

К.О. Зупанець, д.фарм.н., професор, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Парадигма брендів і генериків: погляд клінічного фармацевта

Сучасна медико-фармацевтична галузь живе в епоху глобальних змін. Хоча зміни – це невід’ємна частина будь-якої сфери життя, саме фармацевтичний сектор у 2020 році був змушений швидко адаптуватися до нових умов, які поставила перед нами пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19). Підвищений попит на ліки та їх використання off-label, необхідність вакцинації, біоаналоги, незвична увага до виробів медичного призначення, інтернет-броні препаратів, вітамінний бум і періодичний дефіцит життєво важливих лікарських засобів – це перелік лише деяких труднощів, які переживає фармацевтичний сектор.

Загострилася низка давно наявних проблем, одна з яких – проблема вибору між оригінальним препаратом і генериком. З одного боку, повинні бути мінімізовані ризики для здоров’я, а з іншого – далеко не останню роль у прийнятті рішення відіграє економічний аспект. У чому особливості українського фармацевтичного ринку й чому проблема брендів і генериків настільки актуальна для нашої країни?

Україна є генериковою країною: 70% лікарських засобів імпортується, а сегмент препаратів вітчизняного виробництва становить менше чверті від загального обсягу ринку [1]. Вітчизняні виробники брендів намагаються пролонгувати патентний захист, що ускладнює вихід на ринок генеричних препаратів українського виробництва, а отже, пацієнти змушені переплачувати за ліки. Така ситуація склалася через недосконалість системи патентування препаратів, у тому числі практики отримання так званих вічнозелених патентів (evergreen patent) [2].

У США, коли кілька компаній-виробників продають один і той самий генерик, ринкова конкуренція зазвичай призводить до того, що його вартість приблизно на 85% нижча, ніж ціна на бренд [3]. В Україні ж багато світових брендів недоступні споживачеві й генеричні аналоги є єдиним можливим, хоча й дорогим вибором. Як відомо, 30% препаратів в Україні коштують дорожче, ніж у Європі [1]. Тоді як концепція генеричних лікарських засобів була широко впроваджена в інтересах суспільства, щоб пацієнти мали можливість купувати безпечні, ефективні, високоякісні альтернативи брендам за доступною ціною [4].

Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) промотує зазначену концепцію, віддаючи пріоритет так званим першим генерикам. «Перші генерики» – це препарати, котрі отримують своє перше схвалення FDA, що дає виробникові змогу продавати їх у США. FDA вважає, що «перші генерики» важливі для громадської охорони здоров’я, та приділяє першочергову увагу їх розгляду. Процедура схвалення «перших генеричних засобів» у FDA має назву ANDA (Generic Approval) і являє собою скорочене реєстраційне досьє нового препарату [5].

Згідно з вимогами, генерики мають характеризуватися фармацевтичною еквівалентністю, під якою мається на увазі виключно відповідність лікарській формі й технології вивільнення діючої речовини [6]. Активний фармацевтичний інгредієнт повинен бути ідентичний у брендовому та генеричному препаратах, а ось для допоміжних речовин FDA не вимагає 100% збігу, достатньо доказів їх безпеки для організму людини. Тож як такої повної фармацевтичної еквівалентності може й не бути. Чого ж очікувати від такого препарату на практиці? Чи буде в нього спостерігатися терапевтична еквівалентність із брендом?

Клінічний досвід і метадані свідчать, що відмінності все-таки трапляються. Дослідження з вивчення переходу з бренду на генерик, проведені в різних галузях (кардіологія, неврологія, психіатрія, трансплантологія), підтверджують наявну терапевтичну нееквівалентність фармацевтично еквівалентних препаратів [7]. Ці відмінності особливо помітні в окремих фармакологічних групах препаратів, зокрема при застосуванні проти-епілептичних лікарських засобів: 68% пацієнтів з епілепсією спостерігали різницю при переході з бренду на генерик, а у 20% відзначалися істотні проблеми, що не спостерігалися раніше [8]. Журнал на базі авторитетної видавничої платформи Elsevier у 2006 році опублікував статтю, в якій автор звертає особливу увагу на деякі важливі особливості досягнення терапевтичної еквівалентності проти-епілептичних засобів: для препаратів із вузьким терапевтичним індексом повинні бути скорочені загальноприйняті діапазони біодоступності, а допоміжні речовини та барвники, що використовуються в генериках, хоча й призначені бути інертними, можуть зумовлювати проблеми з біоеквівалентністю [9].

В останньому виданні Orange Book від березня 2020 року вказується: «Консерванти й інші допоміжні речовини можуть відрізнятися для деяких терапевтично еквівалентних препаратів. Ці відмінності не впливають на оцінку FDA терапевтичної еквівалентності, за винятком випадків, коли ці компоненти можуть чинити вплив на біоеквівалентність або шляхи введення» [10]. Інакше кажучи, проблема є, а шлях до її подолання – це повна фармацевтична

еквівалентність як активних, так і допоміжних речовин, підтверджена в дослідженнях біоеквівалентності.

