

УДК 616.2-002-085.33/16.02

Об адекватности замены генериками внутривенных форм оригинальных препаратов: нужны ли сравнительные исследования?

А.А. Никулин, Ю.П. Цюман, А.А. Мартинович, М.В. Эйдельштейн, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, Россия

Введение. В условиях драматического роста антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций карбапенемы в настоящее время играют ведущую роль в эмпирической антибактериальной терапии, особенно у пациентов в тяжелом состоянии. На отечественном фармацевтическом рынке карбапенемы представлены не только оригинальными препаратами, но и рядом генериков из Индии и др. стран.

Цель. Сравнение качества, по содержанию активного вещества и его стабильности, а также содержанию нерастворимых примесей, оригинального меропенема («Меронем», AstraZeneca UK Ltd.) и одного из представленных на отечественном рынке генерика («Меропенем Спенсер», Cooper Pharma Ltd.).

Материалы и методы. В исследование были включены 30 образцов препарата Меронем (по 10 флаконов 3 различных серий) и 20 образцов препарата Меропенем Спенсер (одной серии). Стабильность меропенема после разведения содержимого флаконов оценивали после 12 и 24 часов хранения при комнатной температуре в защищённом от света месте. Для определения концентрации и стабильности активного вещества, а также для качественного и количественного анализа водорастворимых примесей использован метод обращеннофазовой ВЭЖХ. Анализ нерастворимых примесей проводился методом ультрафильтрации растворенного содержимо-

го флаконов через аналитические мембранные фильтры MF-Millipore, 0,45 мкм / 13 мм и цифровой микроскопии фильтров.

Результаты. Содержание меропенема во флаконах препарата Меронем (AstraZeneca UK Ltd.) варьировало от 96,53% до 102,73% (среднее±СО: 99,61±1,74%), во флаконах Меропенем Спенсер (Cooper Pharma Ltd.) от 95,02% до 101,97% (среднее±СО: 98,19±1,96%). Для полного растворения Меронема требовалось менее 5 минут. Растворение содержимого флаконов Меропенем Спенсер занимало от 20 минут до 3 часов, и через 4 часа после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы. Флаконы препарата Меронема (AstraZeneca UK Ltd.) не содержали видимых загрязнений. В образцах Меропенем Спенсер (Cooper Pharma Ltd.) было обнаружено различное количество нерастворимых примесей.

Выводы. Несмотря на то, что препараты не имели значимых отличий по содержанию и стабильности активного компонента, исследованные образцы «Меропенем Спенсер» характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержали различное количество нерастворимых частиц, что может неблагоприятно сказаться на эффективности терапии при назначении данного генерика.

Ключевые слова: меропенем, генерик, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Контактный адрес:
Роман Сергеевич Козлов
214019, Смоленск, а/я 5.
Эл. почта: roman@antibiotic.ru

To the Question of Interchangeability of Original and Generic Parenteral Antimicrobials

A.A. Nikulin, Yu.P. Tzuman, A.A. Martinovich, M.V. Edelstein, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Introduction. In the conditions of dramatic rising of antibacterial resistance of gram-negative nosocomial pathogens, carbapenems plays a leading part as empiric antibacterial therapy, particularly in severe infections. Carbapenems on Russian pharmaceutical market presented by the original products and the number of generics from the India and other countries.

Objective. The aim of the study was to compare the quality of original meropenem product and one of the generics.

Materials and methods. A total of 30 vials of «Meropenem» (10 vials from 3 distinct series) and 20 vials of «Meropenem Spencer» were assayed. The stability of meropenem after reconstitution of vial's content with water was assayed at 12 and 24 hours of storage at room temperature in darkness. For the determination of concentration and stability of active compound, and spectrum and quantity of soluble impurities, high performance liquid chromatography was used. The analysis of insoluble particulate contamination was performed by vials contents vacuum-filtering through 0.45- μm analytical filters after complete reconstitution in water and with following digital microscopy of the filters.

Results. The «Meropenem» (AstraZeneca UK Ltd.) samples contained from 96.53% to 102.73% (mean \pm SD:

99.61 \pm 1.74%), and the «Meropenem Spencer» (Cooper Pharma Ltd.) samples contained from 95.02% to 101.97% (mean \pm SD: 98.19 \pm 1.96%) of the claimed meropenem content. The contents of all «Meropenem» vials had dissolved completely in less than 5 min, while the time required for dissolution of «Meropenem Spencer» varied from 20 min to 3 hours, and vials of «Meropenem Spencer» contained visible solids even after 4 hours of reconstitution with continuous agitation. The sampled vials of «Meropenem» (AstraZeneca UK Ltd.) were free of noticeable particulate contaminations. At the same time, the sampled vials of «Meropenem Spencer» (Cooper Pharma Ltd.) contained different amounts of insoluble contaminants.

