

С.К.Зырянов¹, З.Р.Айсанов²

Воспроизведенные ингаляционные лекарственные средства: как оценить их свойства?

1 – ГБОУ ВПО "Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова", кафедра клинической фармакологии: 117437, Москва, ул. Островитянова, 1;

2 – ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.K.Zyryanov, Z.R.Aisanov

Generic inhaled drugs: how to evaluate their properties?

Ключевые слова: генерик, фармацевтическая эквивалентность.

Key words: generic, pharmaceutical equivalence.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), воспроизведенный лекарственный препарат (генерик) – это лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.

Согласно современным представлениям, одним из важнейших понятий в лекарственной терапии, на котором основывается соответствие генерика и препарата-бренда, является понятие эквивалентности. Выделяют следующие виды эквивалентности: фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую.

Фармацевтическая эквивалентность лекарственных препаратов предполагает, что оригинальный бренд и генерик содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ. Допускаются лишь отличия в использованных вспомогательных средствах: наполнителях, красителях, особенностях покрытия (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов, США – FDA – *Food and Drug Administration*) [1].

Биоэквивалентные (фармакокинетически эквивалентные) лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях (FDA) [1].

Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны, оказывают одинаковый клинический эффект и имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией (FDA) [1].

Иными словами, если генерик и оригинальный препарат терапевтически эквивалентны, то они долж-

ны быть фармацевтически эквивалентны, и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам.

Самым объективным способом доказательства терапевтической эквивалентности является проведение клинических исследований. Однако это неизбежно приводит к значительному удорожанию воспроизведенного препарата.

На практике наиболее подходящим методом для подтверждения терапевтической эквивалентности является доказательство биоэквивалентности сравниваемых лекарственных препаратов. В методических рекомендациях ВОЗ по определению взаимозаменяемости аналогичных препаратов, доступных из различных источников, отмечается, что для подтверждения терапевтической эквивалентности чаще всего используется биоэквивалентность. Вместе с тем возможны и другие подходы. В частности, речь может идти о сравнительном определении фармакодинамических характеристик (т. е. фармакологических свойств, например: расширение зрачка, изменение сердечного ритма или кровяного давления), сравнительных клинических исследований в ограниченном объеме, испытаниях *in vitro*, например определение растворимости дозированной формы (*dissolution test*), в т. ч. в форме профиля растворимости, установленного по нескольким точкам [2].

Итак, в соответствии с регуляторными требованиями, действующими на сегодняшний день, производитель генерического препарата, в отличие от компании-производителя оригинального продукта, не должен проводить длительные и дорогостоящие доклинические, токсикологические и клинические исследования. По стандартам FDA, 2 фармацевтически эквивалентных лекарственных средства (т. е. содержащие одинаковое действующее вещество, в одинаковой дозе, с одинаковым путем введения) считаются биоэквивалентными, если величина абсорбции после назначения генерика находится в определенных допустимых пределах по отношению

к изучаемому референтному продукту. Чтобы подтвердить гипотезу биоэквивалентности, величина показателей, характеризующих биодоступность генерического продукта (C_{max} , AUC), должна быть в пределах от 80 до 125 % от величины изучаемого показателя для оригинального препарата.

Однако такой упрощенный подход к установлению эквивалентности лекарственных средств, применяемый в случае твердых пероральных лекарственных форм, невозможен в случае ингаляторов, поскольку до конца не известна взаимосвязь между ингалируемой дозой, топической эффективностью и системной концентрацией лекарственного препарата. Таким образом, для установления эквивалентности ингаляционных препаратов необходимо осуществление как минимум 5 шагов [3]:

1. Подтверждение эквивалентности качественного и количественного состава основного и вспомогательных веществ.
2. Установление сходства используемых средств доставки.
3. Оценка свойств ингалятора *in vitro*, в т. ч. размеров частиц вдыхаемой дозы.
4. Изучение легочного распределения и системной фармакокинетики препарата *in vivo*.
5. Доказательство сходства терапевтической эффективности.

