

К.О. Зупанець, д. фарм. н., професор, клінічний провізор вищої категорії

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта

Сучасна медико-фармацевтична галузь зараз переживає епоху глобальних змін. Підвищений попит на ліки та їх використання off-label, необхідність вакцинації, біоаналоги, незвична увага до виробів медичного призначення, інтернет-бронювання препаратів, потіковий (стрімінговий) сервіс онлайн-аптек, вітамінний «бум» і періодичний дефіцит життєво важливих лікарських засобів – це неповний список тих питань, з якими стикається фармацевтична галузь і споживачі. Усе це загостило багато давно існуючих проблем, однією з яких є проблема вибору між оригінальним і генеричним препаратом, адже ліки повинні бути не тільки якісними, але й доступними.

В Україну імпортується 70% лікарських засобів, частка препаратів місцевого виробництва становить менше 1/4 від загального обсягу фармацевтичного ринку. І в цьому сегменті вітчизняні виробники брендів намагаються продовжити патентний захист, що ускладнює вихід на ринок генеричних препаратів українського виробництва, а значить, пацієнти змушені переплачувати за ліки. Така ситуація склалася через недосконалість системи патентування лікарських засобів.

FDA (Food and Drug Administration – Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів, США) підтримує концепцію генеричних лікарських засобів і в 2021 році, надаючи перевагу так званим першим генерикам. Перші генерики – це препарати, які отримують схвалення в FDA, що дозволяє виробнику продавати їх у США. У FDA вважають, що перші генерики важливі для громадської охорони здоров'я, і першочергово зосереджують увагу на розгляді цих матеріалів. Процедура схвалення перших генеричних засобів у FDA називається ANDA (Generic) Approval і являє собою скорочене реєстраційне dossier нового препарату [3]. Згідно з вимогами FDA, генерики повинні мати фармацевтичну еквівалентність, причому відповідність повинна бути й у лікарській формі, й у технології вивільнення діючої речовини [4]. Цікаво, що активний фармацевтичний інгредієнт повинен бути ідентичний у бренд і у генерику, а ось для допоміжних речовин FDA не вимагає 100% збігу з брендом, досить лише доказів їх безпеки для людини.

В останньому виданні Orange book (2020) написано наступне: «Консерванти та інші допоміжні інгредієнти можуть відрізнятися для деяких терапевтично еквівалентних лікарських препаратів. Ці відмінності не впливають на оцінку FDA терапевтичної еквівалентності, за винятком випадків, коли ці компоненти можуть впливати на біоеквівалентність або шляхи введення».

Окремо сьогодні розглядається сектор брендів і генериків рослинних препаратів. Як відомо, рослинні екстракти у складі фітопрепаратів, на відміну від синтетичних компонентів, є складною сумішшю біологічно активних речовин (БАР). Щоб їх спектр і співвідношення у фітопрепаратах на основі одного й того ж ботанічного виду лікарської рослини (ЛР) від різних виробників збіглися, необхідно дотримуватися набагато більшої кількості вимог, ніж при виробництві хіміко-синтетичних препаратів, активних фармацевтичних інгредієнтів, які представлені лише одним типом діючої молекули. На біохімічний склад кінцевих екстрактів впливають такі ключові фактори: сорт (підвид) ЛР, використовуваної для культивування; умови культивування; технологія сушки і заготівлі сировини; технологія екстракції та виробництва готової лікарської форми. Відомо, що в дикій природі, де збирається більше 80% лікарської рослинної сировини, у будь-якої ЛР існує велика кількість сортів/підвидів зі значними коливаннями концентрації ключових біологічно активних речовин, які визначають лікарські властивості рослин. Крім того, на момент збору в дикій природі різні екземпляри ЛР знаходяться на різних стадіях дозрівання, що також істотно позначається на біохімічному складі їх компонентів. З цієї причини при використанні дикорослої рослинної сировини неможливо домогтися

ідентичності біохімічного профілю навіть між різними партіями сировини одного й того ж виробника. Умови зростання ЛР, час збору врожаю, умови сушіння також критично впливають на склад ключових БАР ЛР та їх пропорції.

Іншою критичною проблемою, що ускладнює створення ідентичних фітопрепаратів від різних виробників, є дотримання технологій виробництва. На даний час не існує загальноприйнятих методик і умов приготування екстрактів для кожної ЛР. Кожен виробник використовує свою технологію, виходячи з власного технологічного устаткування виробництва. З цієї причини відтворення точної фітокопії іншим виробником на інших промислових потужностях абсолютно неможливе і у фітопрепаратів не може бути генериків.

Прикладом істотної різниці між готовими фітопрепаратами на основі однакових ботанічних видів ЛР є порівняння деяких фармакологічних властивостей *in vitro* препарату Канефрон® Н із українським препаратом на основі компонентів розмарину, любистку і золототисячника. Однаковий протизапальний і спазмолітичний ефект досягався в 2 рази меншими концентраціями препарату Канефрон® Н у порівнянні з іншим препаратом, незважаючи на те що вихідні дані рослинної лікарської сировини, згідно з документами, в обох препаратах були однаковими.

