

Особенности фармацевтического рынка генериков в XXI веке: единство непохожих и что мы выбираем?

А.В. Голуб

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

В обзоре рассмотрены некоторые аспекты сравнения фармацевтического качества и биоэквивалентности оригинальных лекарственных препаратов и их воспроизведенных копий. Также поднимаются вопросы назревшей необходимости осуществления периодического мониторинга уже присутствующих на рынке препаратов и более строгого государственного контроля качества лекарств при их регистрации.

В настоящих условиях перенасыщения рынка лекарственных средств предлагаются варианты его регулирования путем дополнительной оценки качества препаратов независимыми институтами, имеющими возможность осуществления такого рода деятельности.

Ключевые слова: оригинальный препарат, генерики, фармацевтический рынок, качество препаратов, биоэквивалентность.

Specifics of Russian Pharmaceutical Market in the XXI Century: Original Drugs or Generics?

A.V. Golub

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

This paper reviews some issues concerning comparison of pharmaceutical quality and bioequivalence between original drug products and their generics. A need for periodic routine monitoring of the currently marketed drug products and more stringent governmental control for quality of being approved drugs are also considered. Under current market glut in the pharmaceutical sector,

the means of control through the additional drug quality assessment performed by independent institutes with appropriate facilities is proposed.

Key words: original drug, generics, pharmaceutical market, drug quality, bioequivalence.

Фармацевтические компании-разработчики тратят колоссальные суммы не только на изобретение молекулы инновационного *лекарственного средства* (ЛС), но и на всесторонние доклинические и клинические исследования последнего, прежде чем новый препарат получит право попасть на широкий рынок. Нередки случаи и прекращения дальнейшего исследования перспективного продукта из-за выявления серьезных *нежелательных явлений* (НЯ), что является неотъемлемым фактором риска в работе таких компаний. При благоприятном же стечении обстоятельств после выхода на рынок нового лекарства фирма-производитель пользуется эксклюзивным запатентованным правом на новое средство и, получая прибыль от продаж, не прекращает, тем не менее, проводить его пострегистрационные исследования. При условии достижения коммерческого успеха и по истечении срока патентной защиты оригинального препарата, длительность которого может различаться от государства к государству, фармацевтические компании, специализирующиеся на производстве генериков, начинают изготовление и продвижение на рынок собственного продукта, действующим веществом которого является некогда инновационный химический продукт. Как правило, такие компании не затрачивают средств на полномасштабные исследования своего препарата, используя доказательную базу эффективности и безопасности у оригинального лекарства, заявляя неоспоримым преимуществом своего продукта гораздо более низкую стоимость.

Во всем цивилизованном мире поднимается вопрос об ужесточении регламента регистрации подобных генериков, что обусловлено справедливыми претензиями компаний-разработчиков к отсутствию доказанной тождественности между оригинальными препаратами и их копиями, а следовательно, и невозможностью экстраполирования данных по эффективности и безопасности первых для формирования регистрационного досье других препаратов. Использование в качестве действующего агента хорошо известного вещества иногда вовсе не означает, что выпущена качественная копия.

В настоящее время фармацевтические компании, применяя уникальные технологии и достижения современной науки, совершенствуют фармакокинетические показатели (модифицированное высвобождение, варианты лекарственной формы) препарата или изобретают новые системы его доставки. В такой ситуации препарат обретает т.н. «добавленную ценность» и не является, строго говоря, генерическим.

Оставив в стороне не менее актуальную тему фальсифицированных или поддельных лекарств, в

обзоре рассмотрены аспекты физико-химической (фармацевтической), фармакокинетической и терапевтической эквивалентности различных торговых марок одного и того же действующего вещества в ситуации перенасыщения рынка генерических препаратов.

Реалии современного фармацевтического рынка, высокие требования к качеству новых ЛС, и, как следствие, высокие риски их разработки объясняют факт обращения внимания инновационных компаний на сектор рынка воспроизведенных лекарств, что выражается в частичной переориентации производства или в открытии (приобретении) «генериковых» подразделений. Как и другие фармацевтические компании, традиционно производящие генерики под собственной торговой маркой/названием (брендом), имеющие успех на рынке и хорошую репутацию качества своих продуктов, они сталкиваются с лавиной препаратов, произведенных преимущественно в странах Юго-Восточной Азии, зачастую имеющих более низкое фармацевтическое качество, однако прошедших регистрацию и ставших доступными по откровенно демпинговым ценам. В такой ситуации убытки несут не только добросовестные производители, но и пациенты, которые подвергаются риску развития *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР), обусловленных удешевленным технологическим процессом, не соответствующим правилам *надлежащей производственной практики* (GMP), с использованием более дешевых и менее очищенных химических веществ и субстанций для синтеза или производства [1].

