

СПЕЦИАЛЬНЫЙ ОТТИСК

Medical Journal Лечащий Врач

Медицинский
научно-практический
журнал

№ 11 2014



**Качественные генерики для лечения
bronхообструктивных заболеваний:
свет в конце тоннеля есть!**

Качественные генерики для лечения бронхообструктивных заболеваний: свет в конце тоннеля есть!

С. К. Зырянов, доктор медицинских наук, профессор

Ж. А. Галеева¹, кандидат медицинских наук

Ю. Б. Белоусов, доктор медицинских наук, профессор

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. Приведены данные исследований эквивалентности генерических и оригинальных ингаляционных препаратов, используемых для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких. Обсуждено проведение подобных исследований, критерии оценки эквивалентности ингаляционных препаратов.

Ключевые слова: генерики, бронхиальная астма, исследования эквивалентности, беклометазон, ипратропия бромид, фенотерол, респираторная фракция.

Abstract. The article presents research data equivalence of generic and original inhalation drugs used to treat asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Discusses the nature of these studies, the criteria for assessing the equivalence of inhaled drugs.

Keywords: generics, bronchial asthma, equivalence study, beclomethasone, ipratropium bromide, fenoterol, respirable fraction.

Острые и хронические заболевания органов дыхания в Российской Федерации составляют около 40% общей заболеваемости населения страны (включая острые респираторные заболевания), при этом за период 2000–2008 гг. показатели заболеваемости не опускались ниже 290 случаев на 1000 человек.

Среди болезней органов дыхания преобладают бронхиальная астма (БА) и хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). По оценкам специалистов, численность больных БА, как минимум, в 5–6 раз превышает данные официальной статистики (5,9 млн человек в сравнении с отчетными данными — 1,3 млн человек). Установлено, что пациенты, страдающие БА, часто инвалидизируются. Так, в Москве 41% пациентов с БА получают пособие по инвалидности [1].

В РФ прямые затраты здравоохранения, связанные с лечением БА, составляют около 8,5 млрд рублей,

из них 66,6% расходуется на стационарное лечение, 21,5% — на закупку лекарственных средств, 10,9% — на амбулаторно-поликлиническое лечение, 0,9% — на вызовы скорой помощи.

В структуре косвенных затрат по БА (около 2,8 млрд руб.) затраты на оплату листов нетрудоспособности составляют 61,4%, пособий по инвалидности — 27,3%, недополученный вклад в валовый внутренний продукт по причине обострения заболевания с листком нетрудоспособности — 11,4%.

Суммарные (прямые и непрямые) затраты, связанные с БА, составляют около 0,75% от всего бюджета здравоохранения РФ [1].

Обращает на себя внимание тот факт, что расходы на медикаменты являются крайне недостаточными и в общей структуре затрат на лечение составляют всего 11,0%. В расчете на одного пациента с БА это составляет 1418,2 рубля в год.

В этой связи чрезвычайно интерес представляет внедрение в практику новых лекарственных технологий, использование которых позволит снизить бремя заболевания и затраты бюджета.

¹ Контактная информация: jangal@mail.ru

Согласно современной концепции Всемирной организации здравоохранения (World Health Organization, WHO), препараты-генерики имеют многочисленные преимущества для общественного здравоохранения, связанные прежде всего с доступной ценой препарата.

Однако применение генерического препарата вместо оригинального может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективность лечения и тем более не будет угрожать жизни пациента. В России, где большинство генериков и/или субстанций для их производства произведены в развивающихся странах Азиатского региона, проблема качества таких препаратов стоит особенно остро. Кроме того, сложность разрешения данной проблемы усугубляется тем, что в современных ингаляционных лекарственных препаратах в качестве средств доставки используются высокотехнологичные устройства, воспроизведение и производство которых требует специальных усилий и больших капитальных вложений.

Для установления эквивалентности ингаляционных препаратов необходимо осуществить как минимум 5 шагов [2]:

- 1) подтверждение эквивалентности качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ;
- 2) установление сходства используемых средств доставки;
- 3) оценка свойств ингалятора *in vitro*, в том числе оценка размеров частиц вдыхаемой дозы;
- 4) изучение легочного распределения и системной фармакокинетики препарата *in vivo*;
- 5) доказательство сходства терапевтической эффективности.