Conclusions. Though samples had no significant discrepancies in concentration and stability of the active compound, the «Meropenem Spencer» samples characterized by inadmissible long time required for dissolution of vial contents and contained different amounts of insoluble contaminants that can adversely affect the effectiveness of therapy.

Key words: meropenem, generic, high performance liquid chromatography.

Введение

Эффективная терапия инфекций представляет собой серьезную проблему в связи с неуклонным ростом антибиотикорезистентности нозокомиальных и внебольничных возбудителей как в России, так и за рубежом [1–8]. Особо остро проблема распространения резистентности стоит в отделениях реанимации и интенсивной терапии и в других отделениях с высоким уровнем потребления антибиотиков. Это обусловлено рядом факторов, таких как: частота и длительность назначения антимикробных препаратов; сконцентрированность наиболее тяжелых больных в помещениях с относительно небольшой площадью; количество пациентов с острой и хронической патологией, нуждающихся в продолжительном лечении [9–11]. Зачастую правильно и своевременно назначенная эмпирическая терапия является ключевым фактором благоприятного клинического исхода, предотвращения селекции и распространения полирезистентных штаммов и, в конечном итоге, снижения стоимости лечения.

На протяжении длительного времени в качестве терапии применялись бета-лактамы антибиотиками – пенициллины и цефалоспорины, а также их сочетание с аминогликозидами. Однако со временем рост резистентности возбудителей к представителям этих групп антибиотиков становился все более очевидным. Так, по данным исследования «РЕВАНШ», проведенного НИИ антимикробной химиотерапии (Смоленск), частота продуцирования бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) энтеробактериями в различных отделениях многопрофильных стационаров превышает 70% [12–14]. Также отмечается неуклонный рост резистентности к аминогликозидам среди таких возбудителей инфекций в ОРИТ, как *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp., *Escherichia coli* [12–14]. В связи с этим особое значение при выборе эмпирической стартовой антибактериальной терапии имеют антибиотики, активные в отношении полирезистентных возбудителей. К таким

препаратам относятся, в первую очередь, карбапенемы [15].

Первый карбапенем – тиенамицин – был выделен в середине 70-х гг. XX века [16, 17], в дальнейшем работы по модификации его молекулы были завершены созданием более устойчивого производного, получившего название имипенем [17]. Имипенем расщепляется ферментом проксимальных почечных канальцев *дегидропептидазой-1* (ДПП-1), поэтому для применения в клинической практике его назначают в комбинации с ингибитором ДПП-1 циластатином [17, 18]. Меропенем был вторым карбапенемом, который начал применяться в клинической практике. Он отличается от имипенема устойчивостью к ДПП-1 и поэтому может назначаться без ингибиторов этого фермента [19]. Карбапенемы обладают доказанной активностью в отношении многих полирезистентных грамотрицательных бактерий вследствие устойчивости к большинству β -лактамаз, включая БЛРС и AmpC бета-лактамазы [19, 20]. Поэтому многочисленные клинические руководства по терапии тяжелых инфекций рекомендуют эту группу препаратов в качестве этиотропной и эмпирической терапии при нозокомиальной пневмонии, ВАП, интраабдоминальных инфекциях, нейтропенической лихорадке, инфекциях кожи и мягких тканей и других инфекциях.

По различным данным, доля воспроизведенных препаратов на российском фармацевтическом рынке составляет от 78 до 95%, в то время как в США – 12%, Японии – 30%, Германии – 35%, Франции – 50%, Великобритании – 55% [21].

Долгое время карбапенемы были представлены на фармацевтическом рынке только оригинальными препаратами, однако с появлением воспроизведенных лекарственных форм выбор эффективного препарата существенно усложнился. На сегодняшний день в России зарегистрированы несколько генериков меропенема (AstraZeneca UK Ltd., Великобритания) – Меропенабол (ООО «Аболмед», Россия), Меропенем-Веро (Shenzhen Haibin Pharmaceutical Co. Ltd, Китай), Меропенем (S.P. Incomed Pvt. Ltd., Индия), Меропенем Джодас (Jodas Expoim Pvt. Ltd, Индия), Меропенем Спенсер (Cooper Pharma, Индия), Сайронем (Simpex Pharma Pvt. Ltd., Индия) [22]. Имипенем (Тиенам, Merck Sharp & Dohme B.V., Швейцария) представлен следующими генериками – Имипенем/Циластатин Спенсер (Cooper Pharma, Индия), Имипенем/Циластатин Джодас (Jodas Expoim Pvt. Ltd, Индия) и Гримипенем (ООО «Аболмед», Россия) [22].

