

УДК 615.33.07

## Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и Роцефина®

П.А. Ламберт, Б.Р. Конвей

Фармацевтическая школа Астона, Отдел наук о жизни и здоровье, Астонский университет, Бирмингем, Великобритания

Переведена и печатается с согласия авторов и редакции «*Journal of Chemotherapy*» 2003; 15:357-68.

Редакторы журнала «*Journal of Chemotherapy*» не несут ответственности за ошибки, которые могли возникнуть в процессе перевода оригинальной статьи с английского на русский язык.

Проведено сравнение фармацевтического качества Роцефина® с 34 генерическими препаратами цефтриаксона. В 18 случаях выявлено нарушение стандартов качества, установленных Европейской и Американской фармакопеями, включая нарушение стерильности (4 препарата) и наличие примесей (5 препаратов). Все 34 протестированных генерических препарата цефтриаксона не соответствовали требованиям спецификации для Роцефина®, предъявляемым ком-

панией Roche. Зарегистрировано 100 отклонений от фармацевтических стандартов компании Roche, наиболее частыми из которых, выявленными при тестировании генериков цефтриаксона, были нарушение требований к прозрачности раствора (30 препаратов) и наличие примеси тиотриазина (33 препарата).

**Ключевые слова:** цефтриаксон, Роцефин®, генерические препараты, фармацевтическое качество.

## Pharmaceutical Quality of Ceftriaxone Generic Drug Products Compared with Rocephin®

P.A. Lambert, B.R. Conway

Aston Pharmacy School, Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, UK

Translated and reprinted with permission from «*Journal of Chemotherapy*» 2003; 15:357-68.

The Editors of the «*Journal of Chemotherapy*» are not responsible for any errors that may have occurred in the process of translating the original article from English into Russian.

The pharmaceutical qualities of 34 ceftriaxone generic products were compared with Rocephin as the refer-

ence standard. Quality standards specified in the European and US Pharmacopoeias were violated on 18 occasions, including those for sterility (4 products) and impurities (5 products). All 34 generics tested failed to meet Roche specifications for Rocephin®, with 100 contraventions of the Roche Pharmaceutical standards. The most common failures amongst generic drug products were clarity of solution (30 products) and presence of thiotriazinone (33 products).

**Key words:** Ceftriaxone, Rocephin®, generics, pharmaceutical quality.

Контактный адрес:

Lambert P.A.

Aston Pharmacy School, Life and Health Sciences,  
Aston University, Aston Triangle,  
Birmingham B4 7ET, UK

Тел.: +44 121 359 3611

Факс: +44 121 359 0572

Эл. почта: P.A.Lambert@aston.ac.uk

## Введение

Цефтриаксон является цефалоспорином широкого спектра действия с длительным периодом полувыведения, что позволяет вводить его внутривенно или внутримышечно 1 раз в сутки. С момента выхода на фармацевтический рынок в 1982 г. цефтриаксон проявил себя как высокоэффективный препарат при лечении широкого круга инфекций [1, 2], включая инфекции нижних отделов дыхательных путей, острый средний отит, инфекции кожи, мочевыводящих путей, воспалительные заболевания органов малого таза, бактериальный сепсис, инфекции костей и суставов, бактериальный менингит, неосложненную гонорею, болезнь Лайма, а также при проведении антибиотикопрофилактики в хирургии [3–7].

Цефтриаксон запатентован, производится и распространяется компанией Hoffmann-La Roche Ltd. под торговым названием Роцефин®. Во многих странах срок действия патента на Роцефин® истек, в результате чего рынок заполнили генерические препараты цефтриаксона. Однако в США, Италии, Канаде и некоторых других странах патент на Роцефин® до сих пор действует.

Увеличение частоты нежелательных реакций, связанных с использованием генериков, позволяет говорить о том, что общие международные стандарты для препаратов, вводимых путем *внутривенной* (в/в) инфузии, в некоторых особых ситуациях могут оказаться неадекватными [8]. В частности, пациенты с бактериальным менингитом, которым показана терапия цефтриаксоном, часто находятся в критическом состоянии, в связи с чем любые используемые у них лекарственные препараты должны быть только самого высокого качества.

Роцефин® и другие протестированные препараты цефтриаксона представляют собой порошок для инъекций, который производится в асептических условиях. Однако микробная контаминация является не единственной серьезной проблемой, связанной с качеством препарата. Посторонние частицы, продукты разрушения, остатки растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами – все это представляет потенциальную угрозу для здоровья пациента.

Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. В отличие от растворов, которые можно очистить методом асептической фильтрации, уменьшить контаминацию частицами выпускаемых в виде порошка цефалоспоринов после ее возникновения невозможно. Загрязнение лекарственных препаратов может произойти

во время их производства, транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях, например, возможность попадания микроскопических частиц стекла при вскрытии ампулы [9], частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов и шприцы [10]. Последствия подобной контаминации могут носить как локальный, так и системный характер. Так, например, приблизительно у половины пациентов, которым лекарственные препараты вводятся внутривенно, развивается флебит, при этом в большинстве случаев он связан с попаданием в кровоток различных микрочастиц [11]. Контаминация легких частицами, возникающая при в/в введении препарата, может приводить к развитию респираторного дистресс-синдрома взрослых и полиорганной недостаточности [12–14]. Также представляет проблему загрязнение препарата частицами металла, нарушающими его стабильность, и тем самым делающим его токсичным. Так, например, присутствие частиц алюминия в растворах для парентерального введения и в диализной жидкости связывают с развитием так называемой диализной деменции и остеодинтрофии у пациентов, страдающих хронической почечной недостаточностью [8].

Фармацевтическое качество Роцефина® соответствует перечню тестов и требованиям спецификации, изложенным в стандартной операционной процедуре компании Roche по тестированию препаратов [15] и/или в Американской (АФ) и Европейской (ЕФ) фармакопеях [16, 17]. В данной статье представлены результаты сравнительной оценки фармацевтического качества Роцефина® и 34 имеющихся на рынке генерических препаратов цефтриаксона.

## Материал и методы исследования

### Генерические препараты

Производители и номера партий 34 протестированных генерических препаратов цефтриаксона представлены в табл. 1.

