

ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ: МИФЫ И РЕАЛЬНОСТЬ

Проф. А. С. ДУХАНИН, чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва,
Российская Федерация*

Обсуждаются вопросы взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, исследования эквивалентности (фармацевтической, фармакокинетической), возможные методические трудности ее оценки. Предложены критерии качественного генерического препарата, алгоритм сравнительного анализа основных характеристик оригинального и воспроизведенного препаратов.

Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат, генерический препарат, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

В настоящее время во всем мире, включая экономически развитые страны, наблюдается тенденция к широкому использованию генериков многих оригинальных лекарственных препаратов. Применение качественных и чаще всего более дешевых, чем оригинальные бренды, препаратов-генериков существенно сокращает затраты на здравоохранение и одновременно способствует более широкому внедрению современных международных рекомендаций по медикаментозной терапии.

В данной статье обсуждаются следующие вопросы.

Терминология: оригинальный препарат, генерик, воспроизведенный препарат.

Можно ли получить качественную копию любого лекарственного препарата?

Что понимают под качеством генерического препарата, какой препарат может быть назван высококачественной копией?

Есть ли гарантии, что воспроизведенный препарат обладает сходными с оригинальным препаратом терапевтической эффективностью и безопасностью?

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ, ТЕРМИНОЛОГИЯ

При регистрации лекарственного средства (ЛС) в зависимости от объема данных о доклинических и клинических исследованиях, предоставляемых заявителем, препараты подразделяются на оригинальные и воспроизведенные. При воспроизведенных ЛС даются доказательства применения в их изготовлении фармацевтической субстанции по химическому составу идентичной субстанции, используемой в оригинальном препарате. Это позволяет производителям воспроизведенных препаратов ссылаться на данные об исследованиях эффективности и безопасности оригинальных препаратов, так как предполагается, что возможное расхождение во вспомогательных веществах будет клинически не значимо.

Итак, оригинальные препараты — это впервые синтезированные и прошедшие полный цикл доклинических и клинических исследований ЛС. Кроме того, они могут быть защищены патентом на срок от 20 до 25 лет. Изготовители воспроизведенных препаратов не могут использовать данные клинических исследований оригинального препарата в течение 6 лет после его регистрации. Это значит, что заявка на регистрацию может быть подана только по истечении этого периода; с согласия производителя оригинального препарата или при предоставлении собственных данных о проведенных до- и клинических исследованиях с применением воспроизведенного препарата.

Европейские эксперты (European Medicines Agency, ЕМА) определяют генерический лекарственный препарат как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, и демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) ЛС при проведении тестов на биодоступность [1].

Эксперты из FDA (U. S. Food and Drug Administration) используют термин «многоисточниковые ЛС» (генерические лекарственные препараты) и определяют их как лекарственные препараты, содержащие одинаковую субстанцию или смесь действующих веществ и выпускаемые более чем одним производителем (Orange Book, FDA) [2].

Следовательно, основное отличие оригинального ЛС от его генерической версии (воспроизведенного лекарственного препарата) — отсутствие сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата, полученных в клинических исследованиях [3].

Разрешение на выпуск и распространение генерического лекарственного препарата основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении сходства (эквивалентности) с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам — всасыванию,

Виды эквивалентности

Фармацевтическая эквивалентность	Биоэквивалентность (фармакокинетическая)	Терапевтическая эквивалентность
Равное количество (отличия не более чем на 5%) действующего начала и соответствие стандартам производства	Идентичность оригинального и воспроизведенного ЛС по основным фармакокинетическим параметрам. Изучается <i>in vivo</i>	Определяется в спланированных клинических исследованиях

Рис. 1. Критерии оценки сходства (эквивалентности) оригинального и воспроизведенного препаратов

распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата (рис. 1).

КАК ИЗУЧАЕТСЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ
ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКОГО
ПРЕПАРАТОВ?

Во взаимодействии лекарственного препарата и организма можно выделить четыре последовательных этапа (рис. 2).