К сожалению, появляющиеся на российском фармацевтическом рынке генерические ингаляционные лекарственные средства далеко не всегда в полной мере эквивалентны оригинальным препаратам.

Так, Л. А. Трухачева и соавт. [3] при изучении степени эквивалентности вдыхаемых фракций на 7-ступенчатом каскадном импакторе нового поколения Next (Copley Scientific Limited Англия) для дозированных аэрозольных ингаляторов Серетид, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство «ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалсз», Польша, и Тевакомб, 25/250 (салметерола ксинафоат/флутиказона пропионат) мкг/доза, производство «Ципла Лтд», Индия, установили статистические различия при определении таких значимых

параметров, как массмедианный аэродинамический диаметр частиц и геометрическое стандартное отклонение от массмедианного аэродинамического диаметра, а также значений фракции мелкодисперсных частиц (ФМЧ) и величины выпущенной дозы. Для салметерола ксинафоата величины ФМЧ составляли 42,06% (Серетид) и 35,53% (Тевакомб) соответственно, для флутиказона пропионата — 42,94% (Серетид) и 35,44% (Тевакомб).

Ранее нами было установлено, что упомянутый выше воспроизведенный препарат отличается от оригинального и по количеству содержащихся в нем примесей. Несмотря на то, что оба препарата соответствовали заявленным требованиям нормативной документации, сумма примесей флутиказона пропионата в генерике находилась на верхней границе допустимой нормы (не более 0,4%) и составляла 0,385%. Кроме этого, в Тевакомбе обнаружены следовые количества брома (0,7 миллионной доли), наличие которого вообще не предполагается действующей нормативной документацией [4].

В связи с вышеизложенным большие надежды возлагаются на новые отечественные разработки в области лечения БА, которыми, в частности, занимается компания «Натива». В настоящее время компанией разработана целая линейка генерических ингаляционных препаратов с использованием современных средств доставки, тщательное изучение свойств которых проведено в лабораторных и клинических исследованиях.

Одно из исследований было посвящено изучению аэродинамических характеристик препарата Беклометазон-аэронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко, 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил, 250 мкг/доза, производства «Къези Фармацевтичи С.п.А.» (Италия), в котором оценивались такие показатели, как однородность дозирования и величина респиральной фракции с помощью каскадного импактора Андерсена.

Результаты проведенных исследований приведены в табл. 1.

Таким образом, как это следует из вышеприведенных данных, препарат Беклометазон-аэронатив производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил 250 мкг/доза («Къези Фармацевтичи С.п.А.», Италия) демонстрируют сопоставимые результаты по показа-

Таблица 1

Определение однородности дозирования и величины респираторной фракции в препаратах Беклометазон-азронатив, аэрозоль для ингаляций дозированный производства ООО «Натива» (Россия) в сравнении с препаратами Беклазон Эко, 250 мкг/доза, производства «Нортон Вотерфорд» (Ирландия) и Кленил, 250 мкг/доза, производства «Къези Фармацевтичи С.п.А.» (Италия)

Шифр партии или название препарата	Масса мелких частиц мкг/доза	Респираторная фракция, %	Респираторная фракция по номиналу, %	Количественное определение, мкг/доза (среднее)
Беклометазон-азронатив, 50 мкг/доза				
130718	9,7–11,9	18,9–21,7	19,4–23,82	51,6
130730	13,1–13,3	24,2–24,6	26,1–26,7	55,8
Беклометазон-азронатив, 100 мкг/доза				
130718	24,2–27,8	20,3–24,2	24,8–28,8	111,2
130808	23,3–26,5	23,1–27,3	23,3–26,5	102,4
Беклометазон-азронатив, 250 мкг/доза				
130718	50,5–52,2	19,5–20,0	20,2–20,9	271,4
130819	67,8–70,9	23,5–24,5	27,2–28,3	285,1
130822	62,3–62,6	21,4–22,4	24,9–25,0	287,4
130827	60,0–62,3	21,1–22,2	24,4–24,9	286,9
130829	56,6–60,1	21,1–23,1	24,0–24,1	276,7
Оригинальный препарат и препарат сравнения				
Беклазон ЭКО, 250 мкг/доза	82,1	26,3	32,8	251
Кленил, 250 мкг/доза	62,1	24,8	24,8	198

телям однородности дозирования и респираторной фракции.

