии абсцессов легких при лечении Цефотаксимом в среднем на 2,25 дней дольше, чем при лечении Цефаболом, что значительно повышает стоимость пребывания больных в стационаре за счет увеличения койко-дней. В связи с этим, применение Цефабола для лечения абсцесса легкого является более целесообразным по сравнению с Цефотаксимом, как с клинической, так и с фармакоэкономической точки зрения [11]. Исследование качества физико-химических свойств и содержания активного вещества в этих препаратах не проводилось, но можно предположить, что разная их клиническая эффективность связана с их фармацевтической неэквивалентностью.

Примером несоответствия качества представленных на отечественном фармрынке генериков оригинальному препарату может являться недавно проведенное в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО Смоленской государственной медицинской академии Минздрава России сравнительное исследование качества оригинального меропенема (Меронем, Astra Zeneca UK Ltd.) и одного из представленных на отечественном рынке генерика (Меропенем Спенсер, Cooper Pharma Ltd.) [22]. Было показано, что образцы препарата «Меропенем Спенсер» характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержали различное количество нерастворимых примесей. Растворение содержимого флаконов «Меропенем Спенсер» занимало от 20 мин. до 3 ч., а через 4 ч. после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы, тогда как для полного растворения препарата «Меронем» требовалось менее 5 мин. [13].

Изучение фармацевтических свойств наиболее популярных в России генериков азитромицина показало, что общее количество примесей в копиях в 3,1-5,2 раза превышает таковое в оригинале (Сумамед, Pliva), в том числе неизвестных примесей – в 2-3,4 раза [23]. Важно, что изменение фармацевтических свойств препарата-генерика снижает его биодоступность и в конечном итоге приведет к изменению его специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта.

Rebagay T.V., DeLuca P.P. исследовали влияние pH на степень и природу загрязнения частицами в внутривенном растворе натриевой соли цефалотина. Уровень загрязнения частицами более чем 10 мкм в размере уменьшался с увеличением pH к минимальному уровню между pH 7 и 8 [66].

Исследование влияния методов растворения амфотерицина В на загрязнение частицами показало, что они были особенно заметны при энергичном встряхивании после добавления воды во флакон. По данным рентгеновского анализа комплекс амфотерицина В-деоксолата содержал силикон, отделившийся от компонентов флакона [69].

Интересны исследования по определению содержания загрязняющих частиц в растворах для инъекций цефалоспоринов. Из 11 исследованных препаратов цефалоспоринов все, за исключением двух, не превышали требования USP по содержанию частиц, эффективный диаметр которых 10-25 мкм [64]. Kilarsky D.J., Visconti J.A., Frank S.G. приводят данные об изучении количества и размеров загрязняющих частиц в трех препаратах цефалоспоринов и новом препарате, порошке для инъекций натриевой соли анофилизированного цефалоспоринов. В диапазоне 10-24 микрон препараты цефалотин, цефапирин и цефрадин содержали значительно большее количество частиц, чем анофилизированный препарат цефалотин [53].

Особого внимания заслуживает исследование последствий систематического введения частиц, содержащихся в 1 г 3-х оригинальных препаратах антибиотика цефотаксима внутривенно хомякам, при использовании прижизненной флуоресцентной микроскопии. Несколько животных были подвергнуты исследованию с целью моделирования клинической ситуации в результате загрязнения препаратов примесями. Не у всех животных вызывались существенные функциональные или морфологические повреждения [48, 49, 71, 75]. Инъекция частиц, содержащихся в этих трех оригинальных препаратах не затрагивала капиллярное кровоснабжение в нормальной мускулатуре. Однако, инъекция частиц от двух генерических препаратов вещества значительно уменьшала капиллярное снабжение в ткани мышцы, которая была предварительно подвергнута 4 ч. ишемии, вызванной давлением и 2 ч. реперфузии. Потеря капиллярного кровообращения из-за инъекции частиц или инъекции стандартизированных микросфер зависела от степени повреждения мышцы ишемией, вызванной реперфузией. Полученные данные позволяют предположить, что загрязняющие частицы, возможно, не представляют большую угрозу для неповрежденной ткани, но могут быть особо опасны для пациентов после травмы, хирургического вмешательства, или сепсиса и, таким образом, предрасположить к осложнениям, типа острого дыхательного болевого синдрома или другим видам патологии [56].