1. Первый, фармацевтический, этап включает все процессы, связанные с доставкой и высвобождением из лекарственной формы (мазь, крем, таблетка, капсула и т. д.) молекул активного вещества. Способность таблетки/капсулы правильно распадаться и растворяться в желудочно-кишечном тракте с высвобождением лекарственного вещества (ЛВ) определяется составом ее вспомогательных веществ и оболочек. Под словом «правильно» понимается соблюдение заданной кинетики высвобождения ЛВ:

- немедленное высвобождение ЛВ (*IR, immediate release*) в пределах 30 мин – 2 ч;
- замедленное/модифицированное высвобождение ЛВ (*SR, sustained release*) – 2–6 ч;
- лекарственные формы с контролируемым высвобождением (*CR/XL, controlled release/extended release*) до 16–20 ч.

Таблетированные лекарственные формы содержат несколько типов вспомогательных веществ

Последовательные стадии формирования
клинического эффекта

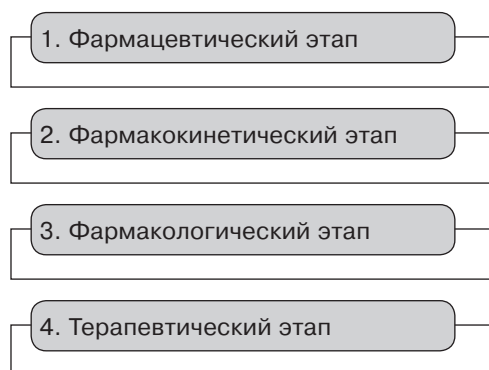


Рис. 2. Взаимодействие лекарственного препарата с организмом

(примеры): наполнитель (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза); связующее вещество (поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза); дезинтегратор/разрыхлитель (плаздон XL, натрия кроскармеллоза); лубрикант (магния стеарат, натрия стеарилфумарат); глиант (тальк, коллоидный SiO₂). Два последних важны для технологии производства таблеток. Первые три определяют фармацевтический этап – смачиваемость/абсорбция воды, распадаемость/дезинтеграция таблетки и высвобождение активного компонента.

Нанесение оболочек на таблетки преследует цели: придать им привлекательный внешний вид, увеличить их механическую прочность, скрыть неприятный вкус, запах, защитить от воздействия окружающей среды (света, влаги, кислорода воздуха), локализовать или пролонгировать действие ЛВ, защитить слизистые оболочки пищевода и желудка от разрушающего действия ЛВ. Введение в состав пленкообразующей композиции различных вспомогательных веществ (пластификаторов, эмульгаторов, пигментов и др.) влияет на профиль высвобождения действующих веществ из таблеток. Помимо этого, на биодоступность таблеток оказывает влияние и технология нанесения пленочных покрытий.

2. С появлением свободных или не связанных с матрицей препарата молекул активного вещества начинается второй, фармакокинетический, этап в действии лекарственного препарата. Он описывается процессами всасывания/адсорбции, поступления в системный кровоток, распределения, метаболизма и выведения из организма.

3. Третий, фармакологический, этап обусловлен связыванием и активацией молекулярных мишеней действия ЛВ (рецептор, фермент, ионный канал), последующим развитием фармакологического ответа, например, антиагрегантного, антикоагулянтного, тромболитического эффектов.

4. Конечный, терапевтический, этап является ответом организма на фармакологическое действие лекарственного препарата. Он включает клинические проявления лечебного (снижение частоты сердечно-сосудистой смерти, повторного инфаркта миокарда, инсульта) и нежелательного побочного действия (увеличение частоты кровотечений).

При оценке генериков каждый зарегистрированный и допущенный к реализации препарат

должен соответствовать оригинальному препарату по следующим показателям [4]:

- обладать фармацевтической (химической) эквивалентностью;
- обладать биоэквивалентностью.

Фармацевтическая эквивалентность

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковые лекарственную форму и способ введения [5].

Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация, механизм выведения, состав вспомогательных веществ, срок хранения. Одним из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности является тест на растворимость [6].

Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность

Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) ЛС является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) ЛС, не отличающихся лекарственной формой и содержанием действующих веществ от соответствующих оригинальных ЛС [7].

Биоэквивалентность — это эквивалентность воспроизведенного ЛС оригинальному ЛС по фармакокинетическим параметрам, т. е. биоэквивалентными признаются два препарата, если они обладают одинаковыми степенью и скоростью всасывания, распределения и **вывода ЛС из организма** в равных экспериментальных условиях.