Использование генериков способно сократить финансовые расходы за счет разницы в стоимос-

ти между ними и инновационными антибактериальными препаратами, и на первый взгляд выбор генерика кажется простой задачей при нынешнем изобилии на фармацевтическом рынке антибактериальных препаратов. Но в то же время выбор препарата создает определенные сложности для клиницистов с лечебной точки зрения. К сожалению, не все генерики равноценны в качественном отношении, и к назначению неэффективных воспроизведенных препаратов необходимо относиться с определенной долей критики при выборе эмпирической терапии для больных с тяжелыми нозокомиальными инфекциями.

В США сведения о лекарственных препаратах общедоступны и представлены в справочнике «Orange Book», согласно которому все генерики разделены на группы «А» и «В». Генерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному лекарственному средству, так как к ним относятся только те препараты, которые прошли клинические исследования на терапевтическую эквивалентность. Генерики с кодом «В», не прошедшие клинические испытания на терапевтическую эквивалентность, не могут быть адекватной заменой оригинальному препарату или другому генерику с кодом «А» [23].

Вне зависимости от фирмы-производителя генерические формы точно так же, как оригинальные продукты, должны отвечать всем требованиям, касающимся надлежащего качества, эффективности и безопасности, а также соответствовать им по содержанию активного вещества, концентрации примесей и по показателю биодоступности [24]. При определении биоэквивалентности сравнение всегда должно проводиться с препаратами, терапевтическая эффективность которых признана доказанной. Различают фармацевтическую, биологическую (или фармакокинетическую) и терапевтическую эквивалентность. Фармацевтическая эквивалентность лекарственных препаратов предполагает, что оригинальный препарат и генерик содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного и того же способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ [23]. Допускаются лишь отличия по использованным вспомогательным средствам - наполнителям, красителям, особенностям покрытия. Биоэквивалентные (фармакокинетически эквивалентные) лекарственные препараты – это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях [23]. Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в

том случае, если они фармацевтически эквивалентны и имеют одинаковый клинический эффект и профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией [23].

Достоверно известно о проблемах с качеством лекарственных препаратов в странах Азии и западного побережья Тихого океана (Индия, Китай, Пакистан, Филиппины, Вьетнам и др.) [25]. Учитывая, что большинство генериков и/или субстанций для их производства, представленных на отечественном фармацевтическом рынке, произведены в развивающихся странах азиатского региона, требуется строгий контроль за качеством данных препаратов. Что касается отечественного производства, то, по данным Минздравсоцразвития РФ, более чем 400 российских предприятий имеют лицензии на производство лекарственных препаратов, однако лишь 30 из них работают по стандартам GMP [26].

В связи с планами по переходу всех отечественных предприятий по производству лекарственных препаратов на стандарты GMP, все большее значение придается современным унифицированным методам анализа. Однако проведение сравнительных клинических исследований с целью доказательства терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов является крайне затруднительным или невозможным, в связи с необходимостью включения большого числа пациентов и, следовательно, высокой стоимостью и длительностью подобных исследований. Определение терапевтической эквивалентности остается строго необходимым лишь для так называемых «сложных» лекарственных средств: биотехнологических, генно-инженерных, вакцинных и многокомпонентных препаратов природного происхождения.

С целью оценки качества генериков «простых» пероральных лекарственных препаратов, как правило, проводятся *in vivo* исследования биоэквивалентности, позволяющие сравнить фармакокинетические профили препаратов в биологических тканях и жидкостях, или *in vitro* исследования растворимости, которые позволяют спрогнозировать параметры биодоступности с помощью оценки

скорости высвобождения активного вещества из лекарственной формы.

Оценка качества препаратов для внутривенного введения, которые по определению обладают 100% системной биодоступностью, состоит, в основном, в доказательстве их фармацевтической эквивалентности оригинальным лекарственным средствам. Основными показателями фармацевтической эквивалентности являются одинаковое содержание и стабильность активного вещества, а также сходство качественного и количественного состава примесей. В настоящее время эти показатели чаще всего исследуются с помощью методов *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ) или *газовой хроматографии* (ГХ), которые общепризнанно являются наиболее точными и производительными методами качественного и количественного анализа субстанций и сложных смесей органических соединений. ВЭЖХ является базовым методом количественного анализа субстанций и готовых лекарственных средств.