При исследовании фармацевтической эквивалентности 34 генериков цефтриаксона оригинальному препарату Роцефин (F. Hoffmann La Roche, Швейцария) было проведено 17 количественных и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препарата, описанных в Американской и Европейской Фармакопеях [54]. Результаты этой работы показали существенную разницу в показателях фармацевтического качества генерических 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 F. Hoffmann La Roche. У одного генерика были выявлены отклонения по 10 показателям. Наиболее частыми отклонениями, обнаруженными при тестировании генериков цефтриаксона, было нарушение прозрачности раствора и наличие примеси тиотриазина, что может свидетельствовать о разложении активного вещества и, таким образом, является индикатором фармацевтического качества. У 4 протестированных генериков была нарушена стерильность упаковки. По количеству посторонних примесей в 18 из 34 исследованных препаратов содержание их превышало таковое в Роцефине в 5 раз, а в 11 препаратах – более чем в 10 раз.

## Заключение

Из приведенных фактов вытекает совершенно очевидный вывод: генерики, которые по терапевтической эффективности уступают бренду, теряют свое главное преимущество перед ним – меньшую стоимость. Таким образом, для клинициста крайне важны данные об аналогичности генерика и оригинального препарата.

Как же решается проблема качества генериков в развитых странах? Прежде всего, за счет жесткого контроля качества ЛС. Но самое главное отличие от практики в РФ в том, что врач информирован о статусе любого лекарственного препарата. Как же можно выбрать качественный генерик в России?

Во-первых, по мнению экспертов, качество генерика вполне удовлетворительно, если ЛС зарегистрировано в странах с развитой контрольно-разрешительной системой, к которым относятся члены PIC-PI C/S – «Конвенции и схемы сотрудничества по фармацевтическим инспекциям» (члены Евросоюза, США, Япония, Канада, Австралия, Австрия, Швейцария, Норвегия, Венгрия, Чехия, Словакия, Сингапур) [4, 20]. Вполне ясно, что использовать данные критерии практический врач не может. У него просто на это нет времени и возможностей [30].

Ответственность за недостаточную информированность врача несет государство, которое должно обеспечивать все категории населения непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС. Безусловно, наиболее простым решением проблемы с точки зрения практического врача был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных генерических ЛС [29].

Принимая во внимание ряд сложностей государственного контроля качества лекарственных средств, предлагается возможность возложения такого рода обязанностей на независимые институты, обладающие необходимыми техническими средствами. Первым шагом в получении такого опыта могут служить примеры сравнения фармацевтического качества уже зарегистрированных антибиотиков с возможными кандидатами на вхождение в данный сектор рынка. Следующими шагами на пути доказательства взаимозаменяемости препаратов должны



быть изучение биоэквивалентности и, по возможности, сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности [13].

Внедрение в нашей стране стандартов GMP повысит качество генериков, а вместе с тем, эффективность и безопасность. Закрепление на законодательном уровне критериев взаимозаменяемости ЛП, создание единой базы оригинальных и воспроизведённых препаратов и доступность информации об их био- и терапевтической эквивалентности позволит повысить качество оказания медицинской помощи населению [32].