Учитываются три основных фармакокинетических параметра:

- биодоступность препарата (доля от общей дозы активного вещества, которая попадает в системный кровоток, — системная экспозиция) — площадь подфармакокинетической кривой — AUC;
- максимальная концентрация в плазме крови — T_{max} ;
- время достижения максимальной концентрации от приема препарата — C_{max} .

Исследования включают определение скорости и степени всасывания оригинального и воспроизведенного препаратов при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма.

Биоэквивалентность изучается на 18–24 здоровых добровольцах с помощью рандомизированного перекрестного метода. Исследования лекарственных препаратов осуществляются по открытой рандомизированной и перекрестной сбалансированной схеме — каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат (Т) и препарат сравнения (R) или наоборот (схема RT/TR). Оценка биоэквивалентности всех ЛС, за

исключением психотропных и средств, применяемых при ВИЧ-инфекции, проводится на здоровых добровольцах. Биоэквивалентность, как правило, изучается при однократном введении лекарственного препарата.

Считается, что 90% значений AUC генерического препарата не должны выходить за пределы 80–125% от таких же показателей для оригинального препарата. Для показателей C_{max} и C_{max}/AUC , характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75–133% [7]. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности препаратов.

В то же время исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии.

«Подводные камни» в доказательствах биоэквивалентности [8, 9]

Исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может существенно отличаться от таковой у больных [10].

При определении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, при регулярном применении параметры фармакокинетики, по крайней мере некоторых препаратов, могут существенно меняться [11].

При изучении биоэквивалентности далеко не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, многие из которых могут обладать собственной фармакологической активностью [12].

При исследовании биоэквивалентности, как правило, не определяют наличие наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и генерике и которые могут вызывать некоторые побочные эффекты лекарственных препаратов [13, 14].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ, ИЛИ КАКИЕ ЕСТЬ ГАРАНТИИ, ЧТО ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ОБЛАДАЕТ СХОДНЫМИ С ОРИГИНАЛЬНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ И БЕЗОПАСНОСТЬЮ?

FDA ежегодно публикует обновляемый список всех получивших разрешение на маркетинг безрецептурных и рецептурных ЛС — Orange Book («Оранжевая книга») [15].

FDA признает препараты терапевтически эквивалентными только в том случае, если они отвечают следующим критериям:

- разрешены к применению как эффективные и безопасные;
- являются фармацевтическими эквивалентами, т. е. идентичны по качественному и количественному составу, а также по силе действия, дозировке и способах введения;

- являются биоэквивалентными;
- имеют надлежащую маркировку;
- производятся в соответствии с требованиями GMP.

В «Оранжевой книге» для обозначения уровня терапевтической эквивалентности используется система буквенных кодов, которая позволяет быстро определить, установлена ли биоэквивалентность определенного препарата референтному (первая буква) и получить дополнительную информацию об оценке FDA (вторая буква). Две основные категории, к которым могут быть отнесены генерические препараты, обозначают первыми буквами: А или В.

Коды терапевтической эквивалентности согласно критериям FDA

К категории А относят препараты, терапевтически эквивалентные другим фармацевтически эквивалентным продуктам. Их действительные или потенциальные проблемы с биоэквивалентностью были разрешены путем проведения исследований *in vivo* и/или *in vitro*.

Если препараты не имеют или не предполагают проблем с биоэквивалентностью, то им присваивают коды АА, АN, АO, АР или АТ. Эти продукты считаются терапевтически эквивалентными, поскольку они производятся в условиях GMP и соответствуют другим требованиям согласно одобренной заявке. Такие препараты обозначают буквами АА, АN, АO, АР или АТ в зависимости от лекарственной формы.

Если препараты предполагают проблемы с биоэквивалентностью, то им присваивают код АВ. Вывод о терапевтической эквивалентности может быть вынесен, только если заявка содержит адекватные научные доказательства, полученные при исследовании биоэквивалентности *in vivo* и/или *in vitro*.

