

УДК 615.33.032

## Азитромицин: сравнение качества инъекционных лекарственных форм оригинального препарата и его генериков

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

НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздравсоцразвития России, Смоленск, Россия

**Введение.** Широкое применение азитромицина в различных отраслях медицины, в том числе и в педиатрии, а также особенности его фармакокинетики диктуют повышенные требования к качеству его коммерческих препаратов. В условиях увеличения доли фальсифицированных генериков на рынке России необходимо изучение их фармацевтической эквивалентности.

**Цель.** Сравнить количественное содержание азитромицина, его стабильность, выявить примеси и нерастворимые частицы в оригинальном препарате (Сумамед, «Pliva», Хорватия) и в двух его генериках (Азитрал, «Alembic Ltd», Индия и Азинорт, «Neon Laboratories Ltd», Индия)

**Материалы и методы.** В исследование было включено по 19 флаконов каждого препарата. Для каждого препарата определяли время растворения. Содержание активного вещества, его стабильность в растворе через 12 и 24 ч после растворения и хранения при комнатной температуре, а также наличие растворимых примесей выявляли методом обращённофазовой ВЭЖХ с УФ детекцией. Наличие нерастворимых примесей устанавливали после фильтрации растворённого содержимого флаконов через мембранные аналитические фильтры.

**Результаты.** Оригинальный продукт Сумамед («Pliva», Хорватия) отвечал всем фармакопейным требованиям по содержанию активного вещества в препарате; содержание азитромицина составило  $100,1 \pm 1,9\%$  от указанного на этикетке. Генерический препарат Азитрал («Alembic Ltd», Индия) не соответствовал требованиям Британской фармакопеи по содержанию активного вещества в лекарственном препарате; флаконы данного продукта содержали  $94,3 \pm 2,9\%$  азитромицина. Генерический продукт Азинорт («Neon Laboratories Ltd», Индия) не соответствовал требованиям Британской, Американской и Европейской фармакопей; содержание азитромицина составило  $89,3 \pm 4,7\%$  от должного. Растворение Азитрала занимало в четыре раза больше времени, чем оригинального препарата (18,1 мин и 4,5 мин соответственно); препарат Азинорт проявил схожую с Сумамедом растворимость (6 мин). Все три препарата имели сопоставимое количество растворимых примесей и были свободны от нерастворимых частиц.

**Ключевые слова:** азитромицин, генерики, фармацевтическая эквивалентность, высокоэффективная жидкостная хроматография.

Контактный адрес:

Роман Сергеевич Козлов

Эл. почта: roman.kozlov@antibiotic.ru

## Comparative Quality of Parenteral Formulations of Azithromycin Original and Generic Products

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

*Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia*

**Introduction.** Azithromycin is still one of the most frequently administered antimicrobials. In conditions of counterfeited generic drugs number steady growth in Russia, there is an obvious necessity of their pharmaceutical equivalence study.

**Objectives.** Comparison of quantitative amount and stability of azithromycin, detection of impurities and insoluble particle contamination in original Sumamed product (Pliva, Croatia) and two generic drugs (Azithral, Alembic Ltd, India, and Azinort, Neon Laboratories Ltd, India).

**Materials and methods.** Nineteen vials of each commercial product were studied. Time of complete dissolution of vial content was measured for each vial. The active azithromycin amount and aqueous solution 12- and 24-hours stability at room temperature, as well as soluble impurities presence were studied by reversed-phase high performance liquid chromatography with UV-detection. Insoluble particle contamination was studied by filtration of azithromycin solution through analytical membranes.

**Results.** The original Sumamed product (Pliva, Croatia) met all requirements for active substance amount, established active azithromycin quantity was  $100.1\% \pm 1.9\%$  of the claimed on the label. The generic Azithral product (Alembic Ltd, India) failed the requirements of British Pharmacopoeia for active substance amount, vials of this drug contain  $94.3\% \pm 2.9\%$  of declared azithromycin. Generic product Azinort, (Neon Laboratories Ltd, India) failed the requirements of British, European and American Pharmacopoeias for active substance amount, established quantity of azithromycin made up  $89.3\% \pm 4.7\%$  of declared. Duration of complete dissolution of Azithral flasks content takes four times longer than that for the brand product content (18.1 min vs 4.5 min, respectively); Azinort product showed similar to Sumamed time of dissolution (6 min). All three commercial drugs contained comparable quantity of soluble impurities and were free of particle contamination.