Окремо розглядається сектор брендів і генериків рослинних препаратів. Як відомо, рослинні екстракти у складі фітопрепаратів, на відміну від синтетичних субстанцій, являють собою складну суміш біологічно активних речовин (БАР) лікарських рослин. Щоб їхній спектр і співвідношення у фітопрепаратах на основі одного й того самого ботанічного виду лікарської рослини від різних виробників збігалися, має бути дотримано набагато більше факторів, аніж під час виробництва хіміко-синтетичних препаратів, активний фармацевтичний інгредієнт яких представлений лише однією діючою молекулою. На біохімічний склад кінцевих екстрактів впливають такі ключові аспекти, як сорт (підвид) лікарської рослини, використовуваної для культивування; умови культивування; технологія сушки та заготівлі сировини; технологія екстракції та виробництва готової лікарської форми. Відомо, що в дикій природі, де збирається понад 80% лікарської рослинної сировини, будь-яка рослина має велику кількість сортів/підвидів зі значними коливаннями концентрації ключових БАР, які визначають їхні лікарські властивості. Крім того, на момент збору рослини перебувають на різних стадіях дозрівання, що також істотно позначається на біохімічному складі їхніх компонентів. Тому в разі використання дикорослої рослинної сировини неможливо домогтися ідентичності біохімічного профілю навіть між різними партіями сировини від одного й того самого виробника. Умови зростання лікарських рослин, час збору їх урожаю, умови сушіння також впливають на вміст ключових БАР і їхні пропорції. Іншою критичною проблемою, що ускладнює створення ідентичних фітопрепаратів від різних виробників, є дотримання технологій виробництва. Нині не існує загальноприйнятих методик приготування екстрактів для кожної лікарської рослини. Кожен виробник змушений використовувати власну технологію з огляду на технологічне оснащення виробництва. Відповідно, чинники екстракції в різних виробників (температура, концентрація екстрагента, тиск, швидкість потоку екстрагента, час кожного етапу екстракції тощо)



Катерина Зупанець

значно відрізняються. З цієї причини виробництво біофармацевтично ідентичного екстракту різними виробниками є важко здійсненним завданням навіть за умови використання однієї й тієї самої сировини. Отже, відтворення точної фітокопії іншим виробником на інших промислових потужностях абсолютно неможливо, тобто фітопрепарати в принципі не можуть мати генериків.

Яскравим прикладом значної відмінності готових фітопрепаратів на основі одних і тих самих ботанічних видів лікарських рослин є порівняння деяких фармакологічних властивостей (*in vitro*) препарату Канефрон® Н із вітчизняним лікарським засобом на основі компонентів розмарину, любистку та золототисячника. Аналогічні протизапальний і спазмолітичний ефекти досягалися вдвічі меншими концентраціями Канефрону Н порівняно з вітчизняним препаратом, незважаючи на те що початковий вміст рослинної лікарської сировини, згідно з документами, у двох препаратах був однаковим [11].

Проблема ідентичності лікарських властивостей фітопрепаратів ускладнюється ще й тим, що проведення досліджень біоеквівалентності нецільно, а порівняльні дослідження можливі тільки за умови, якщо порівнюються об’єкти, що мають однаковий статус, – наприклад, препарат із препаратом. Хоча іноді прецеденти все-таки трапляються: зокрема, при дослідженні дієтичної добавки як референтний лікарський засіб був обраний широко відомий фітоніринговий препарат Синупрет® екстракт [12]. Інтерпретація даних ефективності та безпеки в такому дизайні дослідження абсолютно неможлива. Фітоніринговий препарат, згідно з інструкцією, використовується за показаннями при певних захворюваннях, а дієтична добавка, що містить тільки деякі компоненти тих самих ботанічних видів, що й у препараті Синупрет®, є лише доповненням до раціону харчування та не має лікувальних властивостей.

На сьогодні серед рослинних лікарських засобів фітонірингові препарати компанії «Біонорика СЕ» є одними з небагатьох, які випускаються з точним і незмінним вмістом ключових БАР у кожній дозі препарату, а їхня ефективність доведена в повному циклі досліджень – від доклінічних до клінічних.

На першому етапі розроблення інноваційного фітопрепарату в Інституті хімії рослин у м. Інсбрук (Австрія) вивчають лікарські рослини: на біохімічному рівні виявляють БАР, які зумовлюють їхні лікувальні ефекти. Далі, на другому етапі, здійснюється пошук «ідеальної» лікарської рослини в дикій природі. Для цього проводиться біохімічний скринінг сотень дикорослих екземплярів цієї рослини з різних географічних районів. У результаті визначається екземпляр із рекордним вмістом раніше встановлених ключових БАР.