Регистрацию и оборот ЛС на территории РФ, в основном, регламентируют федеральные законы № 86 «О лекарственных средствах» от 22.06.1996 г., № 388 «О государственных стандартах качества лекарственных средств» от 01.11.2001 г. и № 137 «Об утверждении порядка осуществления государственного контроля качества лекарственных средств на территории РФ» от 04.04.2004 г. Вышеназванные законодательные акты, казалось бы, надежно защищают пациента от недобросовестного производителя, исключая возможность выхода на рынок лекарств низкого качества. Однако для успешной регистрации генерического препарата фармкомпания достаточно составить упрощенное досье продукта, содержащее сведения о его фармацевтической (в случае ЛС для парентерального введения) или фармакокинетической (твердые лекарственные формы для приема внутрь) эквивалентности уже зарегистрированному оригинальному препарату. Сведения о терапевтической эквивалентности, т.е. об аналогичной эффективности и безопасности,

которые могут быть получены исключительно при проведении масштабных и очень дорогих клинических исследований, как правило, не предоставляются. Производители ограничиваются предъявлением данных по оригинальному препарату, умалчивая о том, кем и когда они были получены. Справедливости ради необходимо отметить, что подобного рода сведения могут быть накоплены генериковой компанией при проведении постмаркетинговых исследований, т. е. уже после регистрации и выхода на рынок ЛС.

В таких обстоятельствах производители оригинальных препаратов вынуждены самостоятельно проводить сравнительные исследования, доказывая заинтересованной аудитории, что доступные на рынке генерики в лучшем случае сильно не дотягивают не только до стандартов качества оригинала, но и до общепризнанных фармакопейных требований Евросоюза или США. В худшем же случае препараты сравнения могут содержать не только меньшее количество активного вещества, но и всевозможные химические и механические примеси [1].

Наиболее известны и цитируемы в РФ результаты исследования фармацевтической эквивалентности оригинального цефтриаксона и 34 его аналогов, доступных в различных европейских странах. Установлено, что в 18 случаях качество препаратов не соответствовало Европейской и Американской фармакопеям, включая нарушение стерильности (4 образца), наличие примесей (5 образцов) и посторонних микрочастиц металла или волокон (8 образцов). Необходимо заметить, что речь идет о препарате для парентерального введения. Кроме того, исследователями выявлено 100 отклонений показателей препаратов сравнения от стандартов компании, производящей оригинальный препарат [2].

В то же время необходимо четко представлять себе положительную роль качественных генериков, которая заключается, прежде всего, в предоставлении возможности гораздо более широкому кругу больных получить современное ЛС. Благодаря значительно меньшей своей стоимости генерики являются спасательным кругом для бюджетов государственных органов здравоохранения развивающихся стран в условиях дефицита денежных средств и роста количества нуждающихся в медицинской помощи. Генерики являются также мощным фактором здоровой конкуренции и стимулом, побуждающим инновационные компании к поиску высокоэффективных ЛС нового поколения. Здесь же нельзя не упомянуть и о возможности совершенствования средств доставки или отдельных физико-химичес-

ких показателей хорошо себя зарекомендовавших и востребованных препаратов. Такая «добавленная ценность» порой дарит генерику вторую молодость, лишая его недостатков, присущих некогда оригинальному производителю.

Помимо этого, история знает немало интересных примеров, когда при одновременном выходе на рынок оригинального препарата и его брендовой копии последняя благодаря грамотному маркетингу и разумной ценовой политике становилась гораздо популярнее и отвоевывала существенную долю рынка в данном сегменте *международного непатентованного наименования* (МНН) [3, 4].

С другой стороны, описаны примеры, когда лечение недорогой копией, в конечном итоге, из-за низкой эффективности, необходимости повышения дозы, развития НЛР, приводило к гораздо большим затратам, чем терапия относительно дорогим оригинальным препаратом. Так, отечественными авторами сравнивалась эффективность и экономическая составляющая лечения внебольничной пневмонии оригинальным азитромицином и четырьмя его копиями. При первоначальной разнице в цене за упаковку препарата, достигающей 100%, финальная стоимость лечения оказалась наименьшей именно у препарата, вышедшего первым на мировой рынок [5].