Если ЛС не признаются терапевтически эквивалентными, то им присваивают код В. Кодом В обозначают препараты, которые FDA в настоящее время считает терапевтически не эквивалентными другим фармацевтически эквивалентным продуктам, т. е. действительные или потенциальные проблемы эквивалентности не могут быть разрешены путем адекватного установления биоэквивалентности. Часто проблема заключается в определенной лекарственной форме, а не в действующем веществе; в таких случаях применяют обозначения В*, ВС, ВD, ВE, ВN, ВР, ВR, ВS, ВТ, ВХ. Код В* используют, когда продукт требует дальнейшего изучения FDA, например, если ранее был присвоен код с буквой А или В, а впоследствии появилась информация, которая поставила под вопрос выполненную ранее оценку биоэквивалентности.

Эквивалентность и взаимозаменяемость

Основным критерием взаимозаменяемости ЛС является терапевтическая эквивалентность.

Как доказываются терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического продуктов? Для этого необходимо проведение специально спланированных рандомизированных клинических исследований, при соблюдении всех основных условий качественной/надлежащей клинической практики (GCP) — сравнительных, слепых, многоцентровых, контролируемых независимой организацией по проведению клинических исследований (CRO).

КАКИЕ УСЛОВИЯ НЕОБХОДИМО СОБЛЮСТИ, ЧТОБЫ ПОЛУЧИТЬ КАЧЕСТВЕННЫЙ ГЕНЕРИЧЕСКИЙ/ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЙ ПРЕПАРАТ?

Каждый лекарственный препарат имеет две важные составляющие:

- фармацевтическая субстанция (действующее/активное вещество), которое определяет лечебное действие препарата;
- вспомогательные вещества, которые отвечают за стабильность препарата в процессе хранения и способствуют доставке активного ЛВ к месту его непосредственного действия.

Итак, действующее вещество воспроизведенного препарата должно быть идентично фармацевтической субстанции оригинального препарата, но при этом могут отличаться процесс производства и состав вспомогательных веществ. Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, помимо стабильности, растворимости и других важных фармакологических характеристик, влияют также на частоту развития нежелательных лекарственных реакций, могут изменять профиль лекарственных взаимодействий и влиять на клиническую эффективность препарата. Вот почему важно сравнивать и оценивать состав и количество вспомогательных веществ в различных воспроизведенных препаратах на их соответствие данным фармакопей и составу оригинальных препаратов.

Для реализации возможности создания качественного генерического препарата должны быть соблюдены четыре критерия.

1. Химическая природа действующего/активного вещества препарата должна быть простой — низкомолекулярная активная молекула.

Если активное вещество является по своей химической природе белком/полипептидом (факторы роста, белково-пептидные гормоны), гликопротеином (например, плацентарный фактор роста), гликозаминогликаном (например, гиалуроновая кислота, гепарин), то оно относится к высокомолекулярным соединениям. ЛС, содержащие высокомолекулярные активные ингредиенты, называются биологическими/биофармацевтическими препаратами. Биопрепараты отличаются от низкомолекулярных ЛС молекулярной массой, иммуногенностью, структурными и физико-химическими свойствами (имеют сложную трехмерную структуру), их производство требует соблюдения

высокотехнологичных условий, обеспечивающих высокую очистку активной субстанции.

Создание точных копий биопрепаратов в современных условиях производства не представляется возможным. Воспроизведенные препараты носят название биоаналогов (*biosimilar products*), на которые не распространяются правила генерических препаратов. ЕМА не гарантирует взаимозаменяемость ЛС и аналогов, в отличие от традиционных генериков. К странам, в которых запрещена замена биологических ЛС на аналоги, относятся Франция, Испания, Германия. В Швеции, Италии, Бельгии замена биологических ЛС на аналоги не рекомендована.

Низкомолекулярные ЛВ, молекулярная масса которых не превышает 1000 Да (в среднем 300–500 Да), являются активными компонентами большинства используемых в настоящее время лекарственных препаратов (табл. 1).

Таблица 1

**Сравнительная характеристика
низкомолекулярных и биологических
лекарственных препаратов**

Низкомолекулярные ЛВ	Молекулярная масса, Да	Биофармацевтический препарат	Средняя молекулярная масса, Да
Ацетилсалициловая кислота	180	Нефракционированный гепарин	12 000–40 000
Клопидогрел	322	Эноксапарин натрия	4 500
Метопролола тартрат	685	Стрептокиназа	47 287
Эналаприл	492	Тенектеплаза	58 951
Варфарин	308	Альтеплаза	59 050
Аторвастатин	559	Абциксимаб (ингибитор IIb/IIIa-рецепторов)	145 650

II. Фармакокинетика ЛВ должна быть простой, что повышает валидность данных по изучению эквивалентности оригинального/референтного и генерического препаратов.