Сьогодні серед рослинних лікарських засобів фітонірингові препарати компанії «Біонорика» є одними з небагатьох, які випускаються з точним і незмінним змістом ключових БАР у кожній дозі препарату, а їх ефективність доведена в ході повного циклу досліджень – від передклінічних до клінічних.

На першому етапі розробки інноваційного фітопрепарату в Інсбрукському університеті Леопольда та Франца (Австрія) проводиться вивчення ЛР. На біохімічному рівні виявляються БАР, які зумовлюють лікувальні ефекти рослини.

На другому етапі у дикій природі виконується пошук ЛР, яка ідеально підходить за критеріями, визначається екземпляр із рекордним вмістом установлених ключових БАР, які зумовлюють лікарську цінність цієї рослини.

Після виявлення ЛР із ідеальним біохімічним складом проводиться її вегетативне розмноження в лабораторних умовах. Так накопичується власна база ЛР, адаптованих для культивування на плантаціях в оптимальних умовах. Усі ці рослини ідентичні одна одній за вмістом БАР, засіваються в один час і збираються одночасно на одній і тій же стадії дозрівання.

Таким чином, компанія «Біонорика» сама забезпечує себе сировиною для виробництва препаратів, яка радикально відрізняється від сировини, зібраної в дикій природі: рекордним вмістом ключових БАР, незмінною їх концентрацією, яка мало залежить від партії та року врожаю.

Четвертим етапом фітонірингу є виробництво. Устаткування і технології розробляються з урахуванням особливостей БАР, які плануються екстрагувати. Наприклад, для виробництва екстракту чебрецю в складі препарату Бронхипрет® використовується запатентована вакуумна камера для низькотемпературної вакуумної екстракції та сушіння. Вона дозволяє ефективно видобути усі важкорозчинні речовини з рослинної

сировини, але при цьому уникнути їх руйнування під дією кисню і температури.

П'ятий етап фітонірингу – це всебічне вивчення безпеки (токсикології) та ефективності лікарського препарату. Вони повинні бути доведені в клінічних дослідженнях, що відповідають критеріям доказової медицини. Це рандомізовані плацебо-контрольовані подвійні сліпі дослідження. Їх неможливо проводити з нестандартизованими фітопрепаратами, оскільки ті мають значні відхилення біохімічного складу від партії до партії й, відповідно, різної виразності фармакологічні ефекти. Прикладами таких досліджень є наступні плацебо-контрольовані дослідження: CanUti-7 [8], яке довело, що Канефрон® Н може бути безпечною альтернативою антибактеріальній терапії при гострому неускладненому циститі; e-Bro-1 і e-Bro-3 [9], що продемонстрували значну перевагу препарату Бронхипрет® над плацебо при гострому бронхіті; дослідження ARhSi-1, яке продемонструвало прискорення на 3,8 дні зменшення симптоматики гострого вірусного риносинуситу при застосуванні препарату Синупрет® [10].

Незважаючи на те що фітонірингові препарати мають широкую доказову базу, проводяться усе нові та нові клінічні і доклінічні дослідження для підтвердження їх ефективності, безпеки та пошуку нових



К.О. Зупанець

властивостей [11, 12, 13], що дає підставу включати такі рослинні лікарські речовини до сучасних протоколів лікування під власними міжнародними непатентованими назвами (Європейський погоджувальний документ по риносинуситу та назальним поліпам – EPOS, 2020).

Таким чином, проблема терапевтичної та фармацевтичної еквівалентності брендів і генериків існує в усьому світі. Тому дуже важливо при виборі того чи іншого лікарського препарату обов'язково уточнювати рівень доказовості його ефективності. Інформацію про терапевтичну еквівалентність оригінальних та генеричних препаратів в Україні можна знайти у спеціалізованому медичному виданні «Rx index». Довідник еквівалентності лікарських засобів». У випадку з лікарськими засобами рослинного походження потрібні наукові докази ефективності кожного препарату різних брендів окремо, через те що їх не можна автоматично екстраполювати на інші фітопрепарати на підставі того ж ботанічного виду, але від різних виробників.

Список літератури знаходиться в редакції.

Нежить? Синусит?

Синупрет®

усуває нежить¹
 полегшує носове дихання²
 запобігає ускладненням³

Розкриваючи силу рослин

корінь генціани
 квітки бузини
 квіти первоцвіту з чашечкою
 трава вербени
 трава щавлю

Синупрет® сироп. Показання для застосування: гострі та хронічні запальні захворювання придаткових порожнин носа. Спосіб застосування та дози: діти віком від 2 до 5 років – 3 рази по 2,1 мл; діти віком від 6 до 11 років – 3 рази по 3,5 мл; дорослі та діти від 12 років – 3 рази по 7 мл. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Особливості застосування: При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: іноді спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш часті ускладнення (Ю.Мітин, Л.Хриченко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш часті ускладнення (Ю.Мітин, Л.Хриченко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет є ліквідним і профілактичним засобом гострої респіраторної інфекції у дітей (Б.Шаквар) РІДЗ 2013, № 5; Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Додатковий застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Клочникова), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26.
Синупрет® сироп: РП, НДА/437/03/01 від 24.07.15.
ТОВ «Біонорика» 20055 м. Київ, вул. Конейк Заїки, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.
Для розповсюдження в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.