

Р.С. Козлов, д.м.н., профессор, А.А. Мартинович, М.В. Эйдельштейн, Ю. Цюман, Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии, г. Смоленск, Россия

Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его воспроизведенных препаратов

Широкое применение азитромицина в различных отраслях медицины, в том числе в педиатрии, а также особенности его фармакокинетики диктуют повышенные требования к качеству его коммерческих препаратов. В условиях увеличения доли фальсифицированных генериков на рынке России необходимо изучение их фармацевтической эквивалентности.

Введение

Азитромицин был синтезирован группой исследователей фармацевтической компании Pliva в 1980 г. путем включения атома азота в лактонное кольцо природного 14-членного макролида. Таким образом, он является полусинтетическим 15-членным макролидом (азалидом). Азитромицин высокоактивен в отношении стрептококков, метициллинчувствительных стафилококков, атипичных внутриклеточных возбудителей (наибольшая среди макролидов активность в отношении хламидий и микоплазм), а также в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia rickettsii*, *Brucella melitensis* и др. Спектр активности обуславливает широкое применение азитромицина при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР-органов, неосложненных инфекциях кожи и мягких тканей, урологических и гинекологических инфекциях, гонорее.

Управлением по продуктам питания и лекарственным средствам США (FDA) одобрено назначение азитромицина детям старше 6 мес. По данным некоторых исследований, применение азитромицина может давать положительные результаты в терапии муковисцидоза даже при отсутствии прямой активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa*. В амбулаторных условиях азитромицин чаще используется в режиме монотерапии, а при таких заболеваниях, как внебольничная пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями), хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, он рекомендован в качестве препарата выбора. Макролиды являются одними из ведущих антимикробных препаратов при инфекциях, передаваемых половым путем. В условиях стационара азитромицин нередко назначается в составе комбинированной терапии с другими антибиотиками (β-лактамами, респираторными фторхинолонами и аминогликозидами).

Отличительной особенностью азитромицина является наличие постантибиотического эффекта, т. е. способности подавлять рост бактерий после удаления препарата из среды или в присутствии субингибирующих концентраций. Он заключается в том, что после воздействия препарата (даже в концентрациях ниже минимальной подавляющей концентрации – МПК) микроорганизмы становятся более чувствительными к влиянию факторов иммунной защиты человека. В сочетании с хорошей тканевой проницаемостью (концентрация

препарата в тканях в 10–100 раз превышает таковую в плазме) и наиболее длительным среди макролидов периодом полувыведения (до 50 ч) азитромицин способен проявлять хорошую антибактериальную активность при назначении короткими курсами, что является неоспоримым преимуществом перед другими антимикробными препаратами. Так, в различных исследованиях была показана равная клиническая эффективность и лучшая переносимость 3-дневных курсов азитромицина и стандартных (5–10-дневных) курсов β-лактамов (пенициллинов, защищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов) или 14-членных макролидов (эритромицина, кларитромицина) в терапии инфекций ЛОР-органов, дыхательных путей, кожи и мягких тканей. Рекомендация при инфекциях нижних дыхательных путей терапия левофлоксацином при равных показателях эффективности, переносимости и длительности (3 дня) обходится в 2 раза дороже, чем терапия азитромицином.

Благодаря своим достоинствам азитромицин остается одним из наиболее востребованных препаратов. Однако в ряде исследований фармакокинетики было продемонстрировано, что азитромицин является препаратом с концентрационнозависимой активностью, т. е. его клиническая эффективность напрямую зависит от полученной пациентом дозы. Данное свойство особенно важно при выборе назначаемой дозировки и предъявляет повышенные требования к качеству и количеству содержания активного вещества в коммерческом лекарственном препарате. Последнее обстоятельство особенно актуально в свете все более широкого внедрения в медицинскую практику политики генерических замен, основанной на положении, что генерики имеют значительно меньшую стоимость, чем оригинальный препарат, но при этом сохраняют фармацевтическую и терапевтическую эквивалентность, что при равной эффективности терапии обеспечивает экономию денежных средств. На практике же возникает несколько очевидных проблем, связанных с качеством генерических препаратов.

Так, при регистрации генерического продукта регуляторными органами не требуется доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, допускается разница в содержании активного вещества от 5% (по требованиям Британской Фармакопеи) до 15% (по требованиям Европейской Фармакопеи) и в основных фармакокинетических параметрах

до 25%. Более того, сам термин «генерик», или воспроизведенный препарат, не подразумевает взаимозаменяемость с оригинальным препаратом, а лишь указывает на содержание того или иного активного вещества. Еще больше ухудшает ситуацию положение Всемирной организации здравоохранения, согласно которому сравнение нового генерика может проводиться не только с оригинальным препаратом, но и с известным и хорошо зарекомендовавшим себя генерическим препаратом. Очевидно, что это приведет к еще большим отличиям с оригинальным препаратом.