В 2009 г. после довольно долгого обсуждения официально утверждено руководство Европейского медицинского агентства (ЕМА) по установлению биоэквивалентности ингаляционных препаратов, которое предлагает следующий ступенчатый подход к установлению биоэквивалентности оригинального и генерического ингаляторов [4]:

1. Оценка эквивалентности состава сравниваемых препаратов и сходства свойств используемого средства доставки.
2. Изучение системной фармакокинетики и легочного депонирования.
3. Оценка фармакодинамических свойств и клинической эффективности.

Чрезвычайно важно, что подтверждение эквивалентности на этапе 1 или 2 не требует проведения дальнейших исследований.

В соответствии с требованиями ЕМА, возможно ограничиться исследованиями *in vitro* в том случае, если:

- сравниваемые препараты содержат одинаковую активную субстанцию (т. е. одинаковую соль, эфир и т. д.);
- используется одна и та же лекарственная форма (дозированный аэрозоль для ингаляций (ДАИ), порошок для ингаляций дозированный и т. д.);
- активная субстанция представляет собой твердое вещество (порошок, суспензия);
- количественные и качественные различия в составе вспомогательных веществ не влияют на свойства препарата (величину ингалируемой дозы, размер частиц) и субъективные ощущения пациента при ингаляции (охлаждение слизистой, наличие частиц во рту и т. д.);

- количественные и качественные различия в составе вспомогательных веществ не влияют на профиль безопасности препарата;
- ингалируемый объем лекарственного препарата и ингалируемая доза лекарственного вещества сходны ($\pm 15\%$);
- принцип действия устройства доставки сравниваемых препаратов сходный;
- сравниваемые устройства создают одинаковое сопротивление воздушному потоку ($\pm 15\%$).

Одним из основных тестов, применяемых на данном этапе, является оценка структуры распределения частиц различного диаметра в ингалируемой дозе. Данное исследование проводится с использованием каскадного импактора Андерсена, в результате всю вдыхаемую дозу препарата условно делят на 7 фракций: от фракции 0 с размером частиц > 9 мкм до фракции 7 с размером частиц $< 0,4$ мкм. Доказано, что эффективно распределяются в легких частицы с размером 1–5 мкм (фракции 3–5).

Совершенно очевидно, что даже подтверждение эквивалентности структуры фракций на каскадном импакторе не гарантирует терапевтической эквивалентности используемых лекарственных препаратов, поскольку целый ряд условий отличает исследования *in vitro* от реальной жизни. Так, при использовании ДАИ, в силу принципа устройства ингалятора, пациенты сталкиваются с трудностями координации вдоха и эвакуации дозы вещества. Для порошковых ингаляторов чрезвычайно важен тот уровень сопротивления воздушному потоку, который создается изучаемым средством доставки. Все указанные детали трудно учесть при проведении исследований на каскадном импакторе.

Однако еще более очевидно, что различия в размерах частиц респираторной фракции свидетельствуют о возможных девиациях в легочном распределении препарата, что может повлечь за собой изменение клинической эффективности, выводимого на рынок генерического продукта.

В этих ситуациях требуется дополнительное подтверждение эквивалентности сравниваемых лекарственных средств, которое заключается в необходимости проведения сравнительного исследования системной фармакокинетики. Лекарственные препараты признаются биоэквивалентными в том случае, если C_{max} и AUC для изучаемого препарата находятся в диапазоне от 80 до 125 % по отношению к аналогичным параметрам для референс-препарата.

Насколько подтверждение эквивалентности фармакокинетики может свидетельствовать о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов? Тоже лишь отчасти, поскольку создание определенной системной концентрации лекарственного вещества еще не свидетельствует о наличии таковой в месте предполагаемого действия препарата. Так, в одном из исследований [5] было проведено изучение сравнительной эффективности флутиказона пропионата, назначаемого ингаляционно и *per os* в эквивалентных дозах. И хотя при пероральном ис-

пользовании лекарственного средства была достигнута системная концентрация, в 2 раза превышающая аналогичный показатель при использовании ингалятора, статистически достоверной разницы в клинической эффективности (в частности, в изменении объема форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ₁) выявлено не было. В другом исследовании [6] было показано, что 2 сравниваемых по своим свойствам препарата, содержащих фиксированную комбинацию салметерола и флутиказона, имели одинаковый профиль распределения фракций частиц при исследовании на каскадном импакторе, однако при изучении сравнительной фармакокинетики было установлено, что создаваемая генериком системная концентрация салметерола была значимо выше таковой у оригинального продукта.