**Key words:** azithromycin, generic, pharmaceutical equivalence, high performance liquid chromatography.

### Введение

Азитромицин был синтезирован группой исследователей фармацевтической компании «Pliva» в 1980 году путём включения атома азота в лактонное кольцо природного 14-членного макролида [1]. Таким образом, он является полусинтетическим 15-членным макролидом (азалидом). Азитромицин высокоактивен в отношении стрептококков, метициллиночувствительных стафилококков, атипичных внутриклеточных возбудителей (наибольшая среди макролидов активность в отношении хламидий и микоплазм), а также в отношении *Neisseria gonorrhoeae*, *Gardnerella vaginalis*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Legionella pneumophila*, *Rickettsia rickettsia*, *Brucella melitensis* и др. Спектр активности обуславливает широкое применение азитромицина при заболеваниях дыхательных путей и ЛОР органов, неосложнённых инфекциях кожи и мягких тканей, урологических и гинекологических инфекциях, гонорее [2–6].

Ввиду характерного спектра активности (азитромицин имеет немаловажное значение в педиатрической практике), Администрацией США по продуктам питания и лекарственным средствам (FDA) одобрено его назначение детям старше

6 месяцев [7]. По данным некоторых исследований, применение азитромицина может давать положительные результаты в терапии муковисцидоза даже при отсутствии прямой активности в отношении *Pseudomonas aeruginosa* [8, 9]. В амбулаторных условиях азитромицин чаще используется в режиме монотерапии, а при таких заболеваниях, как внебольничная пневмония (в т. ч. вызванная атипичными возбудителями), хронический бронхит, хронический обструктивный бронхит, он рекомендован в качестве препарата выбора [10–14]. Макролиды являются одними из ведущих антимикробных препаратов при инфекциях, передаваемых половым путём [15]. В условиях стационара азитромицин нередко назначается в составе комбинированной терапии с другими антибиотиками (бета-лактамами, респираторными фторхинолонами и аминогликозидами) [16–18].

Отличительной особенностью азитромицина является наличие постантибиотического эффекта, т. е. способности подавлять рост бактерий после удаления препарата из среды или в присутствии субингибирующих концентраций. Он заключается в том, что после воздействия препарата (даже в концентрациях ниже МПК) микроорганизмы становятся более чувствительными к воздействию

факторов иммунной защиты человека [19, 20]. В сочетании с хорошей тканевой проницаемостью (концентрация препарата в тканях в 10–100 раз превышает таковую в плазме) и наиболее длительным среди макролидов периодом полувыведения (до 50 часов) азитромицин способен проявлять хорошую антибактериальную активность при назначении короткими курсами, что является неоспоримым преимуществом перед другими антимикробными препаратами [21]. Так, в различных исследованиях была показана равная клиническая эффективность и лучшая переносимость 3-дневных курсов азитромицина и стандартных (5–10-дневных) курсов бета-лактамов (пенициллинов, защищённых аминопенициллинов, цефалоспоринов) или 14-членных макролидов (эритромицин, кларитромицин) в терапии инфекций ЛОР-органов, дыхательных путей, кожи и мягких тканей [22, 23]. Рекомендуемая при инфекциях нижних дыхательных путей терапия левофлоксацином при равных показателях эффективности, переносимости и длительности (3 дня) обходится в два раза дороже, чем терапия азитромицином [13, 24].

Благодаря своим достоинствам азитромицин остаётся одним из наиболее востребованных препаратов [1, 25]. Однако в ряде исследований фармакокинетики было продемонстрировано, что азитромицин является препаратом с концентрационно-зависимой активностью, т. е. его клиническая эффективность напрямую зависит от полученной пациентом дозы [26]. Данное свойство особенно важно при выборе назначаемой дозировки и предъявляет повышенные требования к качественному и количественному содержанию активного вещества в коммерческом лекарственном препарате. Последнее обстоятельство особенно актуально в свете всё более широкого внедрения в медицинскую практику политики генерических замен, основанной на положении, что генерики имеют значительно меньшую стоимость, чем оригинальный препарат, но при этом сохраняют фармацевтическую и терапевтическую эквивалентность, что при равной эффективности терапии позволяет проводить экономии денежных средств [27]. На практике же возникает несколько очевидных проблем, связанных с качеством генерических препаратов.