Целью данного исследования являлось сравнение качества оригинального препарата меропенема («Меронем», порошок для приготовления раствора для в/в инъекций, 1 г, AstraZeneca UK Ltd.) и одной из представленных на отечественном рынке воспроизведенных копий («Меропенем Спенсер», порошок для приготовления раствора для в/в инъекций, 1г; Cooper Pharma Ltd.) путем определения содержания и изучения стабильности активного вещества, спектра и количества растворимых примесей, а также наличия нерастворимых примесей.

Материал и методы

Образцы исследованных препаратов. В исследование были включены 30 образцов препарата «Меронем» (по 10 флаконов 3 различных серий) и 20 образцов препарата «Меропенем Спенсер» (одной серии), полученных из торговой сети и имевших действующий срок годности (табл. 1).

Перед проведением хроматографического анализа содержимое флаконов разводили в 20 мл Milli-Q воды до полного растворения в соответствии с рекомендациями компаний-производителей, а затем – до конечной теоретической концентрации

Таблица 1. Исследованные препараты меропенема

Торговое название	Производитель	Партия. №	Годен до	Количество флаконов
Меронем	AstraZeneca UK Ltd	FN300	04.2012	10
Меронем	AstraZeneca UK Ltd	FN301	02.2012	10
Меронем	AstraZeneca UK Ltd	FR508	05.2012	10
Меропенем Спенсер	Cooper Pharma Ltd.	8D25E	11.2010	20

Таблица 2. Состав оборудования и условия ВЭЖХ

Оборудование	Марка, фирма
Дегазатор	X-Act 4-channel Degasser (Jour Research, Онсала, Швеция)
Насос	600E Multisolvant Delivery System (Waters, Милфорд, США)
Автосамплер	717plus Autosampler (Waters, Милфорд, США)
Термостат	TSM (Waters, Милфорд, США)
Детектор	996 PhotoDiode Array (Waters, Милфорд, США)
Управление системой, сбор и обработка данных	Millennium v2.10 Chromatography Manager (Waters, Милфорд, США)
Условия анализа	Показатели
Подвижная фаза	92% 50 мМ КН ₂ РО ₄ рН 5,5; 8% ацетонитрил
Аналитическая колонка	Symmetry C ₁₈ 3,9 x 150 мм (Waters, Милфорд, США)
Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	27 °С
Температура образцов	14 °С
Инжектируемый объём	10 мкл
Длительность анализа	8 мин
Время удерживания	Меропенем 3,19 ± 0,03 мин Пик примеси № 1 4,06 ± 0,03 мин
Детекция	УФ 295 нм/спектр поглощения: 200–370 нм (разрешение 2,4 нм)

100 мкг/мл. После разведения образцы незамедлительно помещали в автоинжектор и инкубировали при 14 °С непосредственно до момента анализа. Содержимое каждого флакона было проанализировано в 2 повторах, полученные значения концентрации усреднены.

Стабильность растворов меропенема после разведения содержимого флаконов оценивали после 12 и 24 часов хранения при комнатной температуре в защищённом от света месте. Для анализа на стабильность было взято по 2 флакона каждой партии «Меропенема» и 3 флакона «Меропенема Спенсер».

Реагенты. В качестве аналитического стандарта для приготовления калибровочных уровней и контрольных образцов использован меропенема тригидрат (USP; 87,1% C₁₇H₂₅N₃O₅S безводного основания). Использованные для приготовления подвижной фазы вещества – калия фосфат двузамещенный (Serva, Гейдельберг, Германия) и ацетонитрил (Fisions, Лоуборо, Великобритания) соответствовали категории очистки «для ВЭЖХ». Во всех описанных процедурах и манипуляциях использовалась вода, очищенная с помощью системы Milli-Q® (Millipore Corp., Бедфорд, США).

ВЭЖХ. Для определения концентрации и стабильности активного вещества, а также для качественного и количественного анализа водорастворимых примесей использован метод обращеннофазовой ВЭЖХ. Состав оборудования для ВЭЖХ и

условия проведения хроматографического анализа представлены в табл. 2.

Для определения концентрации меропенема в образцах использовались серии из трёх калибровочных уровней с высокой (150 мкг/мл), средней (100 мкг/мл) и низкой (50 мкг/мл) концентрацией анализируемого вещества. Каждый из калибровочных стандартов анализировался в 2 повторах с каждой серией (сетом) исследуемых образцов. Расчет концентрации меропенема проводили с помощью невзвешенной линейной регрессии для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации меропенема в калибровочных уровнях. Во всех сетях исследуемых образцов калибровочные кривые меропенема были линейны ($R^2 \geq 0,9999$); отклонения истинной концентрации меропенема от теоретической для индивидуальных калибраторов находились в диапазоне от -0,44% до 0,48% ($M \pm SD: -0,01 \pm 0,26$)

Для оценки точности и воспроизводимости анализа три независимо приготовленных контрольных образца с концентрацией меропенема 100 мкг/мл также включались в сет в произвольной последовательности наряду с калибраторами и опытными образцами. Полученные значения концентрации меропенема в контрольных образцах находились в диапазоне 98,69–101 мкг/мл ($M \pm SD: 99,95 \pm 0,87$). Длительность анализа каждого сета образцов не превышала 6 часов.

