

Оценка безопасности применения генериков в странах СНГ: проблемы и перспективы

Т.А.Гуськова

НИИ фармации Московской медицинской академии им.И.М.Сеченова, Москва

Согласно определению, изложенному в Директиве 2001/83/ стран ЕС генерическим считается лекарственное средство, идентичное по количественному и качественному составу действующих веществ, в той же лекарственной форме, что и референтный препарат и чья биоэквивалентность референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями биодоступности. Эти препараты не должны отличаться от зарубежных прототипов по эффективности и безопасности. Достигнуть этого можно только в том случае, если воспроизведенный препарат по всем показателям, заложенным в соответствующей документации, не отличается от своего зарубежного прототипа. Однако полное совпадение состава лекарственной формы созданного в России препарата и его прототипа достигается редко, особенно это касается таблеток, капсул, суппозиторий и мазевых форм. Российские производители при создании препаратов, как правило, используют вспомогательные вещества отечественного производства. Это могут быть вспомогательные вещества нефармакопейного качества или отличающиеся от зарубежных аналогичных вспомогательных

веществ по отдельным параметрам качества [2]. Кроме того, вспомогательный состав лекарственной формы препарата (красители, стабилизаторы и др.) часто является «ноу-хау» и не может быть использован в отечественных разработках в полном объеме. Все это свидетельствует о том, что отечественные генерики часто не являются точной копией зарубежных аналогов. Поэтому прежде чем передать такой «генерик» в клинику, следует оценить его безопасность в сравнении с зарубежным аналогом. Особое внимание при изучении безопасности воспроизведенных в России лекарственных средств необходимо обратить на препараты, полученные с помощью биотехнологии, генной инженерии, а также изготовленные из растительного сырья, в состав которого входят трансгенные растения [4]. Безопасность каждого лекарственного средства оценивается по соотношению его эффективности и токсичности. О равной эффективности воспроизведенного препарата и его прототипа можно судить по сравнительной биоэквивалентности, которая свидетельствует о скорости и полноте поступления действующего вещества из лекарственной формы в организм. Контроль идентичности вспо-

могательных веществ или примесных соединений и их влияние на токсичность готовой лекарственной формы препарата данное исследование не обеспечивает. Поэтому на стадии доклинического изучения воспроизведенного лекарственного препарата необходима оценка его токсичности в сравнении с прототипом. В настоящее время в России проводятся сравнительные токсикологические исследования генерика и референтного препарата в следующих случаях: а) если лекарственные препараты отличаются по составу лекарственной формы от аналогичных препаратов, зарегистрированных в России; б) если препараты не отличаются по составу лекарственной формы, но содержат ингредиенты не фармакопейного качества; в) если препараты получены на основе биотехнологии. Минимальный объем токсикологических исследований воспроизведенных лекарственных средств включает: 1) сравнительное изучение острой токсичности на грызунах при том способе введения, который указан в инструкции по применению препарата; 2) сравнительное изучение субхронической токсичности на животных, как правило, грызунах, при введении препарата не менее 2 недель, при способе применения, указанном в инструкции, в дозах, вызывающих токсический эффект, с обязательным гистологическим исследованием внутренних органов и области введения препарата. Ежедневное введение сравниваемых лекарственных форм препаратов в высоких дозах дает возможность оценить токсичность минорных примесей или вспомогательных веществ, которые отличают воспроизведенный препарат от его прототипа. Исследования токсичности лекарственных препаратов на экспериментальных животных

позволяют увидеть изменения структуры внутренних органов, что невозможно при оценке биоэквивалентности или сравнительных клинических испытаниях препаратов. В качестве примера можно привести экспериментальное исследование *in vivo*, где было изучено воздействие примесей, содержащихся в генериках цефотаксима индийского производства на состояние микроциркуляции в ишемизированных и интактных мышцах животных [5]. Золотистым хомячкам вводили примеси, полученные при фильтровании 1 г цефотаксимов производства Alkem (Таксим), Lupin (Цефантрал) в сравнении с клафораном (Aventis) и физраствором. Параметром оценки состояния микроциркуляции являлась функциональная плотность капилляров (ФПК). При гистологическом исследовании твердые частицы примесей выявлялись в капиллярах мышц животных, которым вводили фильтраты цефантрала и таксима. После введения физраствора или фильтрата клафорана частиц примесей в капиллярах выявлено не было. Твердые частицы примесей могут ухудшать микроциркуляцию тканей, в которых уже имеются нарушения микроциркуляции. В клинической практике такие состояния наблюдаются при травмах (или политравме), массивных хирургических вмешательствах, сепсисе, шоке. Поэтому у пациентов с нарушениями микроциркуляции (травма, хирургические операции, сепсис) введение генериков цефотаксима, содержащих большое количество примесей, может способствовать дальнейшему снижению функциональной активности микроциркуляторного русла и приводить к развитию тяжелых осложнений (респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность). Новое вспомогательное вещество, привнесен-

ное в составе генерика, следует рассматривать как новое действующее вещество с соответствующим «полным» набором исследований, включая токсикологические. В настоящее время необходимо разрабатывать единые требования к оценке безопасности генериков для стран СНГ, гармонизированные с рекомендациями ЕС. Это особенно важно для оценки безопасности биотехнологических генериков (большая молекулярная масса, не всегда известна формула, молекула трехмерная), которая должна проводиться в большем объеме, чем аналогична оценка безопасности синтетических лекарственных средств (малая молекулярная масса, известная и воспроизводимая формула), поскольку даже незначительные изменения при производстве биопрепаратов могут приводить к непредсказуемым последствиям [3]. С особой осторожностью следует подходить к оценке безопасности уникального использования наночастиц в качестве

«контейнеров» доставки известных лекарственных препаратов, которое делает их такими привлекательными для применений в медицине, может быть связано с потенциальной токсичностью. Хотя токсичность конкретного лекарственного препарата может быть хорошо известна, токсичность его наноразмерной формы может разительно отличаться.

Список литературы

1. **Гуськова Т.А.** Токсикология лекарственных средств. М.: МДВ. 2008.
2. European Pharmacopoeia 6.0 (01/2008:50400).
3. **Gao X. et al.** // J Control Release. Jun 2, 2007.
4. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products (CPMP/QWP/2819/00 Rev 1, EMEA/CVMP/814/00 Rev 1).
5. **Lehr H.-A. et al.** // Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 514-20.