**Тесты.** Всего было проведено 17 количественных и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препаратов, описанных в АФ и ЕФ [16, 17]. Изучались следующие характеристики препаратов: цвет порошка, прозрачность раствора, цветность раствора, рН раствора, оптическое вращение, содержание воды, наличие остатков растворителя, тяжелых металлов, соответствующих продуктов разрушения, неизвестных примесей, общее содержание примесей, наличие видимых частиц и микрочастиц, масса содержимого флакона (минимальное/максималь-

Таблица 1. Роцефин® и протестированные генерические препараты цефтриаксона

Препарат	Компания-производитель	Страна-производитель	Номер партии	Срок годности
Роцефин®	Roche Pharmaceuticals	Швейцария	B2603	12/2005
Аксон®	Samchundang	Корея	CFAOV2002	01/2005
Броадцеф®	Sanjivani	Индия	SPL0402	06/2004
Цефаксона®	Pisa	Мексика	052421	02/2005
Цефаксон®	Lupin	Индия	CXC 212	06/2004
Цефаксон®	Bosch Pharma	Пакистан	A21 34	05/2005
Цефтрекс®	Biolabs	Малайзия	C152	12/2004
Цефтриаксон®	Antibiotice SA	Румыния	P051009	05/2004
Цефтриаксона GI®	Labs Galen	Мексика	1937020407	04/2004
Цефтриаксона GI®	Precimex	Мексика	CX0052	05/2004
Цефтриаксона натрий®	EMS	Бразилия	23202.1	04/2004
Цефтриаксона натрий®	Europharma	Бразилия	000202.B	04/2004
Цефтриаксон Цеф 3®	Dankos Indonesia	Филиппины	06605/01	11/2004
Цефтриаксон®	Dankos	Индонезия	320406	10/2004
Цефтриаксон®	GNR	Франция	2001	01/2004
Цефтриаксон®	Irex	Франция	0000018	11/2003
Цефтриаксон®	Karnataka India	Филиппины	440022	02/2005
Цериксон®	CKD	Корея	CA008	07/2003
Десфин®	Deva	Турция	различные партии	02/2004
Эллицеф®	Farenheit	Индонезия	RA1273	10/2004
Кептрикс®	Biolab Thailand	Филиппины	P21003/A	01/2004
KGE Цефтриаксон®	Kukje	Корея	30021	12/2004
LGP Цефтриаксон®	LG Chem	Корея	2001	04/2005
Мерцефекс®	Merck	Пакистан	RS.386.91	04/2003
Новоцеф®	Eczacibasi	Турция	206326	06/2004
Офрамекс®	Ranbaxy	Индия	9050237	12/2003
Титан®	Macter	Пакистан	2C10	06/2004
Тпнакцох®	Mustafa Nevzat	Грузия	1L28C	11/2003
Триаксон®	Hanmi	Корея	различные партии	12/2004
Трицеф®	Ali Gohar	Пакистан	A001	03/2004
Триджец®	Landson	Индонезия	TK05E01	01/2005
Триксон®	LBS Labs	Малайзия	134036	03/2005
Уноцеф®	Duopharma	Малайзия	KMN21007	07/2003
Вентраксин®	Venture	Пакистан	M1522	03/2005
Цефтрокс®	Zafa Pharma	Пакистан	110	08/2005

ное значение), среднее значение массы содержимого флакона, содержание бактериальных эндотоксинов, стерильность раствора.

**Цвет порошка.** Оценка цвета субстанции проводилась визуально в соответствии со стандартами, описанными в «Книге цветов Мансела» («Munsell Book of Color», 1996) [18].

**Прозрачность раствора.** Для приготовления раствора 5,9–6,1 г порошка растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм), в результате чего получался 12% водный раствор. Прозрачность оценивалась визуально по нерастворенному остатку, а также турбидиметриче-

ским методом с помощью турбидиметра Nash 2100N. Раствор, мутность которого равна 3,0 *формазиновым единицам мутности* (FTU), считался прозрачным. Также проводилось измерение прозрачности разведенного в 10 раз исходного раствора (1,2% водный раствор).

**Цветность раствора.** Для определения цветности использовался 12% водный раствор. Измерение проводили двумя методами. Первый метод: тестируемый раствор (5 мл) просматривался в горизонтально расположенной бесцветной пробирке (внутренний диаметр – 14 мм) на белом фоне в проходящем дневном свете и сравнивался со шкалой

цветности ЕФ [17]. Второй метод: результаты оценивались по той же шкале с помощью колориметра LICO 200.

**рН раствора.** Значение рН раствора определялось потенциометрическим методом (Metrohm рН-meter 713) в соответствии с требованиями ЕФ [17].

**Оптическое вращение.** Для приготовления раствора 0,48–0,52 г порошка (точная навеска) растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм). Оптическое вращение раствора определяли на поляриметре (Polarimeter 341, Perkin Elmer) при температуре 20° С и длине волны 589 нм в соответствии с общей методикой, описанной в ЕФ и АФ [15–17].

**Поглощение (абсорбция) видимого света.** Для приготовления раствора 5,9–6,1 г порошка (точная навеска) растворяли в 50 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм). Поглощение (абсорбцию) света с длиной волн 420 и 500 нм измеряли с помощью спектрофотометра (Lambda 20, Perkin Elmer). Величину абсорбции вычисляли по следующей формуле:

$$A_{1\text{ см}}^{1\%} = \frac{A \times 50}{E \times (100 - W - L)}, \text{ где}$$

(для сухого, не содержащего растворитель вещества)

$A$  – измеренная величина абсорбции;  $E$  – масса образца в граммах;  $W$  – содержание воды;  $L$  – содержание растворителя.

**Содержание цефтриаксона и родственных соединений (ВЭЖХ, система 1).** Содержание продуктов разрушения цефтриаксона определялось с помощью *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ). От 110 до 130 мг тестируемой субстанции растворяли в 100 мл подвижной фазы, и далее образцы вводили в количестве 5 мкл, а элюаты контролировали спектрофотометрически при длине волны 254 нм.

Для тестирования использовалась аналитическая колонка ВЭЖХ LiChrosper 100 RP-18e 250×4,0 мм, 5 мкм с картриджем LiChroCART (Merck). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила (500 мл), воды (440 мл), фосфатного буфера (рН 7,0; 55 мл), цитратного буфера (рН 5,0; 5 мл), тетрагептиламмония бромида (2,0 г) и тетрадециламмония бромида (2,0 г). Подвижные фазы подвергались дегазации, фильтрации и нагнетались со скоростью 1,5 мл/мин.

Раствор для тестирования пригодности системы готовили путем растворения Ro 16-0171 (3 мг), Ro 11-8390 (3 мг), Ro 16-4578 (6 мг), Ro 13-5268 (3 мг)

и Ro 15-2254 (6 мг) в подвижной фазе (200 мл). Затем 4,0 мл полученного раствора и навеску Роцефина® (120 мг) растворяли в подвижной фазе до получения 100 мл. Также готовили эталонный раствор, который содержал Роцефин® (110–130 мг, навеска с точностью до 0,1 мг), разведенный в подвижной фазе до 100 мл. Проверку пригодности системы проводили ежедневно. Результаты тестов считались неприемлемыми, если разрешение пиков Роцефина® и Ro 15-2254 в растворе для тестирования пригодности системы было менее 4,0, а разрешение пиков Ro 11-8390 и Ro 16-4578 – менее 1,0. Также не учитывались результаты тестов, если относительное стандартное отклонение для данных из шести повторных вводов эталонного раствора превышало 1%.