## Литература

1. Арзамасцев А.П., Дорофеев В.Л. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты // Ведомости НЦ ЭСМП. – Т.2207, №1. – С. 6-1.
2. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии // Remedium. – 2003. – № 7-8. – С. 4-9.
3. Бут Г. Бренды или генерики? // Новости мед. и фармации. – 2007. – Т.206, № 2. – С. 4.
4. Васильева Т.Г. Генерики. Что это такое и могут ли они заменить оригинальные лекарственные средства? // URL: <http://www.medicus.ru/pharmacology/patient/generiki-cto-eto-takoe-i-mogut-li-oni-zamenitoriginalnye-lekarstvennye-sredstva-33049.phtml> (07.05.2014).
5. Верстакова О.Л. Современные требования к экспертизе эффективности и безопасности лекарственных средств // Ежегодн. межрегион. конф. «Актуальные проблемы обеспечения качества лекарственной и медицинской помощи», Сочи, 2011 г. // URL: [http://www.fru.ru/sochi/sochi\\_pr\\_2011/26/kachestvo\\_LS/Verstakova.pdf](http://www.fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/26/kachestvo_LS/Verstakova.pdf) (08.05.2014).
6. Государственный реестр лекарственных средств // URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (08.05.2014)
7. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства – реалии современного фармацевтического рынка // Ремедиум. – 2011. - №2. – С. 69-70.
8. Дорофеев В.Л., Арзамасцев А.П. Актуальные проблемы и новые методы стандартизации и контроля качества ЛС: Рос. нац. конгресс «Человек и лекарство», 2009 г. // URL: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753> (07.05.2014).
9. Дорофеев В.Л. Проблема взаимозаменяемости лекарственных средств требует решения многих важных вопросов // Новости GMP. – 2013. – Т.3, №1. – С. 60-63.
10. Дмитрик Е. Прогноз расходов на лекарственные средства для стран ЕС до 2016 г. // Аптека. – №897 (26) 01.07.2013 / URL: <http://www.apteka.ua/article/239552> (07.05.2014).
11. Дробязгин Е.А., Котельников А.И. Сравнительный анализ клинической эффективности двух цефотаксимов-генериков при лечении абсцессов легких // URL: [http://www.abolmed.ru/464/473/420/421/news\\_58.html](http://www.abolmed.ru/464/473/420/421/news_58.html) 03.02.2011 (07.05.2014).
12. Жердев В.П., Колыванов Г.Б., Литвин А.А. Корреляция «in vitro-in vivo»: может ли тест «растворение» заменить исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов? // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 109-111.
13. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б. Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам // КМАХ. – 2010. – Т.12, №4. – С.314-320.
14. Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостояния // Фарматека. – 2004. – № 3-4. – С. 83-87.
15. Козлов С.Н. Политика применения антибиотиков и обоснование включения антимикробных препаратов в формуляр лечебного учреждения // Фарматека. – № 4. – 2007. – С. 40-43.
16. Косенко В.В. Стандартизация качества ЛС в РФ: Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», 10.04.2009 // URL: <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=24753> (08.05.2014).
17. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. Кларитромицин как неотъемлемый компонент антихеликобактерной терапии // Фарматека. – 2009. – №6. – С. 22-29.
18. Максимов М.Л. Выбор между оригиналом и генериком в повседневной практике // Лечебн. дело. – 2012. – №1. – С.10-15
19. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дмитриева Н.А., Белолипецкая В.Г. Выбор лекарственного препарата в кардиологии: на что должен ориентироваться практический врач? // Кардиоваскул. тер. и профилактика. – 2004. – №4. – С. 77-82.
20. Мешковский А.П. Место дженериков в лекарственном обеспечении // Фарматека. – 2003. – №3. – С. 103-108.
21. Недогада С.В., Марченко И.В., Чаляби Т.А. Сравнительная антигипертензивная эффективность генериков ангиотензинпревращающего фермента эналаприла (ренитека, энапа, эднита, инворила, энваса и энама) и стоимость лечения у больных гипертонической болезнью // Артериальн. гипертония. – 2000. – №1. – С. 52-55.

22. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А. и др. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? // КМАХ. – 2010. – №12. – С. 31-40.
23. Панюшин Р.Д. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? // Фарм. вестник. – 2003. – №16. – С. 23.
24. Петров В.И. Создание новых отечественных инновационных лекарственных средств как основа лекарственной безопасности России // XVII Рос. нац. конгресс «Человек и Лекарство», 2010 г., Ч.2 / URL: <http://pda.apteka.ua/article/38965> (08.05.2014).
25. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии // Рус. мед. журнал. – 1998. – Т.6, №4. – С. 251-258.
26. Романова С.А., Хабенский Б.М. Ассоциация «Союзмедпром», «Ремедиум». Стратегическая роль отрасли в обеспечении национальной безопасности страны // URL: <http://www.remedium.ru> (09.04.2009).
27. Страчунский Л.С., Розенсон О.Л. Ступенчатая терапия: новый подход к применению антибактериальных препаратов // Клинич. фармакол. и терапия. – 1997. – Т.6, №4. – С. 20-24.
28. Талибов О.Б. Генерики и эквивалентность лекарственных препаратов // Мед. газета «Здоровье Украины». – Киев, 2008. – №5. – С. 12-16.
29. Гарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача // Рус. мед. журнал. – 2008. – Т.16, №5. – С. 333-337
30. Гарловская Е.И. Генерики в реальной клинической практике // Артериальн. гипертензия. – 2009. – Т.15, №4. – С.512-515.
31. Трухан Д.И. Оригиналы и генерики: перезагрузка в свете экономического кризиса // Справочн. поликлинич. врача. – 2012. – №5. – С.4-8.
32. Хосева Е.Н., Морозова Т.Е. Экономические преимущества и слабые стороны генериков в системе лекарственного обеспечения населения в России и за рубежом // Качеств. клинич. практика. – 2013. – №2. – С.63-68
33. Ушакова Е.А. Проблемы фальсификации лекарственных средств: фокус на антимикробные препараты // Клинич. микробиол. и антимикробн. Химиотерапия. – 2005. – №2. – С. 167-173.
34. Ушкалова Е.А. Российский фармацевтический рынок: проблемы качества воспроизведенных препаратов // Трудный пациент. – 2005. – №7-8 / URL: [http://www.t-pacient.ru/archive/n7n8-2005/n7n8-2005\\_787.html](http://www.t-pacient.ru/archive/n7n8-2005/n7n8-2005_787.html) (08.05.2014).
35. Abramov V. Counterfeit drugs-cottage industry or organized crime. – WHO, Office of Press and Public Relations, Geneva. PR2000 / WHA021, 2000.
36. Alsante K.M., Hatajik T.D., Lohr L.L., Sharp T.R. Isolation and identification of process related impurities and degradation products from pharmaceutical drug candidates. Part 1. // Am. Pharmaceut. Rev. – 2001. – V.1, N4. – P. 70-78.
37. Approved drug products and legal requirements. USPDI, 16thed. – V.III. – 1996.
38. AtLee W.E. Talc and cornstarch emboli in eyes of drug abusers // JAMA. – 1972. – N219. – P. 49-51.
39. 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. – V.2, N66. – P. 181-186.
40. Butz W.C. Pulmonary arteriole foreign body granuloma associated with angiomas resulting from the intravenous injection of oral medication // J. Forensic Sci. – 1969. – N14. – P. 317-322.
41. Cherubin C.E. The medical sequelae of narcotic addiction // Ann. Intern. Med. – 1967. – N67. – P. 23-33.
42. Dando W. Particulate contamination of parenterals // Anesth. Prog. – 1979. – V.5, N26 – P. 127-128.
43. Division of Drug Management and Policies. Summary of Counterfeit Drug Database as April 1999 [unpublished manuscript]. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
44. Douglas F.G., Kafilmout K.J., Patt N.L. Foreign particle embolism in drug addicts: respiratory pathophysiology // Ann. Intern. Med. – 1971. – N75. – P. 865-872.
45. Draft R.G., Graf J. Identifying particle contaminants // Bull. Parenter Drug Assoc. – 1974. – N28. – P. 35-52.
46. Eisenberg W.V. Inorganic particle content of foods and drugs // Environ. Health Perspect. 1974. – N9. – P. 183-191.
47. Garvan J.M., Gunner B.W. The harmful effects of particles in intravenous fluids // Med. J. Austr. – 1964. – N2. – P. 1-6.
48. Garvan J.M., Gunner B.W. Intravenous fluids: a solution containing such particles must not be used // Med. J. Austr. – 1963. – N50. – P. 140-145.
49. von Glahn W.C., Hall J.W. The reaction produced in the pulmonary arteries by emboli of cotton fibres // Am. J. Pathol. – 1949. – N25. – P. 575-584.
50. Groves M.J. Particulate contamination in parenterals: current issues // Bull. Chim. Farm. – 1991. – V.9, N130. – P. 347-354.