Таблица 3. Содержание меропенема (% от указанного на флаконе) в коммерческих препаратах

«Меронем» (AstraZeneca UK Ltd.)			«Меропенем Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.)		
№ партии	Флакон	Содержание, % *	№ партии	Флакон	Содержание, %*
FN300	1	98,27	8D25E	1	97,92
FN300	2	97,54	8D25E	2	97,45
FN300	3	100,56	8D25E	3	95,02
FN300	4	98,98	8D25E	4	96,34
FN300	5	100,67	8D25E	5	98,09
FN300	6	100,42	8D25E	6	96,24
FN300	7	99,89	8D25E	7	98,38
FN300	8	100,18	8D25E	8	96,66
FN300	9	96,58	8D25E	9	101,23
FN300	10	96,53	8D25E	10	97,78
FN301	1	101,81	8D25E	11	99,76
FN301	2	101,07	8D25E	12	101,97
FN301	3	101,28	8D25E	13	95,10
FN301	4	101,23	8D25E	14	97,60
FN301	5	102,27	8D25E	15	101,04
FN301	6	102,73	8D25E	16	99,85
FN301	7	101,84	8D25E	17	98,77
FN301	8	102,48	8D25E	18	99,95
FN301	9	97,81	8D25E	19	97,75
FN301	10	99,04	8D25E	20	96,80
FR508	1	98,08			
FR508	2	99,54			
FR508	3	99,07			
FR508	4	98,96			
FR508	5	99,20			
FR508	6	98,11			
FR508	7	100,03			
FR508	8	98,32			
FR508	9	97,58			
FR508	10	98,29			
Среднее±СО:		99,61±1,74	Среднее±СО:		98,19±1,96
Минимум		96,53	Минимум		95,02
Максимум		102,73	Максимум		101,97

Примечание:* Указанные значения являются средними из двух инъекций.

Определение нерастворимых примесей.

Анализ нерастворимых примесей проводился методом ультрафильтрации растворенного содержимого флаконов через аналитические мембранные фильтры MF-Millipore, 0,45 мкм/13 мм (Millipore, Бредфорд, США) и при цифровой микроскопии фильтров с применением цифровой камеры DCM300 и программного обеспечения ScopePhoto (Scopetek, Хангжу Жейяннг, Китай).

Фотографии фильтров сделаны при 25-кратном увеличении.

Результаты исследований

Содержание меропенема в коммерческих препаратах. Содержание меропенема, выраженное в процентах от указанного на этикетке (табл. 3), во флаконах препарата «Меронем» (AstraZeneca UK Ltd.) варьировало от 96,53% до 102,73% (среднее±СО:

Таблица 4. Стабильность меропенема во флаконах после разведения

Препарат	№ партии / флакона	% содержания меропенема через указанный промежуток времени*		
		0 ч	12ч	24ч
«Меронем»	FN300 / 9	96,58	84,19	71,47
«Меронем»	FN300 / 10	96,53	85,05	72,72
«Меронем»	FN301 / 9	97,81	85,37	72,19
«Меронем»	FN301 / 10	99,04	85,77	72,48
«Меронем»	FR508 / 8	98,11	83,74	71,78
«Меронем»	FR508 / 1	98,08	83,46	73,07
Среднее±ОС		97,69±0,97	84,6±0,93	72,28±0,6
«Меропенем Спенсер»	8D25E / 1	97,92	84,11	72,95
«Меропенем Спенсер»	8D25E / 2	97,45	84,89	71,12
«Меропенем Спенсер»	8D25E / 19	97,75	85,73	71,64
Среднее±ОС		97,71±0,24	84,91±0,81	71,9±0,94

Примечание: * Указанные значения являются средними из двух инъекций.

99,61±1,74%), во флаконах «Меропенем Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.) – от 95,02% до 101,97% (среднее±СО: 98,19±1,96%). Таким образом, все изученные образцы соответствовали требованиям Британской (95%–105%), Американской (90–110%) и Европейской (85–115%) фармакопей, предъявляемым к содержанию активной субстанции в лекарственном препарате.

Стабильность растворов меропенема во флаконах при комнатной температуре. Данные по стабильности меропенема во флаконах после разведения водой представлены в табл. 4 и на рис. 1. Различий в стабильности препаратов двух производителей отмечено не было.