Каждый анализ проводился дважды, и вычисленные средние значения сопоставлялись с требованиями спецификации. Результаты учитывались только в том случае, если различие между двумя значениями составляло не более 1%.

**Неизвестные примеси (ВЭЖХ, система 2).** Наличие примесей неизвестного происхождения определялось методом ВЭЖХ. От 38 до 44 мг тестируемой субстанции растворяли в 10 мл подвижной фазы. Далее вводились образцы объемом 5 мкл, а элюаты контролировались спектрофотометрически при длине волны 254 нм.

Для тестирования использовалась аналитическая колонка ВЭЖХ LiChrosper 100 RP-18e 250×4,0 мм, 5 мкм с картриджем LiChroCART (Merck). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила (630 мл), воды (240 мл), фосфатного буфера (рН 7,0; 27,5 мл), цитратного буфера (рН 5,0; 2,5 мл), тетрагептиламмония бромида (2,0 г) и тетрадециламмония бромида (2,0 г). Подвижные фазы подвергались дегазации, фильтрации и нагнетались со скоростью 1,2 мл/мин.

**Наличие остатков растворителя.** Для количественного определения остатков растворителя проводился анализ равновесного пара (парофазный анализ) методом *газовой хроматографии* (ГХ). Субстанции для тестирования готовились следующим образом: 100 мг вещества помещалось в специальный флакон вместимостью 20,0 мл, в который добавляли 1,0 г безводного карбоната калия и 1,0 мл внутреннего стандарта. Флакон закрывали мембраной, активно встряхивали в течение 15 мин и далее приводили в равновесное состояние в устройстве для отбора и ввода проб паровой фазы (Hewlett-Packard HP 7647). Внутренний стандарт состоял из триэтиламина (5 мкг/мл), этанола (20 мкг/мл), изопропанола (20 мкг/мл), ацетона (200 мкг/мл) и метилхлорида (5 мкг/мл).

ГХ проводили на системе Hewlett-Packard 6890, оборудованной *пламенно-ионизационным детектором* (ПИД). Образцы (1 мл) вводили в кварцевую капиллярную колонку (длина – 60 м; внутренний диаметр – 0,32 мм), содержащую полиэтиленгликоль. Скорость потока гелия составляла 1,0 мл/мин, температура в печи – 90° С, температура петли – 140° С, температура ПИД – 260° С.

**Наличие видимых частиц и микрочастиц.** Определение содержания в препаратах посторонних частиц проводили в условиях, которые снижали до минимума их попадание в образец (шкаф с ламинарным потоком воздуха, модель BSB 6 A Skan). Для приготовления раствора 24 г субстанции (точная навеска) растворяли в 200 мл воды с помощью распылителя Filterjet (размер пор – 0,8 мкм) и встряхивали в течение 30 мин. Раствор просматривался на наличие видимых частиц с помощью ампульного тестового устройства с поляризационным светофильтром при 2-кратном увеличении (Optima) в темном поле. Пробы объемом 15–20 мл, взятые из этого раствора, фильтровали (мембранный фильтр Millipore диаметром 25 мм, размер пор – 0,8 мкм, скорость потока – 30 мл/мин), после чего фильтр промывали (распылитель 40 мл Filterjet) и просматривали его под микроскопом при 40-кратном увеличении. Полученные результаты относили в зависимости от размера частиц в одну из двух категорий: 25–100 мкм и >100 мкм. Каждый результат представлял собой среднее значение по данным анализа 10 флаконов.

**Содержание воды.** От 180 до 250 г субстанции растворяли в специальном растворителе «Hyd-ganal» (Riedel de Haen) и титровали по реактиву «Composite 5» (Riedel de Haen) по методу Карла Фишера. Каждый образец титровался дважды.

**Содержание тяжелых металлов.** Содержание тяжелых металлов определяли методом рентгеновской флюоресцентной спектроскопии в соответствии со стандартными операционными процедурами компании Roche – 0600 SQVU.001 – XRF [19] и 0600 SQVU.002 – XRF [20].

**Масса сухого вещества.** Точную навеску (1,0 г) тестируемой субстанции высушивали в печи (100–105° С) в течение 3 ч, взвешивали и вычисляли разницу в массе. Результат представляли в виде среднего значения по данным анализа 20 флаконов.

**Стерильность раствора.** Для определения стерильности раствора использовалась система мембранной фильтрации Steritest® (Millipore). Образец (10 г тестируемой субстанции) растворяли в стерильной воде, после чего раствор фильтровали через мембранные фильтры в соответствии с рекомендациями производителя. После фильтрации

мембранные фильтры инкубировали в течение 30 мин в стерильной воде, содержащей бета-лактамазу, выделенную из *Bacillus cereus* 569/H9 (Genzyme Diagnostics, Кент, Великобритания). Далее фильтры инкубировали в питательном бульоне в течение 14 дней, после чего визуально оценивали наличие роста бактерий. Для каждой субстанции тестировали 40 флаконов.

**Содержание бактериальных эндотоксинов.** Наличие бактериальных эндотоксинов определяли кинетическим методом с использованием хромогенного субстрата, рекомендованным Управлением США по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами (FDA) [21]. Для проведения анализа 0,5 г цефтриаксона растворяли в 5,0 мл апиригенной воды, после чего готовили разведения раствора 1:10 и 1:200. Положительный контроль представлял собой второй образец раствора цефтриаксона, к которому добавляли рекомендованный АФ стандартный эндотоксин ЕС6 в конечной концентрации 0,5 ЭЕ/мл. Максимально допустимым содержанием эндотоксина считали 0,1 ЭЕ/мг (т. е. 100 эндотоксических единиц на флакон, который содержит 1 г субстанции). Для каждой субстанции тестировали 3 флакона.

## Результаты исследования

**Физические характеристики.** Все 34 генерических препарата цефтриаксона имели приемлемые значения таких показателей, как рН, оптическое вращение и поглощение света с длиной волны 500 нм (табл. 2). Шесть генериков – Цефтриаксон® (Antibiotice SA), Цефтриаксона натрий® (EMS), Цефтриаксона натрий® (Europharma), Цефтриаксон (Karnataka India), Офрамек® и Трицеф® – не соответствовали стандарту компании Roche по такому показателю, как поглощение света с длиной волны 420 нм. Прозрачность 12% водного раствора не соответствовала фармацевтическому стандарту компании Roche у 30 генерических препаратов (см. табл. 2).