Для доказательства данного утверждения можно привести результаты нескольких исследований качества генерических препаратов, проведенных за рубежом. Наиболее крупное исследование, выполненное в 2005 г. в 18 странах, посвящено сравнению качества 65 генериков эритромицина и оригинального препарата. Было выявлено, что у 9% препаратов содержание активного вещества не соответствовало указанному производителями, 34% имели низкую скорость высвобождения активного вещества, а 49% нарушали установленные компанией-производителем нормы по содержанию тех или иных примесей.

Нарушение требований к составу примесей и вспомогательных веществ в генерическом препарате может сказываться не только на его растворимости и биодоступности, но и на активности действующего вещества, его метаболизме, а также снижать переносимость препарата и эффективность проводимой терапии. Так, при исследовании качества 34 генериков цефтриаксона было выявлено, что 5 препаратов не соответствовали требованиям Американской и Европейской Фармакопеи по содержанию примесей, еще у 4 препаратов были нарушены нормы стерильности, что представляло опасность для пациентов. Ни один из генериков не соответствовал нормам производителя оригинального препарата по чистоте раствора и наличию примесей. Неудовлетворительное качество некоторых генериков было выявлено и в российских исследованиях.

Оценка терапевтической эквивалентности генерических препаратов является более сложной задачей, и исследований в этой области проводится значительно меньше, хотя именно изучение клинической эффективности препарата способно в полной мере оценить заменяемость оригинального лекарственного средства. Наглядным примером служит исследование 11 генерических препаратов оксациллина, которое показало, что ни один из генериков не был терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, несмотря на то что 7 из них были эквивалентны ему фармацевтически.

Известны случаи, когда генерические препараты не только не обладали должной эффективностью, но и представляли серьезную опасность для пациентов. Так, с 1999 по 2001 год в Непале и Индии было зарегистрировано несколько десятков летальных исходов, связанных с применением новых генерических препаратов стибглюконата натрия. Одной из причин смерти стала выраженная кардиотоксичность препаратов. В Бангладеш высокий уровень летальных исходов был отмечен у детей, получавших сироп парацетамола. Причиной трагического исхода стало наличие в препарате диэтиленгликоля, что привело к фатальной почечной недостаточности.

Огромное количество производителей лекарственных препаратов требует строгого контроля выпускаемой ими продукции со стороны государства и уполномоченных органов. По информации Комитета по безопасности предпринимательской деятельности Торгово-промышленной палаты РФ, в России с 1998 по 2006 год было изъято около 1 тыс. партий 340 наименований фальсифицированных лекарственных средств, из которых 60% были произведены в России; 37% фальсификата составляли антибактериальные средства. Низкое качество генерических препаратов отчасти обусловлено закупкой фармацевтическими компаниями субстанций активного вещества у сомнительных производителей. Так, по данным Минздравсоцразвития России, 80% приобретаемых субстанций производится в Китае и Индии, которые, в свою очередь, являются двумя лидирующими странами в производстве фальсифицированных лекарственных средств. Наладить должный контроль за производством в этих странах не представляется возможным ввиду политических и финансовых сложностей, что оставляет актуальным вопрос о качестве имеющихся на рынке лекарственных препаратов.

Таким образом, терапия генериками в ряде случаев не обеспечивает должный терапевтический эффект, а безопасность такого лечения подчас может вызывать опасения. Только качественный генерик может стать адекватной и полноценной заменой оригинальному препарату, а для поиска такового необходимо постоянное изучение поступающих на рынок воспроизведенных препаратов. Подобные исследования требуют определенных финансовых затрат, а неуклонный рост количества генериков делает оценку их качества все более сложной. Так, на сегодняшний день в России до 95% рынка лекарственных средств представлено копиями оригинальных лекарственных препаратов, что является самым высоким показателем в мире; в частности, официально зарегистрировано 18 генериков азитромицина из 9 стран мира, качество некоторых из них остается сомнительным.

Целью данного исследования стало сравнение качества оригинального препарата азитромицина и 2 его копий путем определения растворимости, содержания и стабильности активного вещества, наличия и схожести растворимых примесей, а также наличия нерастворимых примесей.

Материалы и методы

Образцы исследованных препаратов. В анализ были включены 3 препарата: Сумамед (Teva, Хорватия), образец №1 и образец №2, по 19 флаконов каждого, – в форме порошка для приготовления раствора для в/в введения, по 500 мг (табл. 1). Все образцы были получены в торговой аптечной сети и имели валидный срок годности. Перед проведением хроматографического исследования к содержимому каждого из флаконов добавляли по 4,8 мл Milli-Q® воды (согласно указаниям компаний-производителей) и перемешивали до полного визуального исчезновения нерастворенных частиц, а затем до конечной теоретической концентрации – 1 мг/мл. Длительность растворения регистрировалась для каждого флакона. После приготовления образцы помещались в автоматический инжектор с температурой хранения образцов 15 °С. Из каждого флакона было приготовлено по 2 образца, для полученных значений высчитывалось среднее арифметическое.

Продолжение на стр. 38.

Торговое название	№ партии	Окончание срока годности	Число флаконов
Сумамед (Teva, Хорватия)	176080	07.2012	19
Образец №1	XW0A1141	12.2011	19
Образец №2	10270012	07.2012	19

