
Изучение биоэквивалентности: основа доказательной медицины и фармации

И.А. Зупанец, заслуженный деятель науки и техники Украины, заведующий кафедрой клинической фармакологии с фармацевтической опекой НФаУ, доктор медицинских наук, профессор, Национальный фармацевтический университет, Харьков

Во второй половине XX века начался золотой век фармации. Одной из примет этого времени стало появление на мировом фармацевтическом рынке большого количества лекарственных средств (ЛС), ассортимент которых сегодня насчитывает около 200-400 тыс. торговых марок (Шабанов П.Д., 2003). Только за последние 40-50 лет создано свыше 85% препаратов, применяемых в современной медицинской практике (Шабанов П. Д., 2003). Приметой нынешнего фармацевтического рынка является участие в его формировании как инновационных, так и воспроизведенных препаратов, так называемых брендовых и генерических.

Инновационный (оригинальный) препарат – это впервые синтезированное (не имеющее аналогов) и прошедшее полный объем доклинических и клинических исследований ЛС, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок.

Очень часто на практике мы сталкиваемся с тем, что понятия инновационный и брендовый препарат отождествляют. Однако нужно понимать, что бренд – это в основном маркетинговый термин; это набор признаков, которые влияют на принятие потребителем решения о покупке. Чтобы стать брендом, товар должен удовлетворять нужду потребителя, причем лучше, чем аналогичные товары-конкуренты. Оригинальный препарат действительно имеет больше шансов стать брендом. Но создание бренда – сложный, длительный и дорогостоящий процесс, поэтому не каждый оригинальный препарат может стать брендом.

По определению ВОЗ, **генерическим препаратом** называется лекарственный препарат, используемый в медицинской практике взаимозаменяемо с инновационным (оригинальным) препаратом, производящийся, как правило, без лицензии от компании-разработчика и реализуемый после истечения срока действия патента или других исключительных прав (www.who.int). Таким образом, основная проблема генерика – доказательство подобия оригинальному препарату. Формальные требования для производства генерических и оригинальных ЛС должны быть абсолютно одинаковыми и соответствовать принципам и правилам надлежащей производственной практики GMP – требованиям ВОЗ к производству лекарственных препаратов.

По определению ЕМЕА, лекарственные препараты являются фармацевтически эквивалентными, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций) в одних и тех же лекарственных формах, которые соответствуют требованиям одних и тех же или сопоставимых стандартов (www.emea.europa.eu). Фармацевтическая эквивалентность не обязательно подразумевает биоэквивалентность, поскольку различия во вспомогательных веществах и/или процессах производства могут привести к более быстрому или более медленному растворению и/или всасыванию.

Процесс создания оригинальных (инновационных) ЛС трудоемкий и длительный, требующий затрат, наличия развитой материально-технической инфраструктуры. Если в начале 90-х годов прошлого века затраты на разработку и создание одного лекарственного препарата составляли около 200 млн дол. США, то сегодня для выведения на рынок инновационного лекарственного средства необходимо порядка 1 млрд дол. (Мамчур В. И., 2006). При этом около 15% затрат составляют работы, связанные с синтезом лекарственного вещества, около 40% - его последующее доклиническое и клиническое изучение и до 30% - внедрение в производство и продвижение на рынок (Черных В. П., Зупанец И. А., 2004).

Продвижение препарата – необходимая стадия работы любого фармпроизводителя. Это неотъемлемая часть мер, предпринимаемых компаниями для увеличения доходов от продажи своей продукции, особенно если учесть, что крупным фармацевтическим корпорациям требуется возмещать огромные суммы, затраченные ими на исследования и разработку новых ЛС.

Учитывая то, что создание и изучение свойств генериков существенно менее затратно по сравнению с оригинальным препаратом, стоимость генерического препарата всегда дешевле.

Производство и контроль качества генериков зависят также от вспомогательных веществ (наполнителей). Требования к ним должны быть такие же, как и к активной субстанции. Основные из них касаются изучения реологических свойств, растворимости и кинетики растворения: гранулометрической кривой, проведения тестов на стабильность и пр. Любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки лекарства могут значительно изменить качество препарата, его биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. В свою очередь, эти определяющие эффективность и безопасность любого ЛС характеристики генерика модифицируются в зависимости от постоянно меняющихся условий производства (использование иных вспомогательных веществ, видоизменение технологии производства, включая его перенос в другие страны и т.д.). В частности, качество воспроизведенного ЛС значительно ухудшается, если его субстанция содержит кристаллы с видоизмененной формой и/или размерами, при увеличении количества различных примесей, применении некачественных вспомогательных веществ.

В производстве и контроле качества генериков важное место занимают и упаковочные материалы (контейнеры), так как они непосредственно контактируют с лекарственным средством. При этом требования, предъявляемые к упаковочным материалам, зависят от климатических условий.