Анализ растворимых примесей. Согласно данным ВЭЖХ, оба продукта имели единственный пик примеси с временем удерживания 4,05 мин (рис.

2). Данная примесь была расценена как продукт деградации меропенема, ввиду увеличения размеров пика пропорционально уменьшению концентрации меропенема при хранении разведённого препарата (данные не представлены). Идентичность данного пика в обоих продуктах меропенема была подтверждена при сравнении спектров УФ-поглощения с помощью программного обеспечения

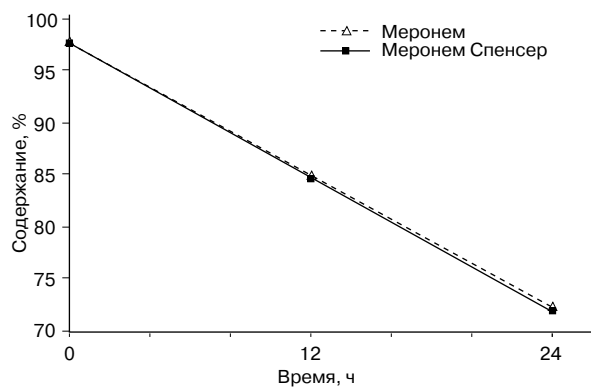


Рис. 1. Стабильность меропенема при комнатной температуре в разведённых препаратах (суммарные данные).

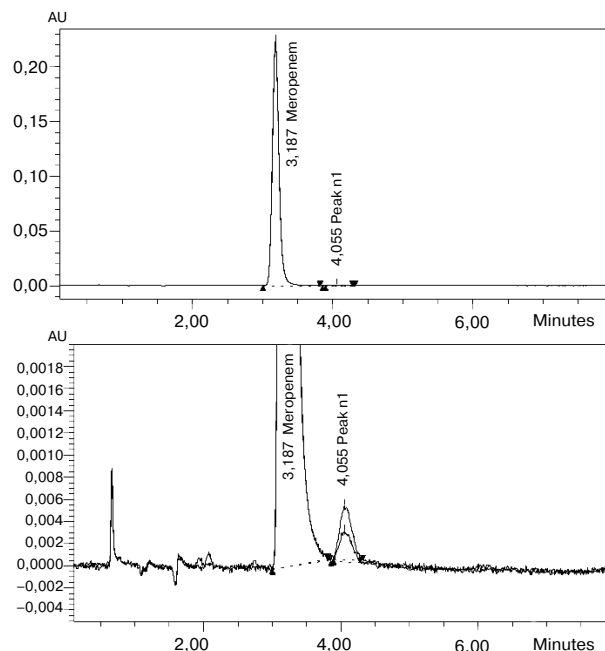


Рис. 2. Наложённые хроматограммы препаратов «Меронем» и «Меропенем Спенсер» Сверху – полноразмерные хроматограммы; снизу – увеличенные хроматограммы.



Рис. 3. Фотография флакона №13 партии № 8D25E «Меропенем Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.): видимые частицы нерастворенного вещества через 4 ч после разведения.

Millennium v2.10 с функцией PDA Spectrum Match (см. рис. 2). Относительное содержание указанной примеси (выраженное как частное площади пика примеси к площади пика меропенема) составило $\leq 0,25\%$ для «Меропенема» (AstraZeneca UK Ltd.) и $\leq 0,41\%$ для «Меропенема Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.), что соответствует показателям, заложенным в нормативную документацию (НД) на препарат меропенема – порошка для внутривенного введения.

Длительность растворения сухого содержимого флаконов. Время, необходимое для растворения лиофилизированного содержимого флаконов в воде, было измерено из-за низкой растворимости препарата «Меропенем Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.). Оба продукта меропенема для внутривенного введения имеют рекомендации по растворению содержимого флаконов в стерильной воде для инъекций. Однако, в то время как для полного растворения «Меропенема» требовалось менее 5 минут, растворение содержимого флаконов «Меропенем Спенсер» занимало от 20 мин до 3 ч. Два флакона последнего препарата содержали видимые на глаз нерастворенные частицы даже через 4 ч после разведения и продолжительного встряхивания (рис. 3).