Так, при регистрации генерического продукта регуляторными органами не требуется доказательства терапевтической эквивалентности оригинальному препарату, допускается разница в содержании активного вещества от 5% (по требованиям Британской фармакопеи) до 15% (по требованиям Европейской фармакопеи) и в основных фармакокинетических параметрах до 25% [28]. Более

того, сам термин «генерик», или воспроизведённый препарат, не подразумевает взаимозаменяемость с оригинальным препаратом, а лишь указывает на содержание того или иного активного вещества. Ещё больше ухудшает ситуацию положение ВОЗ, согласно которому сравнение нового генерика может проводиться не только с оригинальным препаратом, но и с известным и хорошо зарекомендовавшим себя генерическим препаратом [28]. Очевидно, что это приведёт к ещё большим отличиям с оригинальным препаратом.

Для доказательства данного утверждения можно привести результаты нескольких исследований качества генерических препаратов, проведённых в зарубежных странах. Наиболее крупное исследование, проведённое в 2005 году в 18 странах мира, посвящено сравнению качества 65 генериков эритромицина и оригинального препарата. Было выявлено, что у 9% препаратов содержание активного вещества не соответствовало указанному производителями, 34% имели низкую скорость высвобождения активного вещества, а 49% нарушали установленные компанией-производителем нормы по содержанию тех или иных примесей [29].

Нарушение требований к составу примесей и вспомогательных веществ в генерическом препарате может сказываться не только на его растворимости и биодоступности, но и на активности действующего вещества, его метаболизме, а также снижать переносимость препарата и эффективность проводимой терапии. Так, при исследовании качества 34 генериков цефтриаксона было выявлено, что 5 препаратов не соответствовали требованиям Американской и Европейской фармакопей по содержанию примесей, ещё у 4 препаратов были нарушены нормы стерильности, что представляло опасность для пациентов. Ни один из генериков не соответствовал нормам производителя оригинального препарата по чистоте раствора и наличию примесей [30]. Ненадлежащее качество некоторых генериков было выявлено и в российских исследованиях [31, 32].

Оценка терапевтической эквивалентности генерических препаратов является более сложной задачей, и исследований в этой области проводится значительно меньше, хотя именно изучение клинической эффективности препарата способно в полной мере оценить заменяемость оригинального лекарственного средства. Наглядным примером служит исследование 11 генерических препаратов оксациллина, которое показало, что ни один из генериков не был терапевтически эквивалентен оригинальному препарату, несмотря на то что 7 из них были эквивалентны ему фармацевтически [33].

Таблица 1. Исследованные коммерческие препараты азитромицина

Торговое название	Производитель	№ партии	Окончание срока годности	Число флаконов
Сумамед	«Pliva», Хорватия	176080	07.2012	19
Азинорт	«Neon Laboratories Ltd», Индия	XW0A1141	12.2011	19
Азитрал	«Alembic Ltd», Индия	10270012	07.2012	19

Таблица 2. Оборудование для проведения ВЭЖХ и условия анализа

Оборудование	Марка (производитель)
Автосамплер	717plus Autosampler («Waters», Милфорд, США)
Аналитические весы	Sartorius R200D («Sartorius AG», Геттинген, Германия)
Дегазатор	X-Act 4-channel Degasser («Jour Research», Онсала, Швеция)
Детектор	Lambda-Max 481 LC Spectrophotometer («Waters», Милфорд, США)
Насос	600E Multisolvant Delivery System («Waters», Милфорд, США)
Рециркулятор подвижной фазы	Model 1704 («Jour Research», Онсала, Швеция)
Сбор и обработка данных	Millennium v2.10 Chromatography Manager («Waters», Милфорд, США)
Термостат	TCM («Waters», Милфорд, США)
pH-метр	Sartorius PB-11 («Sartorius AG», Геттинген, Германия)

