

Сравнительный анализ фармацевтической эквивалентности оригинального и воспроизведенного ингаляционных препаратов на основе сальметерола и флутиказона пропионата *In vitro*

О.А.Победин, Л.А.Трухачева

Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва

За последние несколько десятков лет на фармацевтическом рынке резко возросло количество препаратов-генериков, в том числе и среди ингаляционных лекарственных средств. В абсолютном большинстве случаев производители генериков не проводят полный цикл экспериментальных и клинических исследований по безопасности и эффективности, необходимых в случае внедрения инновационного лекарственного препарата. Однако, каждый производитель генерических препаратов обязан доказать, что его аналог по качеству и воздействию не отличается от оригинала. В настоящее время, основным требованием к препарату-генерику является его биоэквивалентность препарату сравнения. Согласно трактовке FDA, биоэквивалентными лекарственными препаратами считаются фармацевтически эквивалентные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

Фармацевтически эквивалентными являются лекарственные препараты, содержащие одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, которые предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации актив-

ных веществ. Таким образом, одним из наиболее важных показателей качества генерического препарата является соответствие содержания в нём активного вещества требованиям для оригинального препарата.

Для ингаляционных лекарственных форм, в силу особенностей доставки действующих веществ, основными характеристиками качества, сходными по значению с показателем «содержание действующего вещества» для пероральных лекарственных форм, является аэродинамическое распределение частиц и, так называемая, респирабельная фракция мелкодисперсных частиц.

Цель. Сравнительный анализ аэродинамического распределения мелкодисперсных частиц и однородности дозирования оригинального и воспроизведенного ингаляционных препаратов, содержащих сальметерол и флутиказона пропионат.

Материалы и методы

Для определения аэродинамического распределения размеров частиц аэрозолей использовали каскадный импактор Андерсена (производства Copley Instrument, Nottingham UK), состоящий из индукционного порта и 8 ударных

ступеней с фильтром на последней. Скорость потока воздуха через аппарат составляла $28,3 \pm 1$ л/мин. Анализ проводился согласно методикам оценки аэродинамических характеристик мелкодисперсных частиц, описанным в Европейской фармакопее 6 издания для дозированных ингаляторов.

Содержание действующих веществ определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии в следующих условиях: колонка Hypersil BDS C18, 5 мкм, $250 \times 4,6$ мм (Waters), термостатируемая при 40°C ; подвижная фаза – метанол: ацетонитрил: 0,2М аммония ацетат, содержащий 0,5% тетрабутиламмония гидросульфата в соотношении 27,5:27,5:45 (по объему); скорость потока – 1,5 мл/мин; объем инжектора – 200 мкл. Для обнаружения сальметерола использовался флуоресцентный детектор, λ возбуждения 225 нм, λ испускания 305 нм, усиление 10; для обнаружения флутиказона пропионата – УФ детектор, λ 239 нм.

Объектами исследования являлись оригинальный аэрозольный препарат Серетид, 25/250 мкг/доза производства Глаксо Вэлком, Великобритания и один из воспроизведенных препаратов, представленных на отечественном фармацевтическом рынке.

В качестве стандартных образцов сальметерола и флутиказона пропионата использова-

лись стандарты сравнения европейской фармакопеи (Ph.Eur). В работе применялись реактивы соответствующей градации чистоты.

Результаты и их обсуждение

Среднее значение респирабельной фракции (частицы размером 0,5-5 мкм) сальметерола и флутиказона пропионата для оригинального препарата составило 7,71 мкг (30,83% от номинального содержания) и 80,51 мкг (32,20% от номинального содержания) соответственно. В тоже время для воспроизведенного препарата респирабельная фракция сальметерола оказалась равной 5,52 мкг (22,08% от номинального содержания), флутиказона пропионата – 70,00 мкг (28,0% от номинального содержания). Также значительное расхождение обнаружилось в общем профиле распределения мелкодисперсных частиц сальметерола на каждой из ступеней импактора (рис. 1).

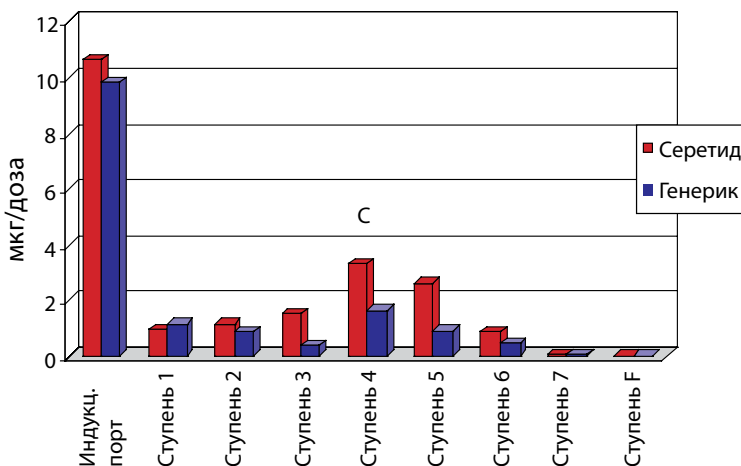


Рис. 1. Аэродинамическое распределение частиц сальметерола в препаратах Серетид и препарате генерике

Дополнительно был проведен анализ однородности дозирования изучаемых лекарственных форм. Как в случае серетида, так и для препарата-генерика, в 20 из 20 результатов содержание действующих веществ, высвобождающихся при каждом нажатии на баллончик с аэрозолем, находилось в пределах 25% от среднего, что соответствует требованиям нормативной документации.

Выводы

Исследование аэродинамического распределения частиц препарата сере-

тид и препарата-генерика продемонстрировало существенную разницу по одному из основных показателей, характеризующих качество аэрозолей. На основании полученных данных можно утверждать, что воспроизведенный препарат не эквивалентен оригиналу. Несмотря на то, что большинство производителей препаратов-генериков являются известными и хорошо зарекомендовавшими себя фармацевтическими компаниями, необходим строгий контроль таких препаратов на эквивалентность с оригинальным препаратом с учетом особенностей каждой из лекарственных форм.