Анализ нерастворимых примесей. На рис. 4 представлены примеры микрофотографий 0,45-мкм аналитических фильтров после фильтрации растворённых препаратов меропенема. Флаконы препарата «Меронем» (AstraZeneca UK Ltd.) не содержали видимых примесей. В то же время в образцах «Меропенема Спенсер» (Cooper

«Меронем», № партии/флакона «Меронем Спенсер», № партии/флакона

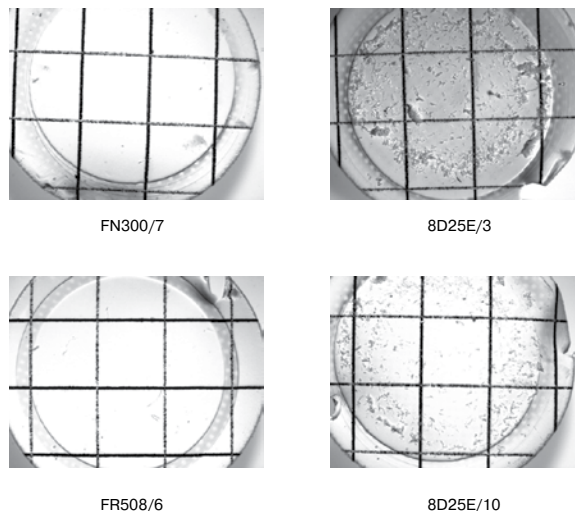


Рис. 4. Микрофотографии аналитических фильтров после очистки препаратов меропенема.

Pharma Ltd.) было обнаружено различное количество нерастворимых примесей в виде механических включений.

Обсуждение результатов исследования

Проведенное нами исследование показало, что сравниваемые препараты не имели значимых различий по содержанию и стабильности активного компонента. Флаконы препарата «Меронем» (AstraZeneca UK Ltd.) содержали $99,61\pm 1,74\%$, флаконы «Меропенема Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.) – $98,19\pm 1,96\%$ меропенема от указанного на флаконе количества. Изученные образцы соответствовали требованиям Британской, Американской и Европейской фармакопей по содержанию активной субстанции в лекарственном препарате. Установленный с помощью ВЭЖХ спектр и состав водорастворимых примесей был сопоставим в препаратах обоих производителей.

Однако исследованные образцы «Меропенема Спенсер» (Cooper Pharma Ltd.) характеризовались недопустимо долгим временем растворения лиофилизированного содержимого в воде (от 20 мин до ≥ 3 ч) и содержали различное количество нерастворимых частиц.

Проведенные ранее рядом авторов исследования наглядно демонстрируют, что наличие нерастворимых частиц, выявленное у внутривенных генериков, приводило к нарушению микроциркуляции в ишемизированных тканях [27–29]. Учитывая, что в клинической практике такие состояния часто встречаются у пациентов при сепсисе, шоке, мас-

сивных хирургических вмешательствах, наличие нерастворимых частиц в растворе препарата для внутривенного введения может неблагоприятно сказаться на эффективности терапии и повысить риск неблагоприятного исхода.

В недавно проведенном сравнительном исследовании оригинального меропенема и генериков было показано, что при отсутствии различий *in vitro* по показателям МПК, МБК и фармакокинетическим параметрам, они не являлись терапевтически эквивалентными [30]. В другой работе приводятся результаты проспективного исследования, включавшего 117 пациентов с нозокомиальными инфекциями, госпитализированных в ОРИТ. Исследование проводилось на базе 10 крупных клиник 5 городов, учитывались демографические, клинические и лабораторные данные. Клинический исход заболевания оценивался на 7-й день терапии и при выписке из стационара. Анализ полученных данных показал, что применение генерических форм меропенема являлось фактором риска повы-

шенной летальности у данной группы пациентов [31].

В целом, следует отметить, что генерические препараты получили свою популярность, прежде всего, из-за доступности и более низкой стоимости и, как следствие, экономии средств лечебного учреждения. В данном случае стоимость оригинального «Меропенема» и «Меропенема Спенсер» является практически одинаковой (по данным RMBC – \$47,54 и \$46,69, соответственно). Поэтому использование данного генерика с целью экономической выгоды также не может считаться обоснованным, особенно учитывая тот факт, что часть флаконов имела видимый нерастворимый осадок и не могла быть использована для терапии.

Мы считаем, что данное исследование является дополнительным индикатором необходимости регулярного мониторинга качества новых генерических лекарственных форм, особенно тех, которые используются у пациентов с жизнеугрожающими состояниями.