51. Hellinger A., Piotrowski J., Konerding M.A. et al. Impact of particulate contamination in crystalloid cardioplegic solutions: studies by scanning and transmission electron microscopy // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – N45. – P. 20-26.
52. Johnston W.H., Waisman J. Pulmonary cornstarch granulomas in a drug user // *Arch. Path.* – 1971. – N92. – P. 196-202.
53. Kilarski D.J., Visconti J.A., Frank S.G. Particulate matter in four reconstituted cephalosporin injections // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1983. – V.4, N40. – P. 619-623.
54. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocefin // *J. Chemother.* – 2003. – N15. – P. 357-368.
55. Lee J., Sapira J.D. Retinal and cerebral microembolization of talc in a drug abuser // *Am. J. Med. Sci.* – 1973. – N265. – P. 75-77.
56. Lehr H.A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2002. – V.4, N165. – P. 514-520.
57. Lim Y.S., Turco S., Davis N.M. Particulate matter in small-volume parenterals as determined by two methods // *Amer. J. Hosp. Pharm.* – 1973. – N30. – P. 518-525.
58. Longe R.L. Particulate contamination in selected parenteral drugs // *Can. Anaesth. Soc. J.* – 1980. – N27. – P. 62-64.
59. Masuda J.Y., Beckerman J.H. Particulate matter in commercial antibiotic products // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1973. – N30. – P. 72-76.
60. Meredith P.A. Potential concerns about generic substitutions: bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms // *Current Med. Res. and Opinion.* – 2009. – V.25, N9. – P. 2179-2189.
61. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries // *Clin. Drug Investig.* – 2005. – N25. – P. 135-152.
62. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 13 countries // *Clin. Drug Investig.* – 2000. – N19. – P. 293-305.
63. Palanzo D., O'Neill M., Harrison L. An effective 0.2 micron filter for the administration of crystalloid cardioplegia // *Proc. Am. Acad. Cardiovasc. Perfusion.* – 1987. – N8. – P. 182-185.
64. Parkins D.A., Taylor A.J. Particulate-matter content of 11 cephalosporin injections: conformance with USP limits // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1987. – V.5, N44. – P. 1111-1118.
65. Roy J. Pharmaceutical impurities – a mini-review // *AAPS Pharm. Sci. Tech.* – 2002. – V.2, N3. – P. 1-8.
66. Rebagay T.V., DeLuca P.P. Residues in antibiotic preparations: effect of pH on the nature and level of particulate matter in sodium cephalothin intravenous solutions // *Am. J. Hosp. Pharm.* – 1976. – V.5, N33. – P. 443-448.
67. Sarrut S., Nezelof C. Une complication de la therapie intraveuse. L'arterite pulmonaire macrophagique a cellules geantes // *Presse Med.* – 1960. – N68. – P. 375-377.
68. Schroeder H.G., DeLuca P.P. Particulate matter assessment of a clinical investigation on filtration and infusion phlebitis // *J. Pharm. Sci.* – 1977. – V.2, N66. – P. 181-186.
69. Sendo T., Hirakawa M., Makino K., Nakashima K., Kataoka Y., Oishi R. Particulate contamination of lyophilized amphotericin B preparation during reconstitution process // *J. Clin. Pharm. Ther.* – 2001. – V.2, N26. – P. 87-91.
70. Somers W.J., Lowe F.C. Localized gangrene of the scrotum and penis: a complication of heroin injection into the femoral vessels // *J. Urol.* – 1986. – N136. – P. 111-113.
71. Stehbins W.E., Florey H.W. The behavior of intravenously injected particles observed in chambers in rabbit ears // *Quant. J. Exp. Physiol.* – 1960. – N45. – P. 252.
72. The rules governing medicinal products in the European Union // *Investigation of Bioavailability and Bioequivalence.* – 1998. – P. 231-244.
73. Taliaferro B.A. Occurrence of particulate matter in reconstituted antibiotics // *Bull. Parenter Drug. Assoc.* – 1972. – N26. – P. 290-295.
74. Walpot H., Franke R.P., Burchard W.G. et al. Particulate contamination of infusion solutions and drug additives within the scope of long-term intensive therapy. 2. Animal model // *Anaesthesist.* – 1989. – N38. – P. 617-621.
75. Wartmann W.B., Hudson B., Jennings R.B. Experimental arterial disease: the role of the pulmonary artery to emboli of filter paper fibers // *Circulation.* – 1951. – N4. – P. 756-763.
76. Wendt V.E., Puro H.E., Shapiro J. et al. Angiothrombotic pulmonary hypertension in addicts // *JAMA.* – 1964. – N188. – P. 755-757.
77. Wetterich U., Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations // *Drug Res.* – 1995. – N45. – P. 74-89.

### **Информация об авторах**

*Фаращук Николай Федорович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info

*Цюман Юлия Петровна* – старший преподаватель кафедры общей и медицинской химии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: obmedhim@sgma.info