Если фармакокинетика активного вещества сложная, то оценка биоэквивалентности затруднена или представляет сложную задачу. К факторам, определяющим сложную фармакокинетiku, относятся:

- связывание с белками плазмы крови;
- наличие полиморфизма ферментов метаболизма (различных изоферментов цитохрома P450, например 2C9, 2C19, 3A4/5);
- длительный (> 16 ч) период полувыведения;
- возможность аккумуляции в организме;
- большой объем распределения (> 100 л);
- возможность транспорта и механизмы проникновения через гемато-энцефалический и другие гисто-гематические барьеры;

– наличие специфических транспортных белков в крови.

На сложную фармакокинетику препарата указывают нелинейный характер зависимости между его дозой и концентрацией в крови, значительная межиндивидуальная вариация фармакокинетических параметров препарата, приводящая к существенным различиям в конкретных значениях равновесных концентраций в крови пациента. Прямым указанием на несложную фармакокинетику является наличие в инструкции записи, что «...в широком диапазоне доз (от... до... мг) отмечена прямая линейная зависимость значения AUC от величины дозы».

Особого подхода требуют препараты, имеющие узкий терапевтический диапазон (например, амиодарон, варфарин), поскольку небольшие изменения их концентрации в крови могут привести к уменьшению эффективности или усилению токсичности. Поэтому стандартные методики по оценке биоэквивалентности, которые проходят генерические препараты для регистрации, в данном случае малоинформативны, не могут свидетельствовать о том, что генерик будет обладать терапевтическими свойствами оригинального продукта [16, 17].

III. Качественный продукт или низкий уровень ответственности/производства?

Выбор вспомогательного компонента определяется технологическим уровнем производства, химической природой активного вещества (должна быть исключена несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). В конечном итоге это определяет качество лекарственного препарата и его себестоимость.

Выбор несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает затраты на производство препарата, но создает предпосылки для непрогнозируемой фармакокинетики препарата и, следовательно, его эффективности и безопасности.

Сертификатом качества вспомогательных веществ является их соответствие Европейской фармакопеи, Британской фармакопеи или Фармакопеи США. Указание на эту важную информацию можно найти в инструкции по медицинскому применению препарата (европейская практика) либо чаще всего в нормативном документе на препарат. Нормативная документация является интеллектуальной собственностью производителя и предоставляется по запросу только на основании доброй воли производителя.

В условиях закрытой информации о препарате важным критерием оценки его качественного состава и производства является указание на страну-производителя. В Германии, Франции, Италии, Великобритании, США производство лекарственной продукции соответствует стандартам GMP.

Как оценить состав и качество лекарственного препарата? Все таблетки проверить нельзя, поэтому анализируют случайно отобранные образцы продукции. Стандарт GMP гарантирует соблюдение

состава и свойств всей выпускаемой продукции, а не только на выборочные образцы из одной серии/партии препарата (т. е. каждой серии и партии, включающей несколько миллионов таблеток).

Не может быть и речи о качественном аналоге инновационного лекарственного препарата, если предприятие не имеет сертификата GMP. Система оценки терапевтической эквивалентности и взаимозаменяемости препаратов лишена смысла, если лекарственный препарат изготавливается при несоблюдении правил надлежащей производственной практики.

IV. «Прозрачность» производителя – открытый доступ к первичным данным?

Имеющиеся справочники по лекарственным препаратам не приводят данных ни по биоэквивалентности отдельных генериков, ни по фармацевтическим свойствам. В этих же справочниках между разными генериками одного и того же препарата могут выявляться различия в максимально допустимых дозировках, описании побочных действий и противопоказаний. Это создает ложное впечатление о том, что каждый из генериков проходил отдельное клиническое испытание [18, 19].

**ПРИМЕРЫ СРАВНИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗА
ОРИГИНАЛЬНОГО И ГЕНЕРИЧЕСКИХ
ПРЕПАРАТОВ РАЗЛИЧНЫХ ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ**

Плавикс vs плагрил

Одобрение FDA генерического препарата плагрил производства Dr. Reddy's Laboratories Ltd, Индия – свидетельство признания его высокого качества, код терапевтической эквивалентности согласно критериям FDA – АВ (Orange Book-2013).