Після виявлення біохімічно ідеальної рослини проводиться третій етап – її вегетативне розмноження в лабораторних умовах, яке є одним із природних способів розмноження рослин. Так отримується власний пул лікарських рослин, адаптованих для культивування на плантаціях в оптимальних умовах. Кожна лікарська рослина на цій плантації є точною фітокопією ідеальної рослини, знайденої в дикій природі. Вони ідентичні одна одній за вмістом БАР, засіваються в один час і збираються на одній і тій самій стадії дозрівання.

Отже, «Біонорика СЕ» сама забезпечує себе сировиною, що радикально відрізняється від сировини, зібраної в дикій природі. Відрізняється, поперше, рекордним вмістом ключових БАР, а по-друге – незмінною їх концентрацією, мало залежною від партії та року врожаю. Можливі коливання їх рівня у фітоніринговій сировині вкрай малі, тоді як сировина з дикої природи може мати непередбачувані коливання БАР.

Четвертим етапом фітонірингу є виробництво. Традиційно екстракція проводиться так, як дозволяють технічне оснащення та технології виробника, проте «Біонорика СЕ» йде від зворотного: й обладнання, й технології розробляються з огляду на особливості БАР, які планується екстрагувати. Наприклад, для спеціального екстракту чебрецю у складі препарату Бронхипрет® використовується запатентована вакуумна камера для низькотемпературної екстракції та сушки. Вона дає змогу ефективно витягти всі важко розчинні речовини з рослинної сировини, уникнувши при цьому їх руйнування під дією кисню та температури. Такий підхід є дорожчим у виробництві, зате дає можливість отримувати екстракти з рекордним вмістом БАР незалежно від партії та року врожаю.


П'ятий етап фітонірингу – це всебічне вивчення безпеки (токсикологія) й ефективності лікарського препарату на всіх стадіях доклінічних і клінічних досліджень. Останні відповідають критеріям доказової медицини, тобто проводяться рандомізовані подвійні сліпі плацебо-контрольовані випробування. Їх неможливо проводити з нестандартними фітопрепаратами, оскільки ті характеризуються значними коливаннями БАР у складі

від партії до партії й, відповідно, різної вираженості фармакологічними ефектами. Прикладами таких досліджень є: CanUti-7 [13], яке довело, що Канефрон® Н може бути безпечною альтернативою антибактеріальній терапії при гострому неускладненому циститі; e-Bro-1 та e-Bro-3 [14], котрі продемонстрували значну перевагу препарату Бронхипрет® над плацебо при гострому бронхіті; ARhSi-1, яке показало прискорення порівняно з плацебо на 3,8 дня ліквідації симптоматики гострого вірусного риносинуситу при застосуванні препарату Синупрет® екстракт [15].

Попри те що фітонірингові препарати мають широку доказову базу, проводяться дедалі нові й нові клінічні та доклінічні дослідження лікарських засобів із метою підтвердження їхньої ефективності, безпеки та пошуку нових властивостей [16-18]. Це дає підстави для включення таких рослинних лікарських засобів у сучасні протоколи лікування під власними міжнародними назвами спеціальних екстрактів BNO (EPOS, 2020).

Проблема терапевтичної та фармацевтичної еквівалентності брендів і генериків існує в усьому світі. Тому дуже важливо при виборі лікарського

препарату уточнювати рівень доказів. Інформацію про терапевтичну еквівалентність оригінальних і генеричних препаратів в Україні можна знайти в спеціалізованому медичному виданні «Rx Index® – Довідник еквівалентності лікарських засобів». Водночас у разі з лікарськими засобами рослинного походження потрібні наукові докази ефективності по кожному бренду окремо. Їх не можна автоматично екстраполювати на інші фітосиміляри на основі того самого ботанічного виду від інших виробників.

Список літератури знаходиться в редакції. 



Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет® екстракт

4 - кратна концентрація*



усуває нежить¹



полегшує носове дихання²



запобігає ускладненням³

Лікування гострого риносинуситу⁴



корінь горечавки (Radix Gentiane)



квітки бузини (Flores Sambuci)



квітки первоцвіту з чашечкою (Flores Primulae cum Calycibus)



трава вербени (Herba Verbenae)



трава щавлю (Herba Rumicis)

Синупрет® екстракт. Показання для застосування: Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). Спосіб застосування та дози: Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.

3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

4. Уніфікований клінічний протокол медичної допомоги при ГРС від 11.02.2016 № 85

* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте.

**за результатами всеукраїнського маркетингового дослідження споживчих уподобань у партнерстві з дослідницькою організацією Ipsos Ukraine 2020.

Синупрет® екстракт. Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

Виробник: Біонорика СЕ (Німеччина). ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.