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о том, что для оценки эквивалентности ингаляционных лекарственных средств отсутствуют универсальные подходы к оценке свойств сравниваемых препаратов. Как уже было описано выше, эквивалентность данных в исследованиях фармакокинетики или *in vitro* далеко не всегда свидетельствует о сходстве потенциальных терапевтических эффектов. Таким образом, только комплексное изучение свойств сравниваемых препаратов (фармацевтическая эквивалентность, сходные параметры средств доставки, сопоставимая системная фармакокинетика, а также эквивалентный клинический эффект, изученный, например, по динамике ОФВ₁ или содержания эозинофилов в мокроте) может позволить составить представление о свойствах предлагаемого нового препарата.

В РФ отсутствуют специальные требования к регистрации ингаляционных препаратов, в частности, не проводятся исследования сравнительной фармакокинетики оригинального и генерического средств, а ведь полученные в этом исследовании данные о системной биодоступности активного вещества могут сформировать представление о профиле безопасности изучаемых лекарственных средств.

В связи с выходом на отечественный рынок генерика салметерола / флутиказона пропионата в 2011 г., в России только начинает накапливаться опыт его клинического применения.

В испытательной лаборатории "Национального агентства клинической фармакологии и фармации" с 12 по 21 декабря 2011 г. было проведено сравнительное исследование оригинального аэрозоля для ингаляций дозированного препарата Серетид, 25 / 125 мкг / доза, производства компании "ГлаксоСмит Кляйн Фармасьютикалз СА", Польша, серия RD1465, и его генерика – препарата Тевакомб в той же дозировке, производства компании "Ципла Лтд", Индия, серия 911008. Применяли метод ВЭЖХ – высокоэффективной жидкостной хроматографии (градиентный анализ) – с соблюдением требований температуры и влажности для оценки соответствия состава примесей требованиям нормативной документации оригинального препарата (НД П № 015937/01-070611). Такой показатель качества как "подлинность", оценивали по соответствию инфракрасного спектра испытуемого образца инфракрасному спектру сравнения. Исследование проводилось по заказу компании "ГлаксоСмитКляйн Трейдинг", результаты представлены в таблице.

Несмотря на то, что оба препарата соответствовали заявленным требованиям нормативной документации, сумма примесей флутиказона пропионата в генерическом препарате находилась на верхней границе допустимой нормы. Поэтому для оценки изменения количества примесей, необходимо было провести дополнительное исследование генерического препарата на ингаляторах с истекающим сроком годности.

Дополнительно методом индукционно-связанной плазмы масс-спектрометрии в Тевакомбе обнаружены следовые количества брома (0,7 ppm). Учи-

тывая результаты сравнительного анализа содержания посторонних примесей в соответствии с нормативной документацией препарата Серетид

Таблица
Результаты сравнительного анализа содержания посторонних примесей в соответствии с нормативной документацией препарата Серетид