**Содержание цефтриаксона.** В трех генерических препаратах: Цефтриаксона натрий® (EMS), Цефтриаксон® (Karnataka India) и Трицеф® – содержание цефтриаксона относительно стандарта оказалось ниже минимального предела (97%), установленного ЕФ. В двух других генериках: Цефтриаксона натрий® (Europharma) и Элпицеф® – содержание цефтриаксона оказалось равным 97,0% (табл. 3). Более того, Цефтриаксон® (Antibiotice SA) и Трицеф® не соответствовали Европейскому стандарту по такому показателю, как равномерность содержания вещества в разных флаконах. Четырнадцать генерических препаратов не соответст-

Таблица 2. Физические характеристики протестированных препаратов

Препарат	Прозрачность 12% водного раствора <sup>1</sup>	pH <sup>2</sup>	Оптическое вращение <sup>3</sup>	Поглощение света с длиной волны 420 нм <sup>4</sup>	Поглощение света с длиной волны 500 нм <sup>5</sup>
Роцефин®	0,7	6,9	-165	0,020	0,005
Аксон®	<b>5,1</b>	6,7	-163	0,023	0,003
Бродцеф®	<b>7,4</b>	6,2	-161	0,039	0,005
Цефаксона®	2,9	6,7	-163	0,021	0,002
Цефаксон®	<b>12,0</b>	6,3	-162	0,024	0,003
Цефаксон®	<b>6,8</b>	6,4	-161	0,026	0,003
Цефтрекс®	<b>13,8</b>	6,7	-164	0,030	0,004
Цефтриаксон®	<b>25,2</b>	6,4	-162	<b>0,057</b>	0,026
Цефтриаксона GI®	<b>6,8</b>	6,5	-163	0,027	0,004
Цефтриаксона GI®	1,8	6,8	-162	0,022	0,002
Цефтриаксона натрий®	<b>17,9</b>	6,8	-162	<b>0,056</b>	0,008
Цефтриаксона натрий®	<b>4,6</b>	6,7	-160	<b>0,057</b>	0,006
Цефтриаксон Цеф 3®	<b>7,0</b>	6,6	-162	0,032	0,004
Цефтриаксон®	2,9	6,9	-162	0,021	0,003
Цефтриаксон®	<b>27,3</b>	6,7	-163	0,030	0,006
Цефтриаксон®	<b>6,2</b>	6,7	-163	0,031	0,004
Цефтриаксон®	<b>28,2</b>	6,5	-161	<b>0,047</b>	0,007
Цериксон®	<b>12,5</b>	6,7	-162	0,029	0,006
Десфин®	<b>4,8</b>	6,6	-164	0,034	0,004
Элпицеф®	<b>6,9</b>	6,8	-160	0,034	0,006
Кептрикс®	<b>7,8</b>	6,7	-163	0,033	0,005
KGE Цефтриаксон®	<b>11,9</b>	6,8	-164	0,036	0,006
LGR Цефтриаксон®	<b>9,7</b>	6,5	-162	0,030	0,005
Мерцефекс®	<b>7,3</b>	6,5	-160	0,039	0,007
Новоцеф®	<b>4,6</b>	6,5	-164	0,023	0,003
Офрамекс®	<b>45,3</b>	6,3	-161	<b>0,062</b>	0,013
Титан®	<b>9,7</b>	6,8	-163	0,031	0,008
Тпнакцох®	<b>4,7</b>	6,6	-163	0,036	0,003
Триаксон®	<b>11,6</b>	6,6	-164	0,036	0,007
Трицеф®	2,1	6,4	-159	<b>0,058</b>	0,006
Триджец®	<b>3,6</b>	6,8	-162	0,022	0,003
Триксон®	<b>10,0</b>	6,7	-163	0,025	0,004
Уноцеф®	<b>5,0</b>	6,7	-162	0,038	0,004
Вентраксин®	<b>7,1</b>	6,3	-161	0,036	0,003
Цефтрокс®	<b>6,0</b>	6,7	-163	0,023	0,003

**Примечание.** Требования: <sup>1</sup> ≤3,0 FTU (АФ); <sup>2</sup> 6,0–8,0 (ЕФ, АФ); <sup>3</sup> от -155° до -170° (ЕФ); <sup>4</sup> ≤0,040 – стандарт компании Roche; <sup>5</sup> ≤0,015 – стандарт компании Roche.

Здесь и в табл. 3–6: значения, выделенные жирным шрифтом, превышают установленные пределы.

вовали стандарту компании Roche по среднему значению массы сухого вещества; при этом у 7 генериков не соответствовали стандарту диапазон или среднее значение массы содержимого флакона (см. табл. 3).

**Чистота препарата.** Кроме содержания активного вещества, одним из наиболее важных показателей, характеризующих качество лекарственного препарата, является также его чистота. В 5 генерических препаратах: Цефтриаксона натрий®

(EMS), Цефтриаксона натрий® (Europharma), Цефтриаксон® (Karnataka India), Мерцефекс® и Трицеф® – суммарное содержание всех выявленных побочных продуктов превышало 1,0% (табл. 4). Содержание «неизвестных» примесей было наибольшим в таких препаратах, как Бродцеф® и Трицеф®. Самым низким содержанием побочных продуктов характеризовался Роцефин®.

У 4 генериков: Бродцеф®, Цефаксон®, Цефтриаксон® (Karnataka India) и Офрамекс® – содержа-