На сегодняшний день в России остро ощущается избыток воспроизведенных ЛС при недостаточности данных из официальных или независимых источников, подтверждающих их качество. Только для препаратов ципрофлоксацина в нашей стране зарегистрировано 50 (!) наименований и большинство из них доступно на рынке [6]. В качестве стран происхождения для половины из них определены Индия, Китай и Пакистан, при этом история превращения субстанции в готовое ЛС может напоминать хорошо закрученный сюжет приключенческого рассказа. Как правило, производитель готового лекарства не обязан указывать своего поставщика (если таковой имеется), а законы рынка и погоня за сверхприбылями подталкивают не только к закупкам более дешевых субстанций (произведенных опять же в Азии, Африке и Латинской Америке), но и к постоянной смене партнеров по бизнесу [1]. Ни в коем случае не предъявляя претензий конкретным производителям, можно сделать предположение, что субстанция, произведенная например в Китае или Пакистане, через малоизвестного фасовщика вполне может попасть и на российский рынок (конечно же, ни в коем случае не имеется в виду, что в Китае, например, производятся только некачественные продукты, ведь субстанции для некоторых производителей оригинальных препаратов производятся именно в этой стране).

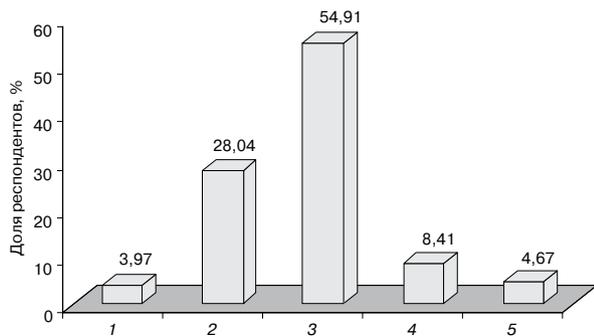


Рис. 1. Распределение ответов респондентов на вопрос о качестве антибиотиков отечественного производства
 1 – хорошего качества (лучше импортных);
 2 – приемлемого качества (не уступают импортным);
 3 – плохого качества (хуже импортных);
 4 – я не использую отечественные лекарства;
 5 – мне все равно.

Именно поэтому представляется разумным предложение о необходимости законодательно обязать органы государственного надзора в сфере здравоохранения не ограничиваться тщательным изучением препаратов-кандидатов на регистрацию в РФ, а проводить периодический мониторинг качества доступных на рынке ЛС [3].

Наглядным примером отношения врачей к качеству антибиотиков могут служить результаты социологического исследования, проведенного НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии. В 2004 г. на крупнейшем в России Интернет-портале, посвященном антибиотикам и антимикробной химиотерапии – www.antibiotic.ru, врачам был задан вопрос, касающийся качества российских препаратов по сравнению с импортными. В опросе приняло участие 428 респондентов, более двух третей из которых оценили качество препаратов не в пользу отечественных (рис. 1).

На таком «внутреннем» пессимистичном фоне интересные результаты получили исследователи из Эстонии, сравнив свойства зарегистрированных в этой стране препаратов ципрофлоксацина, произведенных в Европе и Индии (три брендовых и один небрендовый генерик) и ввозимых, но незарегистрированных препаратов российского производства (четыре небрендовых генерика) [7]. Второстепенной целью данной работы являлось подтверждение предположения, что при существенно более низкой цене препараты сравнения имеют и невысокие характеристики, представляя определенную опасность для пациентов и «угрозу» развития нечестной конкуренции.

Тестирование растворимости таблетированных форм, чистоты и качества активной субстанции проводилось в соответствии с требованиями Американской, Британской и Европейской фармакопей.

Все тестированные препараты растворялись в 0,01М растворе соляной кислоты (имитирующей среду желудка) и высвобождали активное вещество в течение 30 мин как минимум на 80%, что соответствует стандартам фармакопей. В то же время, растворимость препарата производства «Татхимфармпрепараты» в воде составила менее 80%, что не соответствует требованиям (табл. 1). Динамика высвобождения активного вещества значительно варьировала, что позволило сделать заключение о ее независимости от места производства препарата (рис. 2). Тем не менее, «Ципринол» (КРКА, Словения) показал наилучший результат скорости растворения в близкой к естественной среде, что может указывать и на самое короткое время достижения максимальных концентраций препарата в крови. Кроме того, показатель растворимости оказался для данного препарата и самым стабильным.