Показатели качества	Серетид		Тевакомб	
Посторонние примеси				
Салметерол	Единичная примесь – не более 0,2 %	Соответствует	Единичная примесь – не более 0,2 %	Соответствует
	GR73644X(s)	0,048 %	GR73644X(s)	0,080 %
	GR35795X(s)	0,040 %	GR35795X(s)	0,047 %
	–		GR58583X(s)	0,048 %
	GR103595X(s,d)	0,050 %	GR103595X(s,d)	0,079 %
	Сумма примесей – не более 0,4 %	0,138 %		0,254 %
Флутиказона пропионата	Единичная примесь – не более 0,2 %	Соответствует	Единичная примесь – не более 0,2 %	Соответствует
	–		GR36264X(s,d)	0,045 %
	CCI22363(s)	0,064 %	CCI22363(s)	0,100 %
	CCI22341(s)	0,058 %	CCI22341(s)	0,046 %
	–		GR99287X(s)	0,048 %
	CCI22295(s)	0,052 %	CCI22295(s)	0,053 %
	–		CCI18771(s)	0,045 %
	GR112801X(s)	0,051 %	GR112801X(s)	0,048 %
Сумма примесей – не более 0,4 %	0,225 %		0,385 %	

тывая пожизненный прием препарата пациентами с хроническими обструктивными заболеваниями легких, бром, используемый на ранних стадиях синтеза сальметерола, вероятно, может влиять на профиль безопасности препарата.

Со своей стороны, профессиональные медицинские сообщества следят за ситуацией с появлением на российском рынке генериков ингаляционных препаратов для лечения бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). В условиях меняющегося спектра доступных ингаляционных препаратов (из-за истечения патентов на фиксированные комбинации ингаляционных кортикостероидов и длительнодействующих β_2 -агонистов, в частности сальметерола ксинафоата и флутиказона пропионата), а также учитывая их особый характер (влияние размера частиц аэрозоля или порошка на эффективность препарата, зависимость отгруженной и доставленной доз от средства доставки и скорости инспираторного потока и др.), в информационном письме-обращении экспертов к врачам первичного звена и специалистам в области пульмонологии Российское респираторное общество сформулировало специальные требования к производству, рекламе, применению и регистрации ингаляционных препаратов [7].

Отсутствие каких-либо данных об эквивалентности *in vitro* с применением каскадного импактора Андерсена, а также биоэквивалентности с оригинальным препаратом и опубликованных результатов сравнительных клинических исследований с применением Тевакомба, в настоящее время затрудняет получение врачом объективной информации о взаимозаменяемости оригинального препарата и генерика при лечении пациентов с БА и ХОБЛ. Учитывая все вышесказанное, необходимо отметить насущную необходимость разработки нормативной базы, регламентирующей требования к регистрации новых ингаляционных лекарственных препаратов в нашей

стране. Только установление строгих правил позволит предотвратить появление на фармацевтическом рынке препаратов с неизученными свойствами, и, соответственно, повысить эффективность и безопасность лечения пациентов с БА и ХОБЛ.

Литература

1. FDA. Orange book: Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 30th ed.; 2010.
2. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Дженерики и бренды: pro et contra. Качеств. клини. практ. 2003; 2: 95–100.
3. Daley-Yates P.T., Parkins D.A. Establishing bioequivalence for inhaled drug, weighing the evidence. Expert. Opin. Drug Deliv. 2011; 1: 112.
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults and for use in the treatment of asthma in children and adolescents Doc. Ref. CPMP/EWP/4151/00 Rev. 1. Jan. 2009. London; 2009.
5. Lawrence M., Wolfe J., Webb D.R. et al. Efficacy of inhaled fluticasone propionate in asthma results from topical and not from systemic activity. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1997; 156: 744–751.
6. Clearie K.I., Williamson P.A., Vaidyanathan S. et al. Systemic bioavailability of hydrofluoroalkane formulation of fluticasone / salmeterol in healthy volunteers via pMDI alone and spacer. Br. J. Clin. Pharmacol. 2010; 69: 637–644.
7. Информационное письмо-обращение экспертов Российского респираторного общества к врачам первичного звена и специалистам в области пульмонологии. Пульмонология 2011; 6; 119.

Информация об авторах

Зырянов Сергей Кенсаринвич – д. м. н., проф. кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова; тел.: (499) 261-25-90; e-mail: sergei_kensarin@hotmail.ru

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., проф., зав. отделом клинической физиологии и клинических исследований ФГУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru

Поступила 29.03.12
© Зырянов С.К., Айсанов З.Р., 2012
УДК 615.23.07