Таблица 3. Содержание цефтриаксона в генерических препаратах

Препарат	Содержание цефтриаксона в образце, % <sup>1</sup>	Диапазон значений массы содержимого флакона, мг/г <sup>2</sup>	Среднее значение массы содержимого флакона (СО %), мг/г <sup>3</sup>	Среднее значение массы сухого вещества, мг/г <sup>4</sup>	Равномерность содержания вещества в разных флаконах, С/Нс <sup>5</sup>
Роцефин®	100,1	1138–1238	1229 (0,7%)	1116	С
Аксон®	99,2	1169–1244	1225 (1,3%)	1106	С
Броадцеф®	98,5	1112–1219	<b>1154</b> (2,1%)	<b>1034</b>	С
Цефаксона®	99,0	1112–1217	1171 (2,5%)	<b>1075</b>	С
Цефаксон®	98,9	1163–1218	1190 (1,2%)	<b>1063</b>	С
Цефаксон®	99,6	1157–1207	1180 (1,1%)	<b>1075</b>	С
Цефтрекс®	99,3	1122–1149	<b>1135</b> (0,8%)	<b>1035</b>	С
Цефтриаксон®	99,9	1109–1424	1201 ( <b>8,5%</b> )	1092	Нс
Цефтриаксона GI®	98,8	1145–1234	1186 (1,9%)	1071	С
Цефтриаксона GI®	98,9	1298–1345	<b>1327</b> (1,0%)	<b>1213</b>	С
Цефтриаксона натрий®	<b>96,9</b>	1150–1244	1199 (2,1%)	1081	С
Цефтриаксона натрий®	97,0	1153–1293	1200 (3,1%)	1085	С
Цефтриаксон Цеф 3®	98,0	1192–1263	1231 (1,5%)	1120	С
Цефтриаксон®	99,1	<b>1023–1310</b>	1205 (5,1%)	1093	С
Цефтриаксон®	99,2	1162–1219	1193 (1,5%)	1094	С
Цефтриаксон®	98,8	1208–1304	1226 (2,4%)	1124	С
Цефтриаксон®	<b>96,9</b>	1122–1332	1193 (4,1%)	<b>1072</b>	С
Цериксон®	98,6	1207–1269	1236 (1,3%)	1129	С
Десфин®	98,8	1155–1233	1185 (1,7%)	1087	С
Элпицеф®	97,0	1193–1288	1251 (2,2%)	1140	С
Кептрикс®	98,8	1123–1178	<b>1151</b> (1,2%)	<b>1055</b>	С
KGE Цефтриаксон®	99,3	1164–1240	1199 (1,7%)	1082	С
LGP Цефтриаксон®	98,5	1160–1203	1181 (0,9%)	<b>1067</b>	С
Мерцефекс®	97,1	1226–1359	1284 (1,8%)	1161	С
Новоцеф®	98,9	1255–1296	1277 (0,9%)	1159	С
Офрамекс®	98,0	1092–1297	1184 (3,1%)	<b>1062</b>	С
Титан®	99,5	1242–1295	1264 (1,0%)	1156	С
Тпнаксох®	98,9	1180–1257	1224 (1,7%)	1121	С
Триаксон®	100,0	1153–1225	1180 (1,7%)	<b>1068</b>	С
Трицеф®	<b>96,4</b>	<b>836–1342</b>	<b>1126</b> (14,4%)	<b>1014</b>	Нс
Триджец®	98,6	1173–1278	1219 (2,2%)	1106	С
Триксон®	98,9	1199–1269	1227 (1,5%)	1114	С
Уноцеф®	98,8	1134–1391	1306 (3,9%)	1176	С
Вентраксин®	99,0	1120–1191	<b>1145</b> (1,3%)	<b>1044</b>	С
Цефтрокс®	99,3	1115–1265	1184 (4,0%)	1080	С

**Примечание.** Требования спецификации: <sup>1</sup> 97,0–102,0% (ЕФ); <sup>2</sup> 1054–1453 мг кислоты цефтриаксона (стандарт компании Roche); <sup>3</sup> 1171–1321 мг, стандартное отклонение ≤8% (стандарт компании Roche); <sup>4</sup> 1077–1191 мг натриевой соли цефтриаксона (стандарт компании Roche); <sup>5</sup> С – соответствует требованиям ЕФ, Нс – не соответствует требованиям ЕФ.

ние воды превышало 10% (стандарт ЕФ). При этом допустимые пределы содержания остатков растворителей – ацетона (≤0,2%) и триэтиламина (≤200 ppm) превышены не были. Наиболее высоким содержанием ацетона (0,08%) характеризовался Цериксон®, а триэтиламина (58 ppm) – LGP Цефтриаксон® (табл. 5).

**Стерильность раствора и содержание бактериальных эндотоксинов.** Четыре генерических

препарата: Броадцеф®, Офрамекс®, Трицеф® и Цефтрокс® – не были стерильными (табл. 6). Для Цефтриаксона® (GNR) и Цефтриаксона® (Irex) тестирование на стерильность не проводилось. Стандарты содержания бактериальных эндотоксинов не были превышены ни в одном случае. Наиболее высоким содержанием эндотоксинов характеризовались такие генерики, как Цериксон® и Вентраксин® (см. табл. 6).

Таблица 4. Содержание продуктов разрушения цефтриаксона и его предшественников

Препарат	Родственные соединения, % (ВЭЖХ, система 1)						ВЭЖХ (система 2) <sup>8</sup>	
	Ro 16-0171 <sup>1</sup>	Ro 11-8390 <sup>2</sup>	Ro 16-4578 <sup>3</sup>	Ro 13-5268 <sup>4</sup>	Ro 15-2254 <sup>5</sup>	неизвестные примеси <sup>6</sup>	общее содержание <sup>7</sup>	примеси, %
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Роцефин®	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	<0,05	<0,055	0,43
Аксон®	НО <0,05	<b>0,23</b>	НО <0,05	0,11	НО <0,05	0,17	0,52	0,59
Броадцеф®	НО <0,05	<b>0,44</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	0,22	0,68	0,71
Цефаксона®	НО <0,05	<b>0,26</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,31	0,50
Цефаксон®	НО <0,05	<b>0,46</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,12	0,58	0,81
Цефаксон®	НО <0,05	<b>0,30</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,08	0,37	0,59
Цефтрекс®	НО <0,05	<b>0,33</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,39	0,64
Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,31</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,06	0,36	0,54
Цефтриаксона GI®	НО <0,05	<b>0,42</b>	НО <0,05	0,06	НО <0,05	0,08	0,56	0,97
Цефтриаксона GI®	НО <0,05	<b>0,31</b>	НО <0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,39	0,58
Цефтриаксона натрий®	НО <0,05	<b>0,64</b>	НО <0,05	0,14	НО <0,05	0,14	0,93	<b>1,24</b>
Цефтриаксона натрий®	НО <0,05	<b>0,60</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	0,14	0,76	<b>1,23</b>
Цефтриаксон Цеф 3®	НО <0,05	<b>0,62</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,07	0,69	0,82
Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,46</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,51	0,68
Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,26</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,31	0,50
Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,27</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,34	0,40
Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,66</b>	НО <0,05	0,09	НО <0,05	0,13	0,88	<b>1,16</b>
Цериксон®	НО <0,05	<b>0,31</b>	НО <0,05	<0,05	<0,05	<0,05	0,37	0,44
Десфин®	НО <0,05	<b>0,29</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,35	0,46
Элпицеф®	НО <0,05	<b>0,67</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	0,09	0,77	0,85
Кептрикс®	НО <0,05	<b>0,35</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,40	0,49
KGE Цефтриаксон®	0,00	<b>0,27</b>	0,00	0,01	0,00	0,04	0,33	0,50
LGR Цефтриаксон®	НО <0,05	<b>0,22</b>	<0,05	<0,05	НО <0,05	0,07	0,34	0,54
Мерцефекс®	<0,05	<b>0,79</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,13	0,94	<b>1,11</b>
Новоцеф®	НО <0,05	<b>0,35</b>	НО <0,05	0,20	<0,05	0,08	0,66	0,98
Офрамекс®	НО <0,05	<b>0,56</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,17	0,73	0,80
Титан®	НО <0,05	<b>0,18</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,04	0,22	0,40
Тпнакцох®	НО <0,05	<b>0,27</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	0,05	0,34	0,39
Триаксон®	<0,05	<b>0,40</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,46	0,66
Трицеф®	НО <0,05	<b>0,94</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	0,20	1,18	<b>1,26</b>
Триджец®	НО <0,05	<b>0,51</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,57	0,69

Окончание табл. 4 на с.268.