Высокоэффективная жидкостная хроматография показала, что все образцы, за исключением индийского препарата, соответствуют параметрам

Таблица 1. Растворимость препаратов ципрофлоксацина в водной и кислой среде за 30 мин

Препарат (компания-производитель)	Вода			0,01М HCl		
	%	±CO	n	%	±CO	n
Ципринол (КРКА, Словения)	87	0,2	12	96	0,3	12
Цифлоксинал (ProMed, Чехия)	94	1,1	12	95	1,3	12
Цифран (Ranbaxy, Индия)	90	0,5	12	98	0,6	12
Ципрофлоксацин (Sandoz, Австрия)	84	1,1	12	91	1,2	12
Ципрофлоксацин (Озон, Россия)	80	1,0	5	83	1,3	10
Ципрофлоксацин (Синтез, Россия)	90	3,0	5	93	1,0	10
Ципрофлоксацин (СТИ-Мед-Сорб, Россия)	92	2,0	5	97	0,9	10
Ципрофлоксацин (Татхимфармпрепараты, Россия)	71	2,8	5	81	1,5	10

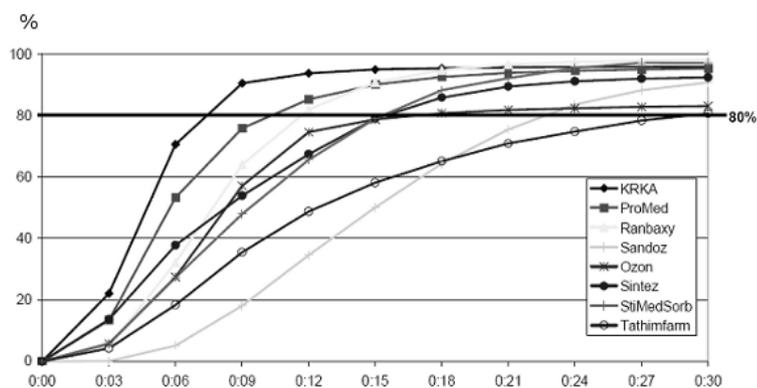


Рис. 2. Высвобождение активной субстанции в 0,01М растворе HCl за 30 мин.

чистоты субстанции и отсутствия примесей, установленным на границе 0,1%.

Количественное содержание активной субстанции в препаратах, зарегистрированных в Эстонии, соответствовало требованиям Британской (95–105%), Американской (90–110%) и Европейской (85–115%) фармакопей. К сожалению, ни один из отечественных препаратов не удовлетворял условиям наиболее требовательной Британской фармакопей, а ципрофлоксацин производства компании «Озон» также и наименее требовательной Европейской фармакопей (табл. 2).

Общей тенденцией являлось меньшее содержание активного вещества на единицу массы российского продукта, что наряду с уступающими импортным аналогам показателями растворимости может означать и более низкую клиническую эффективность препарата в данной дозировке из-за иных характеристик биодоступности. Так, лидер данного рейтинга – «Ципринол» (KRKA, Словения) содержал активного вещества на 16,8% больше, чем наименее успешный ципрофлоксацин сравнения.

Приведенные результаты наглядно показывают, что больших отличий в качестве сравниваемых

препаратов ципрофлоксацина нет, однако большинство препаратов отечественного производства имеют субоптимальные (пограничные) характеристики по содержанию действующего вещества. Индийский же препарат вышел в лидеры по содержанию неизвестных примесей.

Данное исследование весьма показательно с точки зрения примера рационального государственного подхода к регулированию регистрации новых ЛС на рынке. В случае доступности некоторого количества конкурирующих препаратов в определенном секторе МНН, необходимо сначала доказать, что новый препарат не обладает по сравнению с ними определенными отрицательными качествами, а преимущество стоимости занимает, пожалуй, одно из последних мест в рейтинге влияния на положительное решение о регистрации.

Помимо всего, представленные результаты ярко иллюстрируют и еще одну сторону фармацевтического бизнеса генерических препаратов. Как правило, мы имеем дело с препаратами, выпущенными под собственной торговой маркой (брендом) и препаратами, имеющими только МНН (небрендовый генерик). Компании-производители брендовых генериков прилагают большие усилия для продвижения своих препаратов на рынке с помощью института медицинских представителей, которые, опираясь на результаты исследований, доказывают практическим врачам преимущества своих препаратов. В долгосрочной перспективе, при прочих равных условиях успех такого продукта на рынке действительно зависит только от его качества.