Литература

1. Levy, S. B., B. Marshall. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10: S122-S129.
2. Overbye, K. M., Barrett J.F. Antibiotics: where did we go wrong? *Drug Discov Today* 2005; 10:45-52.
3. Dekhnich A., Nikulin A., Ivanchik N., Kozlov R. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in Russia: five years trends. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Poster# P1076.
4. Nikulin, Dekhnich A., Ivanchik N., Kozlov R. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* in the community settings: first Russian surveillance. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Poster# P1077.
5. Nikulin A.A., Aleksandrova I.A., Ivanchik N.V., Nehaeva G.G., Polikarpova S.V., Safronova E.V., Shulkinina T.I., Volodina M.P., Dekhnich A.V. Susceptibility of *Staphylococcus aureus* nosocomial isolates in central region of Russia: five years trends. 26th International Congress of Chemotherapy and Infection. Toronto, Canada. 18-21 June 2009. Poster# P97.
6. Nikulin A.A., Dekhnich A.V., Kretchikova O.I., Ivanchik N.V., Kozlov R.S. Susceptibility of *Enterococcus* spp. nosocomial isolates in Russia. 49th ICAAC., San Francisco, California, USA, 12-15 September 2009. Poster# K1605.
7. Martinovich, Ivanchik N., Kretchikova O., et al. Ten-years resistance trends of nosocomial *Acinetobacter* spp. in Russia. 19th ECCMID, Helsinki, Finland, 16-19 May 2009. Poster # 1717.
8. Sukhorukova M., Kozyreva V., Ivanchik N., Edelstein M., Kozlov R. and members of ROSNET study group. Five-year trends in the prevalence and types of ESBLs and antimicrobial susceptibility of ESBL-producing nosocomial strains of *Enterobacteriaceae* in Russia. 20th ECCMID, Vienna, Austria, 10-13 April 2010. Poster # 9.
9. Carlet J., Ben Ali A., Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2004; 17:309-16.
10. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
11. Kollef M.H. Gram-negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (suppl. 2):S85-S88.
12. Семина Н.А., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., с соавт. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Информационное письмо. Available from: <http://www.antibiotic.ru/iaсmac/ru/pub/letters/argrmnoz/>.
13. Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., с соавт. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях интенсивной терапии. Пособие для врачей, 2002 г., 22 с.
14. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и соавт. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин Микроб Антимикроб Химиотер* 2008; 2:163-79.
15. Norrby S.R. 1995. Carbapenems. *Med Clin North Am* 79:745-759.
16. Balfour, J.A., Bryson H.M., and Brogden R.N. 1996. Imipenem/cilastatin: an update of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the treatment of serious infections. *Drugs* 51:99-136.

17. Moellering, R.C., Jr., Eliopoulos G.M., and Sentochnik D.E. . The carbapenems: new broad spectrum beta-lactam antibiotics. *J.Antimicrob.Chemother.* 1989; 24 Suppl A:1-7.
18. Bonfiglio, G., Russo G. , and Nicoletti G. Recent developments in carbapenems. *Expert.Opin.Investig.Drugs* 2002; 11:529-544.
19. Shah P.M. and Isaacs R.D.. 2003. Ertapenem, the first of a new group of carbapenems. *J Antimicrob Chemother* 52:538-542.
20. Mouton J.W., Touzw D.J., Horrevorts A.M., and Vinks A. A. Comparative pharmacokinetics of the carbapenems: clinical implications. *Clin.Pharmacokinet.* 2000; 39:185-201.
21. Белоусов Ю.Б. Дженирики - мифы и реалии. *Remedium* 2003; 7-8:4-9.
22. Available from <http://www.regmed.ru/>
23. FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 29th edition, 2009.
24. Розенсон О.Л., Страчунский Л.С. Оценка стоимости и эффективности антибактериальной терапии. *Русский медицинский журнал* 1998; 6(4):251-58.
25. Division of Drug Management and Policies. Summary of Counterfeit Drug Database as of April 1999 [unpublished manuscript]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
26. Available from <http://www.itar-tass.com/level2.html?NewsID=14741452&PageNum=0>
27. Wetterich U, Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations. *Arzneimittelforschung.* 1995; 45(1):74-80.
28. Wetterich U. et al. The 20th International Congress on Chemotherapy. Sydney, Australia, 1997, poster# 4297.
29. Lehr HA, Brunner J, Rangoonwala R, Kirkpatrick CJ. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(4):514-20.
30. Agudelo M., Morales M., Cardeno J., Franco S., Rodriguez C., Vesga O. Differences in Therapeutic Efficacy of a Generic Product (GP) of Meropenem (MER) Compared with the Innovator (INN) in Murine and Cavian Models of Human Infection. 49th ICAAC., San Francisco, California, USA, 12-15 September 2009. Poster# A1-020.
31. Torres J.A., Tafur J.D., Briceno D.F., Viollegas M.V. Generic Antibiotics are a Risk Factor for Mortality in *Acinetobacter baumannii* Infections in Colombian Intensive Care Units (ICUs). 49th ICAAC., San Francisco, California, USA, 12-15 September 2009. Poster# K-312.