Окончание табл. 4

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Триксон®	НО <0,05	НО <0,05	<b>0,41</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,10	0,51	0,86
Уноцеф®	НО <0,05	НО <0,05	<b>0,51</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,06	0,57	0,58
Вентраксин®	<0,05	<0,05	<b>0,42</b>	НО <0,05	НО <0,05	НО <0,05	0,14	0,58	0,64
Цефтрокс®	НО <0,05	НО <0,05	<b>0,29</b>	НО <0,05	<0,05	НО <0,05	<0,05	0,32	0,39

**Примечание.** Требования спецификации:

- 1 ≤ 0,20% (ЕФ, стандарт Roche). 2-амино-N-[(5aR,6R)-1,3,6,7-тетрагидро-1,7-диоксо-4Н,5aН-ацето[2,1-b]фуоро[3,4-d][1,3]тиазин-6-ил-4-тиазолириувамид-(Z)-О-метилоксим; ≤ 0,20% (ЕФ, стандарт Roche). Тетрагидро-2-метил-3-тиоксо-ас-триазин-5,6-он. (Тиотриазин);
- 2 ≤ 0,20% (ЕФ, стандарт Roche). S-(2-Бензотиазолил)2-амино-4-тиазол-глиоксилат-(Z)-О-метилоксим (МАЕМ);
- 3 ≤ 0,20% (ЕФ, стандарт Roche). (7R)-7-Амино-3-[(1,2,5,6-Тетрагидро-2-метил-5,6-диоксо-ас-триазин-3-ил)тио]метил-3-цефем-4-карбоксиловая кислота (АСТ);
- 4 ≤ 0,20% (ЕФ, стандарт Roche). Динатриевая соль [(E)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(метоксимино)ацетамидо]-3-[[2,5-дигидро-6-гидрокси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабипикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоксиловой кислоты (Е-изомер);
- 5 ≤ 0,50% (ЕФ, стандарт Roche). Динатриевая соль [(E)-2-(2-Амино-4-тиазолил)-2-(метоксимино)ацетамидо]-3-[[2,5-дигидро-6-гидрокси-2-метил-5-оксо-ас-триазин-3-ил)тио]метил]-8-оксо-5-тиа-1-азабипикло[4,2,0]окт-2-ен-2-карбоксиловой кислоты (Е-изомер);
- 6 ≤ 0,50% для каждой примеси и общее количество не более 1,00% (ЕФ, стандарт Roche);
- 7 ≤ 1,50% (общее содержание примесей равно сумме концентраций примесей, указанных в 5 предыдущих столбцах, которые определялись с помощью ВЭЖХ системы 1);
- 8 ≤ 0,50% для каждой примеси и общее количество не более 1,0% (ЕФ, стандарт Roche) (содержание неизвестных примесей определялось с помощью ВЭЖХ системы 2).

НО – не определяется.

**Наличие посторонних частиц.** В этом исследовании с помощью двух методов выявляли содержание в препаратах частиц различного размера. Путем визуальной оценки наличия частиц или волокон было установлено, что 8 генерических препаратов: Броадцеф®, Цефтриаксона GI® (Precimex), Цефтриаксона натрий® (Eugorpha), Мерцефекс®, Титан®, Трицеф®, Вентраксин® и Цефтрокс® – содержат посторонние частицы (см. табл. 6). При микроскопии в темном поле было выявлено, что наиболее низкое содержание микрочастиц и видимых частиц характерно для Роцефина® и Цефтриаксона® (Irex), в то время как в большинстве других препаратов содержание частиц превышает таковое в Роцефине® и Цефтриаксоне® (Irex) на один или даже два порядка.

### Обсуждение результатов исследования

Результаты этого исследования показали существенную разницу в показателях фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона при сравнении их с Роцефином®, являющимся стандартным препаратом. Все 34 протестированных генерических препарата цефтриаксона не соответствовали требованиям спецификации для Роцефина®, предъявляемым компанией Roche. В 18 случаях были нарушены стандарты качества, установленные ЕФ и АФ, и в 100 случаях – фармацевтические стандарты компании Roche для Роцефина® (табл. 7). У одного генерического препарата цефтриаксона были выявлены отклонения в 10 показателях. Наиболее частыми нарушениями, обнаруженными при тестировании генериков цефтриаксона, были нарушение прозрачности раствора и наличие примеси тиотриазина (Ro 11-8390), представляющего собой продукт разрушения цефтриаксона. Показано, что внешний вид лекарственного препарата, хотя и не является критическим показателем, однако может свидетельствовать о его разложении и таким образом является индикатором фармацевтического качества [22]. В отличие от всех других генерических препаратов цефтриаксона содержание тиотриазина в Роцефине® было <0,05%, т.е. ниже порога чувствительности метода.

Серьезной проблемой является микробная контаминация препаратов, вводимых внутривенно или внутримышечно, которая может привести к развитию септицемии и летальному исходу. Роцефин® и другие генерические препараты, содержащие цефтриаксон натрий, должны производиться в асептических условиях и расфасовываться с соблюдением требований стерильности. Однако результаты этого исследования показывают, что у 4 из протестиро-

Таблица 5. Содержание воды, остатков растворителя и тяжелых металлов

Препарат	Содержание воды, % <sup>1</sup>	Содержание ацетона, % <sup>2</sup>	Содержание триэтиламина, ppm <sup>3</sup>	Содержание тяжелых металлов, ppm <sup>4</sup>
Роцефин®	9,1	0,03	<50	<20
Аксон®	9,7	0,03	<50	<20
Бродцеф®	<b>10,4</b>	0,02	<50	<20
Цефаксона®	8,2	0,02	<50	<20
Цефаксон®	<b>10,7</b>	0,02	<50	<20
Цефаксон®	8,9	<0,01	<50	<20
Цефтрекс®	8,9	0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	9,1	<0,01	<50	<20
Цефтриаксона GI®	9,7	0,04	<50	<20
Цефтриаксона GI®	8,6	0,01	<50	<20
Цефтриаксона натрий®	9,8	0,01	<50	<20
Цефтриаксона натрий®	9,6	0,01	<50	<20
Цефтриаксон Цеф 3®	9,0	<0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	9,3	<0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	8,2	0,01	<50	<20
Цефтриаксон®	8,3	0,02	<50	<20
Цефтриаксон®	<b>10,1</b>	0,02	<50	<20
Цериксон®	8,6	0,08	<50	<20
Десфин®	8,3	0,01	<50	<20
Эллицеф®	8,9	0,01	<50	<20
Кептрикс®	8,4	0,02	<50	<20
KGE Цефтриаксон®	9,7	0,02	<50	<20
LGP Цефтриаксон®	9,7	0,01	58	<20
Мерцефекс®	9,6	0,04	<50	<20
Новоцеф®	9,2	0,06	<50	<20
Офрамекс®	<b>10,3</b>	0,02	<50	<20
Титан®	8,6	0,03	<50	<20
Тпнакцох®	8,4	<0,01	<50	<20
Триаксон®	9,4	0,01	<50	<20
Трицеф®	10,0	0,02	<50	<20
Триджец®	9,3	<0,01	<50	<20
Триксон®	9,2	0,02	<50	<20
Уноцеф®	10,0	0,01	<50	<20
Вентраксин®	8,8	0,01	<50	<20
Цефтрокс®	8,8	0,02	<50	<20

