

Оригинальный препарат или копия: проблема выбора

На примере препаратов гастроэнтерологического профиля компании Abbott

Косновным тенденциям формирования фармацевтического рынка относится разработка инновационных (оригинальных) препаратов и генерических лекарственных средств. Анализ рынка свидетельствует, что во многих высокоразвитых странах прочные лидирующие позиции по его наполняемости препаратами продолжают удерживать бренды. Так, в Японии они составляют 90%, США – 75%, Италии – 65%, Франции и Австралии – по 60%. В странах СНГ отмечается противоположная тенденция, где оригинальные препараты занимают лишь 15-20% (например, в Украине, России) [2].

Что касается современных генериков, проблема заключается в том, что отсутствует убедительная доказательная база относительно их безопасности и эффективности [4]. Так, согласно сведениям ГП «ГЭЦ» МЗ Украины, анализ предрегистрационных клинических испытаний (биоэквивалентности), которые были одобрены к проведению в нашей стране, свидетельствует об уменьшении количества исследований препаратов.

Учитывая постоянно возрастающий объем номенклатуры генерических препаратов на рынке, задаемся вопросом: можно ли отождествлять генерический препарат с брендом? Ответить на него, обсудить все за и против поможет анализ рынка лекарственных средств гастроэнтерологического профиля фирмы Abbott – Дуспаталин®, Гептрал®, Креон® и их генериков-аналогов.

Миф 1-й: инновационный препарат – это всегда бренд

Оригинальный препарат (инновационный, проприетарный) – это впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок. От момента синтеза новой молекулы до внедрения препарата на фармацевтический рынок проходит в среднем 10-15 лет. Этот путь могут преодолеть только самые лучшие, конкурентоспособные инновационные средства. Ведь бренд – это позитивно узнаваемый образ, определяемый уникальностью субстанции, высокой эффективностью и безопасностью.

Длительному удержанию препарата на рынке способствуют постоянные научные изыскания фармпроизводителей, способствующие эволюционной модификации субстанции, лекарственной формы, технологического процесса.

Так, в 1900 г. немецкие химики из компании Chemische Fabrik Rhenania AG (подразделение Solvay Pharma) F. Thomas и W. Weber получили патент на производство препарата Pankreon® (панкреатин) в оболочке из 10% танина (I поколение ферментных препаратов). Сегодня это лекарственное средство известно под торговым наименованием Creon® (Pankreon®) и выпускается Abbott Products. В 2000 г. компания отметила 100-летний юбилей его применения.

Как удастся продлить жизнь бренду на рынке? Эволюция данного препарата свидетельствует о том, что он прошел

путь длиной в 4 поколения. После первичной технологической разработки в 1963 г. Pankreon® начали производить в виде гранул без оболочки для улучшения смешивания с химусом (II поколение); в 1983 г. было разработано III поколение ферментных препаратов в виде микросфер в капсуле, и Pankreon® был переименован в Creon®; в 1993 г. был получен патент на производство панкреатина в виде минимикросфер в капсуле (Creon® 10000 и Creon® 25000) – IV поколение ферментных препаратов. Важной отличительной особенностью Creon® 25000 и Creon® 40000 является их лекарственная форма: минимикросферические частицы обеспечивают максимальный контакт с химусом благодаря наибольшей площади соприкосновения (19,2 см² и 19,8 см² для данной лекарственной формы по сравнению с таблетками – 1,2 см² и минитаблетками – 8,8 см²) [5, 6, 8, 15, 21].

Брендами могут быть препараты только с уникальной химической структурой, особыми фармакодинамическими

двойной эффект: снимает мышечный спазм и в отличие от прочих спазмолитиков не вызывает развитие гипотонии. Отмечен выраженный антиспастический эффект мебеверина на сфинктер Одди (в 20-40 раз больше, чем у папаверина). Дуспаталин® не действует на холинергическую систему и поэтому не вызывает побочных эффектов, свойственных M-холиноблокаторам [1, 9, 10, 11, 13].

Особое строение капсулы, содержащей микросферы, обеспечивает пролонгированное действие препарата. Каждая микросфера покрыта кислотоустойчивой оболочкой, под которой расположена полупроницаемая мембрана, обеспечивающая постепенное равномерное высвобождение действующего вещества в течение 16 ч на всем протяжении кишечника. Такое строение позволяет уменьшить частоту приема препарата до 2 р/сут с сохранением надлежащего уровня эффективности.

Более 90% мебеверина абсорбируется в кишечнике после орального приема.