Следующее исследование было посвящено оценке аэродинамических характеристик лекарственного препарата Ипратерол-натив, раствор для ингаляций 0,25 мг/мл + 0,5 мг/мл (ипратропия бромид + фенотерол). Доля мелких частиц может существенно отличаться при использовании аппаратов разных производителей и различных моделей. Кроме того, респираторная фракция может зависеть от вязкости среды препарата и от его предварительного разведения, например, физиологическим раствором или при смешении с другим препаратом.

Сравнение составов генерика компании «Натива» и оригинального препарата компании «Берингер Ингельхайм» показало, что качественный состав препаратов отличается только одним из консервантов: бензалкония хлорида в Ипратероле-натив заменен на натрия бензоат (табл. 2).

Респираторную фракцию в процентах определяли как отношение суммы масс частиц, осевших на каскадах от 2 по 7, к суммам масс всех каскадов и Г-образной трубки.

Таблица 2

Различие в составах препаратов Беродуал («Берингер Ингельхайм») и Ипратерол-натив (ООО «Натива»)

Беродуал	Ипратерол-натив
Ипратропия бромид	Ипратропия бромид
Фенотерола гидробромид	Фенотерола гидробромид
Бензалкония хлорид	Натрия бензоат
Динатрия эдетатдигидрат	Динатрия эдетатдигидрат
Натрия хлорид	–
Хлористоводородная кислота	Лимонная кислота
Вода очищенная	Вода очищенная

Результаты проведенных исследований представлены на рис. 1–4.

Таким образом, препараты Ипратерол-натив (ООО «Натива») и Беродуал («Берингер Ингельхайм») в виде растворов для небулирования в ходе сравнительных аэродинамических испытаний показали полную идентичность по величине респираторной фракции и профилям распределения частиц по размерам.

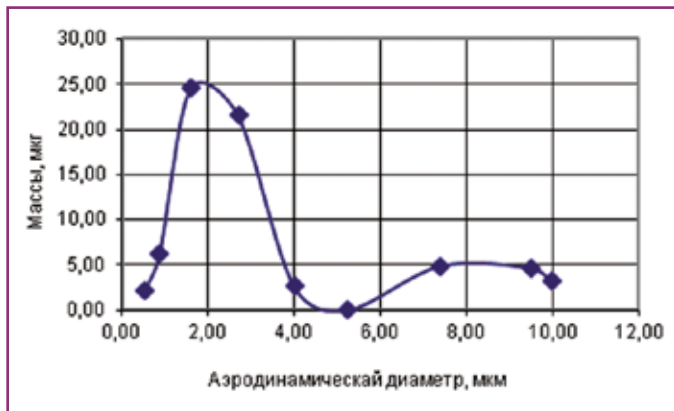


Рис. 1. Определение аэродинамических свойств ипратропия в препарате Беродуал

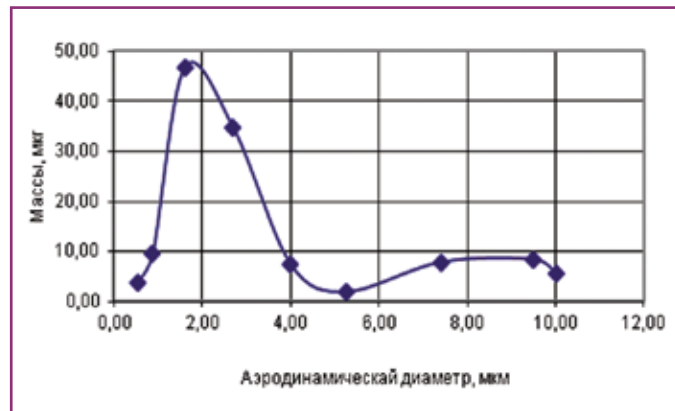


Рис. 2. Определение аэродинамических свойств фенотерола в препарате Беродуал

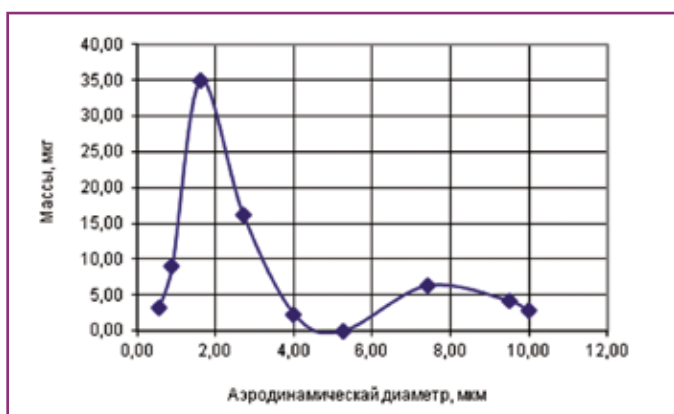


Рис. 3. Определение аэродинамических свойств ипратропия в препарате Ипратерол-натив