**Примечание.** Требования спецификации: <sup>1</sup> от 8,0 до 10,0% (ЕФ, АФ); <sup>2</sup> ≤0,20% (стандарт компании Roche); <sup>3</sup> ≤200 ppm (стандарт компании Roche); <sup>4</sup> ≤20 ppm (стандарт компании Roche).

ванных генериков: Бродцеф®, Офрамекс®, Трицеф®, Цефтрокс® стерильность была нарушена.

Более половины протестированных генерических препаратов (18/34) выходили за установленные пределы по одному или нескольким параметрам, характеризующим содержание цефтриаксона, которые указаны в табл. 3. У всех генериков, за исключением Титана®, содержание активного вещества в образце было ниже, чем у Роцефина®. Несмотря на то, что различия этого показателя меж-

ду генериками составляли менее 5%, однако, учитывая высокую степень связывания цефтриаксона с белками плазмы, это может иметь значение с точки зрения клинической эффективности при назначении этого антибиотика 1 раз в сутки, когда решающую роль играет фармакодинамическое соотношение между минимальным уровнем препарата в крови и концентрацией препарата, при которой подавляется рост и размножение бактерий (МПК).

Таблица 6. Стерильность препаратов, содержание бактериальных эндотоксинов и наличие посторонних частиц

Препарат	Стерильность препарата (С/Нс) <sup>1</sup>	Содержание эндотоксинов (ЭЕ/флакон) <sup>2</sup>	Наличие видимых частиц (О/П) <sup>3</sup>	Содержание частиц размером ≥10,0 мкм <sup>4</sup>	Содержание частиц размером ≥25,0 мкм <sup>5</sup>
Роцефин®	С	<10	О	37	<1
Аксон®	С	15	О	87	1
Броадцеф®	Нс	<10	П	1249	55
Цефаксона®	С	<10	О	65	
Цефаксон®	С	<10	О	75	2
Цефаксон®	С	<10	О	82	8
Цефтрекс®	С	<10	О	73	7
Цефтриаксон®	С	<10	О	349	2
Цефтриаксона GI®	С	11	О	311	2
Цефтриаксона GI®	С	<10	П	674	44
Цефтриаксона натрий®	С	<10	О	139	2
Цефтриаксона натрий®	С	<10	П	522	7
Цефтриаксон Цеф 3®	С	<10	О	143	1
Цефтриаксон®	С	<10	О	229	6
Цефтриаксон®	Нт	Нт	О	426	12
Цефтриаксон®	Нт	Нт	О	47	0
Цефтриаксон®	С	<10	О	1042	13
Цериксон®	С	42	О	105	2
Десфин®	С	<10	О	143	6
Элшицеф®	С	<10	О	66	3
Кептрикс®	С	<10	О	147	1
КGE Цефтриаксон®	С	<10	О	278	7
LGP Цефтриаксон®	С	<10	О	245	3
Мерцефекс®	С	<10	П	631	13
Новоцеф®	С	<10	О	72	1
Офрамакс®	Нс	<10	О	325	2
Титан®	С	<10	П	844	42
Тпнакцох®	С	<12	О	81	8
Триаксон®	С	<10	О	174	1
Трицеф®	Нс	<10	П	1921	37
Триджец®	С	<10	О	208	3
Триксон®	С	<10	О	1133	16
Уноцеф®	С	<10	О	96	5
Вентраксин®	С	21	П	459	7
Цефтрокс®	Нс	<10	П	438	27

**Примечание.** Требования спецификации: <sup>1</sup> Соответствует (С) / Не соответствует (Нс) стандартам (ЕФ, АФ);

<sup>2</sup> <0,1 ЭЕ/мл (т.е. 100 ЭЕ/флакон); <sup>3</sup> О – практически отсутствуют, П – присутствуют;

<sup>4</sup> ≤6000 частиц/флакон (АФ); <sup>5</sup> ≤600 частиц/флакон (АФ); Нт – не тестировались.

Более высокое фармацевтическое качество Роцефина® отчетливо продемонстрировали результаты тестов на наличие посторонних частиц. Роцефин® характеризовался наименьшим количеством как видимых частиц (волокон), так и микрочастиц. В 18 (52,9%) из 34 генерических препаратов содержание посторонних частиц превышало таковое в Роцефине® в 5 раз, а в 11 (32,31%) из 34 генериков – более чем в 10 раз.

Так как клинические данные, касающиеся цефтриаксона натрия, получены при использовании Роцефина®, то все другие генерические препараты цефтриаксона должны соответствовать по качеству оригинальному препарату. Результаты этого исследования показывают, что ни один из протестированных генериков цефтриаксона не был эквивалентен Роцефину® по фармацевтическим характеристикам. У всех генерических препаратов были нару-

Таблица 7. Распределение генерических препаратов цефтриаксона по фармацевтическому качеству