Однако присутствующий на российском рынке препарат плагрил производства Dr. Reddy's Laboratories Ltd (источник – аннотация к препарату, размещенная на сайте государст-

венного реестра лекарственных средств: <http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImgMZ.aspx?isNew=1&idReg=36410&page=1&t=5c3792ca-8500-4b1e-bd74-33ac4efd072b&isOld=1>) и получивший одобрение FDA (источник: <http://www.drugs.com/uk/clopidogrel-dr-reddys-75-mg-film-coated-tablets-leaflet.html>) – два различных препарата одной фармацевтической компании.

Сравнение двух инструкций по медицинскому применению препарата плагрил свидетельствует, что они имеют различный состав вспомогательных компонентов. Так, в составе препарата плагрил (зарегистрирован МЗ и СР РФ, регистрационное удостоверение ЛСР 005821/09) присутствует магния стеарат. По имеющимся в литературе данным, существует возможность несовместимости клопидогрела и магния стеарата, содержащихся в одной таблетке [20], поэтому вопрос о соответствии качества препарата плагрил, распространяемого на территории РФ, остается открытым.

Плавикс vs зилт

Фармакокинетика клопидогрела имеет нелинейный характер, время полужизни образующегося активного тиольного метаболита клопидогрела составляет несколько минут, поэтому мониторинг его содержания при оценке биоэквивалентности не проводится.

Производитель препарата зилт – ООО «КРКА-РУС». Пока для продуктов фармацевтического производства в РФ не будет обязательной сертификация по стандартам GMP, вопрос взаимозаменяемости остается открытым.

В табл. 2 приведен сравнительный анализ оригинального (плавикс) и генерических (плагрил, зилт) препаратов по нескольким критериям.

Итак, чтобы определить возможность получения качественной копии оригинального препарата, необходимо найти ответы на четыре вопроса:

Таблица 2

Сравнительная характеристика оригинального и генерических препаратов различных производителей

Сравниваемый параметр / критерий воспроизводимости	Плавикс	Плагрил	Зилт
Химическая структура активной молекулы	Низкомолекулярное активное вещество	Сходное активное вещество	Сходное активное вещество
Фармакокинетика	Нелинейная зависимость	АВ (Orange Book)	н/д
Производство, соответствующее стандарту GMP	+	Для препарата, распространяемого в США	н/д
Наличие сертификата международной фармакопеи*	+	Для препарата, распространяемого в США	н/д
Открытый доступ к данным по биоэквивалентности, сертификату соответствия международной фармакопеи	—	—	—
Одобрение FDA	+	Для препарата, распространяемого в США	—

* Европейская/США/Британская фармакопея, н/д – нет данных в открытой печати.

1. Фармакологически активные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, имеют простую/низкомолекулярную химическую природу?

2. Линейная ли фармакокинетика активного вещества (биодоступность и концентрация в крови пропорциональны использованной дозе препарата)?

3. Соответствует ли стандарт производства высокому качеству и контролю (GMP)?

4. «Прозрачность» производителя — открыт ли доступ к **первичным данным по биоэквивалентности**, нормативным документам?

В случае положительного ответа на все вопросы — такая возможность есть.

Фармакологическая активность лекарственного препарата определяется качественными характеристиками той фармацевтической субстанции, которую производитель использовал при изготовлении своего препарата. Качество воспроизведенного препарата определяется и составом

вспомогательных веществ (соответствие сертификату признанной международной фармакопеи — Европейской/США/Британской), и **высоким стандартом изготовления** (производство по стандарту GMP).

Вспомогательные вещества, входящие в состав лекарственного препарата, помимо стабильности, растворимости и **других важных фармакологических характеристик**, влияют также на частоту развития нежелательных лекарственных реакций, могут изменять профиль лекарственных взаимодействий и влиять на клиническую эффективность препарата. Вот почему важно сравнивать и **оценивать состав и количество вспомогательных веществ** в различных воспроизведенных препаратах на их соответствие международной фармакопеи и составу оригинальных препаратов.

Вопрос об идентичности состава вспомогательных веществ генерических препаратов на российском и европейском/североамериканском рынках требует дальнейшего анализа.