И.А. Зупанец

Ярким примером лекарства с политропным механизмом действия, обусловленным разнонаправленными фармакодинамическими характеристиками, является Гептрал® (адеметионин) – гепатопротекторное средство, оказывающее холеретическое и холекинетическое, а также антиоксидантное, детоксикационное и антидепрессивное действие. Препарат восполняет дефицит адеметионина и стимулирует его выработку в печени и мозге, повышает содержание глутамин в печени, цистеина и таурина в плазме; снижает содержание метионина в сыворотке крови, нормализуя метаболические реакции в печени, а также оказывает холеретическое действие, обусловленное повышением подвижности и поляризации мембран гепатоцитов вследствие стимуляции синтеза в них фосфатидилхолина; способствует дезинтоксикации желчных кислот, повышает содержание в гепатоцитах конъюгированных и сульфатированных желчных кислот. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцитов [7, 14].

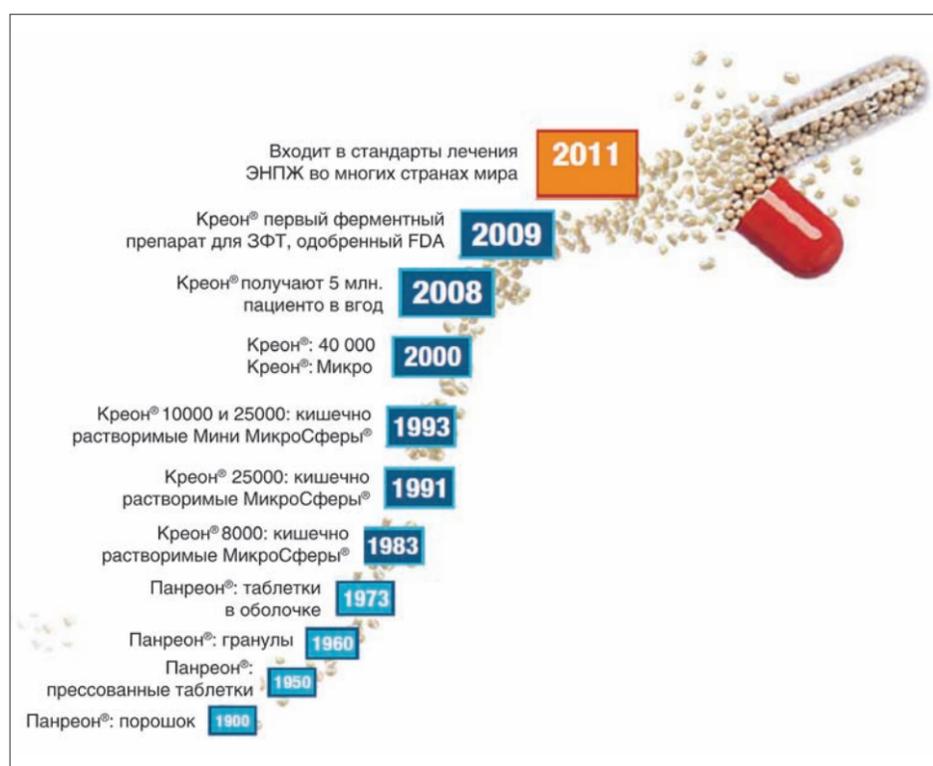
Таким образом, далеко не каждый инновационный препарат может стать брендом, поскольку для этого нужно обладать надлежащими характеристиками, позволяющими занять достойное место и удерживаться длительное время на рынке.

Миф 2-й: генерический препарат – это точная копия инновационного препарата (бренда)

Основным требованием взаимозаменяемости бренда генерическим препаратом является терапевтическая эквивалентность последнего, которая определяется по результатам исследований биоэквивалентности.

На уровень биодоступности могут влиять следующие факторы: физико-химические свойства и качество субстанции, состав вспомогательных веществ, особенности технологического процесса, тип упаковки, условия хранения и др.

Известно, например, что адеметионин может существовать в двух изоформах –



характеристиками, произведенные по уникальной технологии и представленные в уникальной лекарственной форме.

Так, Дуспаталин® (мебеверина гидрохлорид) – антиспастический препарат, оказывающий избирательное влияние на натрий-кальциевые каналы клеток гладкой мускулатуры ЖКТ и гепатобилиарной системы, обеспечивающий

Препарат активно метаболизируется при прохождении через стенки кишечника и печень, при этом не обнаруживается в плазме. Все метаболиты быстро выводятся с мочой. Полная экскреция мебеверина происходит в течение 24 ч после приема однократной оральной дозы. Таким образом, он не накапливается в организме, что не требует коррекции дозы даже для пожилых пациентов.

S-форме (левовращающий изомер) и R-форме (правовращающий изомер). S-Форма препарата обладает более высокой биологической активностью, нежели R-форма, и предпочтительнее в эндогенном плане [22, 23, 26].

Являясь нестойкой химической субстанцией, адemetионин требует применения стабилизаторов. В составе препарата Гептрал® это осуществляется при помощи 1,4-бутандисульфоната, что является более предпочтительным, чем введение дисульфата пара-толуолсульфоната, поскольку приводит к повышению содержания биоактивного адemetионина и более выигрышным характеристикам безопасности [24, 27].

Следует также учитывать, что адemetионин – вещество нестойкое, легко разрушается на свету, поэтому таблетки Гептрала упакованы в фольгу.