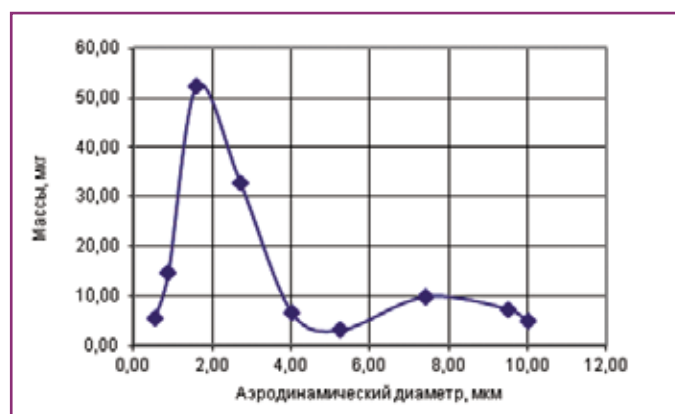


Рис. 4. Определение аэродинамических свойств фенотерола в препарате Ипратерол-натив

Еще два аналогичных исследования были посвящены изучению аэродинамических свойств препарата Салтиказон-натив (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Серетид Мультидиск («Гласко Оперэйшенс Великобритания Лтд.», Великобритания) и препарата Формисонид-натив (ООО «Натива», Россия) в сравнении с препаратом Симбикорт Турбухалер («АстраЗенека», Великобритания)². Дизайн упомянутых исследований был сходен с предыдущими.

Отрадно отметить, что по результатам упомянутых выше исследований оба генерических препарата продемонстрировали сопоставимые результаты по показателям однородности дозирования и респирательной фракции по отношению к оригинальным.

Итак, имеющиеся на сегодняшний день доказательства сопоставимости качественных характеристик генериков компании «Натива» по отношению к известным

оригинальным препаратам позволяют надеяться, что на российском фармацевтическом рынке появилась достойная замена дорогостоящим импортным препаратам, обеспечивающая эквивалентную эффективность и профиль безопасности у пациентов с бронхобструктивными заболеваниями. ■

Литература

1. Социально-экономические потери от бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких в Российской Федерации. Сводный отчет. М.: РБОФ «Качество жизни». 125 с.
2. Daley-Yates P. T., Parkins D. A. Establishing bioequivalence for inhaled drug; weighing the evidence // Expert Opin. Drug Deliv. 2011; 1: 112.
3. Трухачева Л. А., Горпинченко Н. В., Дементьев С. П. Сравнительное исследование in vitro эквивалентности дозированных аэрозольных ингаляторов Серетид и Тевакомб с помощью импактора нового поколения Next // Клиническая фармакология и терапия. 2012. № 21 (4). С. 73–77.
4. Зырянов С. К., Айсанов З. Р. Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства? // Пульмонология. 2012. № 3. С. 115–118.

² Препараты Салтиказон-натив и Формисонид-натив не зарегистрированы в РФ. Есть разрешения на проведение клинических исследований этих препаратов. В настоящее время исследования имеют статус «Завершено».



Российский производитель ингаляционных препаратов
для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ



Ипратерол-натив

РУ: ЛП-002166 от 31.07.2013

ипратропия бромид 0,25 мг/мл + фенотерол 0,5 мг/мл.
Раствор для ингаляций, флаконы по 20 мл



Беклометазон-аэронатив

РУ: ЛП-002051 от 15.04.2013

беклометазон 50 мкг/доза; 100 мкг/доза; 250 мкг/доза
Дозированный аэрозоль для ингаляций 200 доз



Будесонид-натив

РУ: Р N002275/02 от 21.05.2008

будесонид 0,25 мг/мл или 0,5 мг/мл
Раствор для ингаляций, флаконы по 2 мл №10



Сальбутамол-натив

РУ: Р N000442/02 от 07.03.2013

сальбутамол 0,8 мг/мл
Раствор для ингаляций, флаконы по 2 мл №10