Препарат	Компания-производитель	Страна-производитель	Нарушения стандартов ЕФ/АФ	Нарушения стандартов Roche	Общее количество нарушений
Трицеф®	Ali Gohar	Пакистан	В, Г, З, Л	Б, Д, Е, Ж, И, М	10
Броадцеф®	Sanjivani	Индия	К, Л	А, Е, Ж, И, М	7
Цефтриаксон®	Karnataka India	Филиппины	В, З, К	А, Б, Ж, И	7
Офрамекс®	Ranbaxy	Индия	К, Л	А, Б, Ж, И	6
Цефтриаксона натрий®	EMS	Бразилия	В, З	А, Б, И	5
Цефтриаксона натрий®	Europharma	Бразилия	З	А, Б, И, М	5
Вентраксин®	Venture	Пакистан		А, Е, Ж, И, М	5
Цефтриаксон®	Antibiotice SA	Румыния	Г	А, Б, Е, И	5
Цефаксон®	Lupin	Индия	К	А, Ж, И	4
Цефтрекс®	Biolabs	Малайзия		А, Е, Ж, И	4
Мерцефекс®	Merck	Пакистан	З	А, И, М	4
Цефтрокс®	Zafa Pharma	Пакистан	Л	А, И, М	4
Цефтриаксона GI®	Precimex	Мексика		Е, Ж, И, М	4
Кептрикс®	Biolab Thailand	Филиппины		А, Е, Ж, И	4
LGP Цефтриаксон®	LG Chem	Корея		А, Ж, И	3
Триаксон®	Hanmi	Корея		А, Ж, И	3
Цефтриаксона GI®	Labs Galen	Мексика		А, Ж, И	3
Цефаксон®	Bosch Pharma	Пакистан		А, Ж, И	3
Цефтриаксон®	GNR	Франция		А, И	2
Цефтриаксон	Irex	Франция		А, И	2
Тпнакцох®	Mustafa Nevzat	Грузия		А, И	2
Триджец®	Landson	Индонезия		А, И	2
Элпицеф®	Fahrenheit	Индонезия		А, И	2
Цефтриаксон®	Dankos	Индонезия		Д, И	2
КГЕ Цефтриаксон®	Kukje	Корея		А, И	2
Цериксон®	CKD	Корея		А, И	2
Аксон®	Samchundang	Корея		А, И	2
Уноцеф®	Duopharma	Малайзия		А, И	2
Триксон®	LBS Labs	Малайзия		А, И	2
Цефаксона®	Pisa	Мексика		Ж, И	2
Титан®	Macter	Пакистан		А, М	2
Цефтриаксон Цеф 3®	Dankos Indonesia	Филиппины		А, И	2
Новоцеф®	Eczacibasi	Турция		А, И	2
Десфин®	Deva	Турция		А, И	2
Роцефин®	Roche	Швейцария			0

**Примечание.** А – прозрачность раствора (см. табл. 2); Б – поглощение света с длиной волны 420 нм (см. табл. 2); В – содержание цефтриаксона в образце (см. табл. 3); Г – равномерность содержания вещества в разных флаконах (см. табл. 3); Д – диапазон значений массы содержимого флакона (см. табл. 3); Е – среднее значение массы содержимого флакона / стандартное отклонение (см. табл. 3); Ж – среднее значение массы сухого вещества (см. табл. 3); З – наличие примесей, определенных с помощью ВЭЖХ, системы 2 (см. табл. 4); И – содержание примесей: Ro 11-8390 (см. табл. 4); К – содержание воды (см. табл. 5); Л – стерильность препарата (см. табл. 6); М – наличие видимых частиц (см. табл. 6).

шены как минимум два требования спецификации для Роцефина®, при этом некоторые препараты оказались нестерильными или характеризовались высоким содержанием посторонних примесей.

Это исследование проведено при спонсорской поддержке компании F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Базель, Швейцария).

## Литература

1. Brogden R.N., Ward A. Ceftriaxone: a reappraisal of its antibacterial activity and pharmacokinetic properties, and an update on its therapeutic use with particular reference to once-daily administration. *Drugs* 1988; 35:604-5.
2. Stratton C.W., Anthony L.B., Johnston P.E. A review of ceftriaxone: a long acting cephalosporin. *Am J Med Sci* 1988; 296:221-2.
3. Barson W.J., Miller M.A., Brady M.T., Powell D.A. Prospective comparative trial of ceftriaxone versus conventional therapy of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4:362-8.
4. Lin T.-Y., Chrange D.F., Nelson J.D., McCracken G.H. Seven days of ceftriaxone therapy is as effective as ten days treatment for bacterial meningitis. *J Am Med Assoc* 1985; 253:3559-63.
5. Girgis N.I., Kilpatrick M.E., Farid Z., et al. Ceftriaxone versus chloramphenicol in treatment of enteric fever. *Drugs Under Exp Clin Res* 1990; 16:607-9.
6. Lasserre R., Sangalang R.P., Santiago P. Three-day treatment of typhoid fever with two different doses of ceftriaxone compared to 14-day therapy with chloramphenicol. *J Antimicrob Chemother* 1991; 28:765-72.
7. Woodfield J.C., Van Rij A.M., Pettigrew R.A., et al. A comparison of the efficacy of ceftriaxone and cefotaxime in abdominal surgery. *Am J Surg* 2003; 185(1):45-9.
8. Meredith P.A. Generic drugs: therapeutic equivalence. *Drug Safety* 1996; 15(4):233-42.
9. Shaw N.J., Lyall E.G.H. Hazards of Glass Ampoules. *Br Med J* 1985; 291:1390.
10. Cant A.J., Lenny W., Kirkham N. Plastic material from a syringe causing fatal bowel necrosis in a neonate. *Br J Med* 1988; 296:968-9.
11. Falchuk K.H., Peterson L., McNeil B.J. Microparticulate induced phlebitis. *N Engl J Med* 1985; 312:78-82.
12. Kirkpatrick C.J. Particulate matter in intravenous fluids. The importance for medicine. *Krankenhauspharmazie* 1988; 9:487-90.
13. Walpot H., Francke R.P., Burchard W.G., et al. Particulate contamination of intravenous solutions and drug additives during long-term intensive care. Part 1. Back scattering electron images under scanning electron microscope – SEM/EDX. *Anaesthetist* 1989; 38:544-8.
14. Kirkpatrick C.J. Aspects of the pathogenesis of multiple organ failure. *ECG Int* 1990; 2:177-82.
15. SOP (2002). Standard operating procedures 0600 SPQR.001 C AV Roche Pharmaceuticals. Rocephin Substance sterile. Ceftriaxone disodium salt sterile.
16. United States Pharmacopoeial Convention (USPC), (2002). United States Pharmacopoeia and the National formulary (USP25, NF20). Published by The Stationery Office.
17. European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM), (2003). European Pharmacopoeia 4th Edition ISBN 9287 145873. Published by The Stationery Office (2003).
18. Munsell Book of Color 1996. GretagMacbeth, 617 Little Britain Road, New Windsor, New York 12553-6148.
19. SOP 0600 SQVU.001-XRF «Use and reporting of the heavy metal test by X-ray fluorescence spectroscopy».
20. SOP 0600 SQVU.002-XRF «Basic methods for X-ray fluorescence spectroscopy».
21. Food and Drug Administration. 1987. Guideline on validation of the limulus amoebocyte lysate test as an end product endotoxin test for human and animal parenteral drugs, biological products and medical devices. Available from: [www.fda.gov/cder/guidance/index.htm](http://www.fda.gov/cder/guidance/index.htm)
22. Davidson A.G., McCallum A. A survey of the stability of omeprazole products from 13 countries. *Drug Develop Ind Pharm* 1996; 22:1173-85.