Таким образом, изготавливая препараты-аналоги, производителям не всегда представляется возможным учесть все необходимые факторы, способствующие сохранению качества субстанции, ее эффективности и безопасности, а следовательно, воспроизвести точную копию оригинального препарата.

Миф 3-й. Генерический препарат предпочтительнее оригинального (бренда)

Может ли это быть на самом деле?

Что касается ферментных препаратов, то Креон® является первым препаратом поджелудочной железы, одобренным FDA в соответствии с новыми правилами [20].

Анализ аннотаций к различным препаратам панкреатина позволяет заключить, что, например, показанием к назначению Креон® является недостаточность экзогенной функции поджелудочной железы у детей и взрослых; а у ряда других панкреатических ферментов к этому добавлены показания к возможному назначению у здоровых людей: улучшение пищеварения у лиц с нормальной функцией ЖКТ, употребление плохо перевариваемой пищи, функциональное ускорение прохождения пищи через кишечник и т. д. [12].

Возникает вопрос: нужны ли ферменты поджелудочной железы здоровому человеку?

В литературных источниках имеется ряд публикаций, свидетельствующих о том, что препараты на основе панкреатина различаются по эффективности и качеству; не все лекарственные средства прошли клинические испытания достаточного уровня доказательности [16, 25]. Именно поэтому генерическая замена в случае препаратов панкреатина не уместна [17].

Что касается средств на основе адemetионина, то в Фармакопее США они отсутствуют и представлены только в виде БАД, что свидетельствует о достаточно высоком уровне их безопасности [24].

Исследования, которые подтвердили бы биоэквивалентность и терапевтическую эквивалентность Дуспаталина и его генериков, зарегистрированных в Украине, не проводили. Подтверждение терапевтической эквивалентности также осложняется невозможностью проведения испытаний биоэквивалентности для ряда лекарств, например для генерических препаратов на основе адemetионина, поскольку при приеме внутрь более 90% дозы препарат

метаболизируется до неактивных метаболитов в тонком кишечнике, в неизменном виде в плазме крови не определяется. Все метаболиты быстро выводятся с мочой. Таким образом, проведение биоэквивалентности данного лекарственного средства затруднено.

Изучение биоэквивалентности ферментных препаратов также затруднено, поскольку они действуют преимущественно локально, практически не всасываются и, следовательно, имеют очень низкий уровень системного действия.

Одним из наиболее вероятных альтернативных вариантов решения данной проблемы является приобретение лицензии на весь процесс изготовления

у компании-разработчика оригинального препарата.

Что нужно учитывать врачу, провизору, пациенту и регуляторным органам в сложившихся условиях?

• Врачам – ориентироваться на результаты доказательной медицины; при отсутствии информации предпочтение отдавать брендам или генерикам известных фирм-производителей; недопустимо переносить данные по эффективности и безопасности инновационного препарата на генерики.

• Провизору – ориентироваться на наличие информации, подтверждающей эффективность лекарственного

средства (базы доказательной медицины, результатов исследований на биоэквивалентность).

• Пациенту – самостоятельно не производить генерическую замену.

• Регуляторным органам – создать доступную для врачебного сообщества базу данных – реестр групп генериков; разработать оперативную систему оповещения о новых лекарственных препаратах-генериках, прошедших исследование на биоэквивалентность, например, в виде информационных писем, экспресс-информации и т. п.

Но, к сожалению, на очень многие вопросы еще нет ответа.

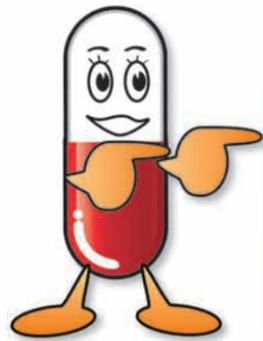
Список литературы находится в редакции. 

САМЫЙ НАЗНАЧАЕМЫЙ ФЕРМЕНТНЫЙ ПРЕПАРАТ В МИРЕ¹

Креон®

10 000 25 000 40 000

Возможность индивидуального выбора дозы для каждого пациента²



Повышение эффективности заместительной ферментной терапии на 25%*³

*у пациентов с хроническим панкреатитом, по сравнению с результатами применения микросфер диаметром от 1,8 до 2,0 мм

1. IMS Global Services Knowledge link.

2. Инструкция по медицинскому применению препарата Креон.

3. J. Enrique Domingue-Miloz, 2007.

Полную информацию о препарате смотрите в инструкции по медицинскому применению препарата Креон.

Р.С. МЗ Украины № UA/9842/01/01, UA/9842/01/02, UA 9842/01/03

Представительство "Abbot Products GmbH" в Украине
01032, г. Киев, ул. Жилианская, 110, 3 этаж.

Тел.: +38 (044) 498-6080,

Тел/факс: +38 (044) 498-6081

PR-UA-KRE-11(04/2011)

 **Abbott**
A Promise for Life