В чем положительные стороны продвижения на фармацевтическом рынке генерических препаратов? Как отмечалось выше, основным аргументом в пользу генериков является их стоимость. Генерические препараты значительно дешевле оригинальных ЛС. В Европе экономия от генерических замен в 2003 г. составила 25 млрд дол. (www.apteka.ua). Согласно прогнозам аналитиков объем продаж генериков к концу 2010 г. достигнет 21,2 млрд дол. (против 10,9 млрд дол. в 2003 г., то есть увеличится вдвое (www.apteka.ua)).

Однако отсутствие объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков вызывает у специалистов неуверенность в одинаковом качестве и взаимозаменяемости, что мешает полноценно пользоваться их экономическим преимуществом. Ориентация на невысокую стоимость генерика при сомнительном качестве продукта может привести в последующем к значительно большим дополнительным расходам в связи с его низкой эффективностью и повышением частоты возникновения осложнений, побочных реакций и, следовательно, затрат на их устранение. В результате теряется исходная идея, положенная в основу создания генерика, - лекарственное средство должно быть дешевле аналога и, следовательно, более доступно, но не менее эффективно и безопасно (табл. 1).

Таблица 1 Сопоставительная характеристика бренда и «идеального» генерика

Оригинальный препарат (бренд)	Генерический препарат
Стоимость разработки около 1 млрд дол. США	Стоимость разработки в 3–4 раза дешевле бренда
Временной интервал от создания активной субстанции до появления на рынке – около 15 лет	Появление на рынке через несколько лет после истечения срока действия патента на оригинальный препарат
Высокая эффективность и безопасность, подтвержденные клиническими исследованиями с соблюдением GCP и принципов доказательной медицины	Эффективность и безопасность, соответствующие бренду, подтвержденные в клинических исследованиях (испытания на биоэквивалентность)
Недоступность для широкого использования социально незащищенными слоями населения	Доступность для широкого использования социально незащищенными слоями населения

Попытки жесткого регулирования цен на лекарства в условиях рыночной экономики успеха, как правило, не приносят. Кроме того, общие расходы общества на медикаменты в результате регулируемого ценообразования могут и повышаться, так как доступность

лекарств нередко стимулирует излишнее их потребление. Исходя из таких соображений органы здравоохранения как индустриальных, так и развивающихся стран, а в последние годы - и государств с переходной экономикой, поощряют выведение на рынок генериков. Доля этой категории фармацевтических продуктов увеличивается практически во всех странах, доходя до 50% и более национального рынка ЛС. Не является исключением и Украина, где за последние годы удельный вес воспроизведенных препаратов составил львиную долю (ок. 90%) объема продаж (Белоусов Ю., 2003).

Что дает нам изучение биоэквивалентности? Во-первых, это инструмент профессиональной деятельности - доступность объективной информации о терапевтической эквивалентности генериков позволила бы специалистам (врачам, провизорам) уверенно использовать взаимозаменяемые лекарства, принимать во внимание и экономические преимущества, а значит, повысить качество медицинского обслуживания населения. Во-вторых, используя генерики можно экономить средства при равной эффективности и безопасности лечения, что позитивно влияет на качество жизни. Кроме того, это контроль качества ЛС, развитие образования, новая сфера деятельности для провизоров, научных работников и др.

В 2009 г. на фармацевтическом рынке Украины появился лекарственный препарат ВАЗОНАТ (капсулы по 250 мг, производство АО "Олайнфарм", Латвия), который содержит триметилгидразиния пропионат (МНН - мельдоний) и является генерическим препаратом Милдроната.

С точки зрения доказательной медицины (evidence-based medicine) каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах. Таким образом, для подтверждения соответствия генерического препарата оригинальному, необходимо провести изучение биоэквивалентности ВАЗОНАТА и Милдроната в клинических условиях.

В соответствии с приказом МЗ Украины от 17.04.2007 г. № 190 "Порядок проведения дополнительных исследований лекарственных средств при проведении экспертизы регистрационных материалов" доказательство эквивалентности *in vivo* генерического и оригинального препаратов в твердых лекарственных формах для перорального применения должно проводиться, в первую очередь, путем клинических исследований по оценке их биоэквивалентности с участием здоровых добровольцев.

Клиническое исследование по изучению биоэквивалентности препаратов ВАЗОНАТ и Милдронат проводилось на базе Клинико-диагностического центра НФаУ (Харьков). Биоаналитическая часть исследования была проведена в биоаналитической лаборатории ООО "Клифарм" (Ирпень).

Данное исследование было проведено в соответствии с утвержденным протоколом исследования, с соблюдением принципов надлежащей клинической практики (GCP), надлежащей лабораторной практики (GLP) и ряда руководящих документов.

Это было сравнительное рандомизированное перекрестное с двумя периодами и двумя последовательностями исследование по изучению биоэквивалентности при введении добровольцам натощак однократной дозы каждого из сравниваемых препаратов, с "ослеплением" аналитического этапа исследования и статистической обработки результатов. Препаратом сравнения (референтным препаратом) выступал Милдронат (капсулы по 250 мг, производство АО "Гриндекс", Латвия).

Для изучения концентрации исследуемых препаратов в сыворотке крови здоровых добровольцев после однократного приема каждого из препаратов было отобрано 15 проб крови (в каждый период исследования).