Расчет в продажах небрендовых генериков основывается совершенно на других принципах, редкий специалист здравоохранения действительно ориентируется в производителях лекарств, не говоря уже об обывателях. В условиях ориентации государс-

Таблица 2. Содержание активного вещества в сравниваемых препаратах ципрофлоксацина

Препарат (компания-производитель)	%	±CO	n
Ципринол (KRKA, Словения)	98,9	1,0	5
Цифлоксинал (ProMed, Чехия)	97,4	1,8	5
Цифран (Ranbaxy, Индия)	96,7	0,8	5
Ципрофлоксацин (Sandoz, Австрия)	95,6	0,5	5
Ципрофлоксацин (Озон, Россия)	82,1	0,5	5
Ципрофлоксацин (Синтез, Россия)	94,4	0,9	5
Ципрофлоксацин (СТИ-Мед-Сорб, Россия)	92,8	0,9	5
Ципрофлоксацин (Татхимфармпрепараты, Россия)	91,3	0,6	5

твенных программ закупок на цену препарата, а также при все еще имеющем место безрецептурном отпуске ЛС оборот таких лекарств зависит от стечения обстоятельств, носит случайный и субъективный характер со всеми присущими ему негативными чертами отсутствия ответственности и честной конкурентной борьбы.

В настоящий момент в распоряжении российских врачей нет единой базы данных взаимозаменяемости лекарственных препаратов (как это принято, например, в США), а процедура регистрации и контроля качества воспроизведенных ЛС далека от совершенства. Такое положение дел не может считаться удовлетворительным, так как ведет к росту недобросовестной конкуренции, более того, несет потенциальный риск для пациентов, получающих некачественный продукт за свои же деньги. В сложившейся ситуации еще большая ответственность ложится на плечи как организаторов здравоохранения, занимающихся государственными закупками препаратов, так и врачей, осуществляющих ежедневное назначение лекарств своим пациентам. На этом фоне специалистам здравоохранения следует критически относиться к рекламной информации и базировать свои решения на известных и доступных результатах исследований препаратов.

Конечно, данные о фармацевтической эквивалентности, оцениваемой по менее строгим фармакопейным тестам, не дают гарантии биоэквивалентности, а последняя, в свою очередь, лишь косвенно может свидетельствовать об эквивалентности терапевтической. Однако при желании вывести на рынок очередной генерик в условиях перенасыщения рынка производителю необходимо стремиться

предоставить такие данные. Только после предъявления реальных доказательств равенства воспроизведенного лекарства с его «прародителем» уместны рассуждения по поводу фармакоэкономической пользы применения первого.

Принимая во внимание все объективные и субъективные сложности государственного контроля качества ЛС в условиях дефицита бюджета здравоохранения, рациональной представляется возможность возложения такого рода обязанностей на независимые институты, обладающие необходимыми техническими и интеллектуальными средствами. Имея реальную и влиятельную силу выводов по результатам исследований, такой контроль позволил бы сравнить характеристики препаратов и привести их качество к одному знаменателю, что значительно повысит как ответственность производителей, так и доверие к прошедшим исследованиям ЛС. Первым шагом в получении такого опыта может являться цитируемый выше эстонский пример сравнения фармацевтического качества уже зарегистрированных антибиотиков с возможными кандидатами на вхождение в данный сектор рынка. Следующими шагами на пути доказательства взаимозаменяемости препаратов, конечно же, должны быть изучение биоэквивалентности и, по возможности, сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности. Полные сведения необходимы, кроме того, и серьезным производителям воспроизведенных ЛС, поддерживающим положительный имидж своих препаратов, для достоверной и репрезентативной оценки экономической составляющей использования генериков.

Литература

1. Kelesidis T., Kelesidis I., Rafailidis P.I., et al. Counterfeit of substandard antimicrobial drugs: a review of the scientific evidence. *J Antimicrob Chemoter* 2007; 60:214-36.
2. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер* 2004; 6:260-72.
3. Белоусов Ю. Дженерики – мифы и реалии. *Ремедиум* 2003; 7-8:4-9.
4. Вольская Е., Коковин Л. Сила и слабость дженериков: Российский рынок воспроизведенных препаратов. *Ремедиум* 2003; 7-8:10-13.
5. Смоленов И.В., Красильникова А.В. Фармакоэкономические аспекты применения азитромицина различных производителей при внебольничной пневмонии у взрослых. *Фарматека* 2003; 13:78-87.
6. Реестр зарегистрированных лекарственных средств. <http://www.regmed.ru>
7. Meos A., Gvozdev D. Comparative study of ciprofloxacin tablets registered in Estonia to those produced in Russian Federation. 6th World meeting on pharmaceuticals, biopharmaceuticals and pharmaceutical technology, 7-10 April 2008, Barcelona, Spain.