Список литературы

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000211.jsp&mid=WC0b01ac0580031b0a.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ucm129662.htm>.
3. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability / D. Tschabitscher, P. Platzer, C. Baumgärtel, M. Müllner // Wien Klin. Wochenschr.— 2008.— Vol. 120 (3–4).— P. 63–69.
4. Федеральный закон РФ от 12.04.2010 г. № 61 «Об обращении лекарственных средств» [Электронный ресурс].— Код доступа: <http://www.rg.ru/2010/04/14/lekarstva-dok.html> <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs/gen/documents/document/ucm071436.pdf>
5. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research.— 1997.
6. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. // Клиническая фармакокинетика.— 2005.— № 1.— С. 2–14.
7. Марцевич С. Ю. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, В. В. Якусевич // Вести кардиологии.— 2010.— С. 11–21.
8. Raw A. S. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products / A. S. Raw, R. Lionberger, L. X. Yu // Pharm. Res.— 2011.— № 28 (7).— P. 1445–1453.
9. Carter B. L. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly / B. L. Carter, M. A. Noyes, R. W. Demmler // Pharmacotherapy.— 1993.— № 13.— P. 359–368.
10. Reffel J. A. Generic Antiarrhythmic Are Not Therapeutically Equivalent for the Treatment of Tachyarrhythmia / J. A. Reffel, P. R. Kowey // Am. J. Cardiol.— 2000.— № 85.— P. 1151–1153.
11. Дроздецкий С. И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики / С. И. Дроздецкий // Клиническая фармакология и терапия.— 2005.— № 14 (3).— С. 48–50.
12. Марцевич С. Ю. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков / С. Ю. Марцевич, Н. П. Кутишенко, А. Д. Деев // Рос. кардиолог. журн.— 2005.— № 1.— С. 67–69.
13. Ревельский И. А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе / И. А. Ревельский // Вестн. Росздравнадзора.— 2009.— № 4.— P. 48–51.
14. www.fda.gov/cder/ob.
15. Carrillo Norte J. A. Generic drugs: we must cut pharmaceutical spending but undertaking drug quality / J. A. Carrillo Norte, S. Postigo Mota // Rev. Enferm.— 2012.— № 35 (2).— P. 10–19.
16. Pollak P. Altered metabolite concentrations with amiodarone generic substitution cannot be observed without monitoring / P. Pollak // Can. J. Cardiol.— 2001.— № 17 (11).— P. 1159–1163.
17. Соколов А. В. Правила исследования биоэквивалентности лекарств / А. В. Соколов // Клиническая фармакокинетика.— 2004.— № 1.— С. 5–13.
18. Проблема выбора лекарственного препарата в кардиологии: значение биоэквивалентности для доказательства идентичности оригинального препарата и дженерика / С. Ю. Марцевич, Я. В. Суханов, В. Г. Белолипецкая [и др.] // Артериальная гипертензия.— 2005.— № 3.— С. 164–166.
19. Bharate S. S., Bharate S. B., Bajaj A. N. // J. Excipients and Food Chem.— 2010.— № 1.— P. 3–26.

ОРИГІНАЛЬНІ І ВІДТВОРЕНІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ: МІФИ І РЕАЛЬНІСТЬ

О. С. ДУХАНІН, М. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Обговорено питання взаємозамінності оригінальних і генеричних препаратів, дослідження еквівалентності (фармацевтичної, фармакокінетичної), можливі методичні труднощі її оцінки. Запропоновано критерії якісного генеричного препарату, алгоритм порівняльного аналізу основних характеристик оригінального і відтвореного препаратів.

Ключові слова: оригінальний лікарський препарат, генеричний препарат, біоеквівалентність, терапевтична еквівалентність.

ORIGINAL AND GENERIC DRUGS: MYTHS AND REALITIES

A. S. DUKHANIN, N. L. SHIMANOVSKY

The work considers the issues relating to the interchangeability of generic and original drugs, studies of equivalence (pharmaceutical, pharmacokinetic) and possible methodological problems of its evaluation. The authors suggest the criteria of generic drug quality, the algorithm of comparative analysis of main characteristics of original and generic drugs.

Key words: original drug, generic, bioequivalence, therapeutic equivalence.

Поступила 14.01.2014