Биоаналитический метод определения концентрации триметилгидразиния пропионата - ультраэффективная жидкостная хроматография с тандемным масс-селективным детектированием.

Вывод о биоэквивалентности был выполнен с использованием подхода, основанного на 95% доверительных интервалах для отношения средних значений параметров C_{max} и AUC_{0-t} для исследуемого и референтного препарата, оцененных при выполнении процедуры статистического анализа. Препараты считаются биоэквивалентными, если 95% доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} находится в

пределах 0,80-1,25 (80-125 %), C_{\max} - в пределах 0,75-1,33 (75-133%).

Исследование по изучению биоэквивалентности препаратов ВАЗОНАТ и Милдронат было проведено с участием 24 здоровых добровольцев обоего пола в возрасте 18-45 лет. Для каждого из них были рассчитаны индивидуальные фармакокинетические параметры, необходимые для оценки биоэквивалентности сравниваемых препаратов: C_{\max} - величина максимальной концентрации, AUC_{0-t} - площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (от нуля до последнего момента отбора крови), $AUC_{0-\infty}$ - площадь под фармакокинетической кривой "концентрация-время" (от нуля до бесконечности), t_{\max} - время установления максимальной концентрации. Для получения дополнительной информации рассчитывались также: $t_{1/2}$ - период полувыведения, $K_{эл}$ - константа элиминации.

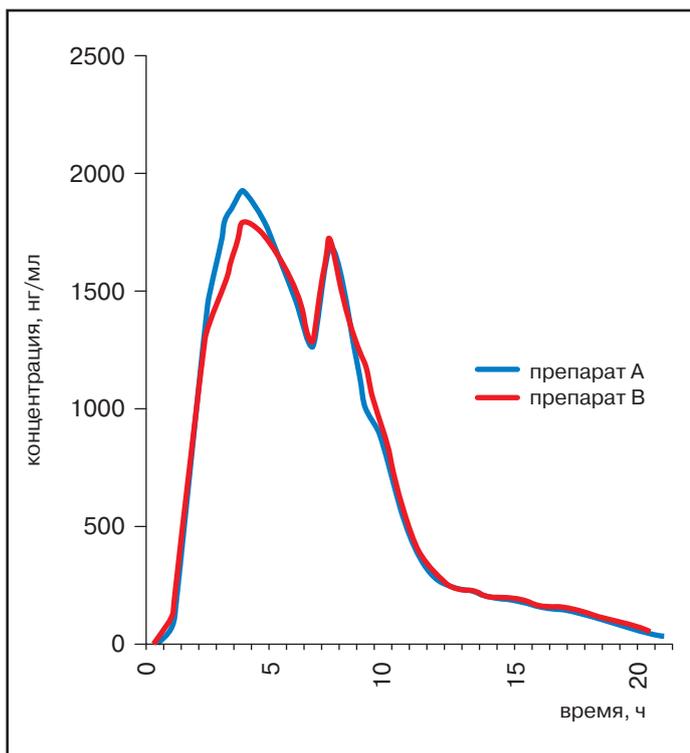


Рис. 1. Совмещенные кривые зависимостей «концентрация–время» (средние арифметические)

На рис. 1 представлены данные о средней концентрации препарата в плазме крови добровольцев ($n=24$) после однократного перорального приема ВАЗОНАТА (капсулы по 250 мг) и Милдроната (капсулы по 250 мг).

Основные фармакокинетические параметры (средние) исследуемого и референтного препаратов представлены в табл. 2.

Доверительные интервалы основных фармакокинетических параметров C_{\max} и AUC_{0-t} были рассчитаны и составляют 87,74-99,22% и 95,53-102,06% соответственно. Полученные результаты соответствуют общепринятому критерию биоэквивалентности и требованиям протокола данного исследования – доверительный интервал для геометрического среднего, вычисленного для индивидуальных отношений логарифмически преобразованных значений AUC_{0-t} находится в пределах 0,80-1,25 (80-125%), C_{\max} - в пределах 0,75-1,33 (75-133%).

Следовательно, биоэквивалентность исследуемых препаратов (ВАЗОНАТ и Милдронат) по данным параметрам следует считать установленной.

Таблица 2 Фармакокинетические параметры (средние)

Препарат/параметр	C_{\max}	t_{\max}	AUC_{0-t}	$AUC_{0-\infty}$	$K_{эл}$
Вазонат	2076,03	2,78	14807,58	15056,54	0,1910
Милдронат	2231,64	2,44	14979,28	15181,67	0,1961

Основываясь на результатах анализа C_{\max} и AUC_{0-t} можно сделать вывод, что препарат В (ВАЗОНАТ, капсулы по 250 мг, производство АО "Олайнфарм", Латвия) биоэквивалентен препарату А (Милдронат, капсулы по 250 мг, производство АО "Гриндекс", Латвия).

Таким образом, с точки зрения доказательной медицины и фармации можно утверждать, что ВАЗОНАТ и Милдронат имеют одинаковую эффективность и переносимость.