Анализируемый критерий	Показатель
Подвижная фаза	50% 30 мМ K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 50% ACN, pH 7,5 с помощью ортофосфорной кислоты
Аналитическая колонка	Shodex RSpak D18-613 6×150 мм («Showa Denko К.К.», Кавасаки, Япония)
Скорость потока	1 мл/мин
Температура колонки	27 °С
Температура образцов	15 °С
Инжектируемый объём	20 мкл
Длительность анализа	8 мин
Время удерживания азитромицина	4,25±0,075 мин
Детекция	УФ 210 нм

Известны случаи, когда генерические препараты не только не обладали должной эффективностью, но и представляли серьёзную опасность для пациентов. Так, с 1999 по 2001 гг. в Непале и Индии было зарегистрировано несколько десятков летальных исходов, связанных с применением новых генерических препаратов стибоглюконата натрия. Одной из причин смерти стала выраженная кардиотоксичность препаратов [34]. В Бангладеше высокий уровень летальных исходов был отмечен у детей, получавших сироп парацетамола. Причиной трагического исхода стало наличие в препарате диэтиленгликоля, что привело к фатальной почечной недостаточности [35].

Большое количество производителей лекарственных препаратов требует строгого контроля выпускаемой ими продукции со стороны государства и уполномоченных органов. По инфор-

мации Комитета по безопасности предпринимательской деятельности Торгово-промышленной палаты Российской Федерации, в России с 1998 г. по 2006 г. было изъято около 1000 партий 340 наименований фальсифицированных лекарственных средств, из которых 60% были произведены в России, 37% фальсификата составляли антибактериальные средства [36]. Низкое качество генерических препаратов отчасти обусловлено закупкой фармацевтическими компаниями субстанций активного вещества у сомнительных производителей. Так, по данным Минздравсоцразвития России, 80% приобретаемых субстанций производится в Китае и Индии, которые в свою очередь являются двумя лидирующими странами в производстве фальсифицированных лекарственных средств [28, 36, 37]. Наладить должный контроль за производством в этих странах не представляется возможным

Таблица 3. Параметры линейной регрессии и отклонения для индивидуальных калибровочных точек, использованных при оценке концентрации азитромицина

День	Показатели линейной регрессии*			Отклонение калибровочных точек от теоретической концентрации, %					
	R**	Slope	Intercept	уровень 1a	уровень 1b	уровень 2a	уровень 2b	уровень 3a	уровень 3b
1-й	0,99993	1025791,8	21332,6	-0,02	0,15	-0,63	0,37	-0,22	0,35
2-й	0,99985	974620,1	1576,4	-0,17	0,83	-0,69	-0,64	0,19	0,48
3-й	0,99985	1036874,8	-5676,4	-0,17	0,67	-0,87	-0,13	-0,12	0,62
4-й	0,99987	1009935,3	-29731,6	-0,42	0,96	-0,57	-0,52	0,08	0,46
5-й	0,99987	1015383,4	-9641,6	-1,17	1,04	0,09	0,17	-0,27	0,14
6-й	0,99937	1076560,8	10583,5	0,08	0,16	-1,28	0,80	-1,11	1,35
Мин %:				-1,17		-1,28		-1,11	
Макс %:				1,04		0,80		1,35	
Среднее ± СО %:				0,16±0,64		-0,32±0,59		0,16±0,59	

Примечание. \* – уравнение линейной регрессии: отклик детектора = Slope × конц. (в мг/мл) + Intercept; R\*\* – коэффициент детерминации.

виду политических и финансовых сложностей, что оставляет актуальным вопрос о качестве имеющихся на рынке лекарственных препаратов.

Таким образом, терапия генериками может не принести должный терапевтический эффект, а безопасность такой терапии зачастую может вызывать сомнение. Только качественный генерик может стать адекватной и полноценной заменой оригинальному препарату, а для поиска такового необходимо постоянное изучение поступающих на рынок воспроизведённых препаратов. Подобные исследования требуют определённых финансовых затрат, а неуклонный рост количества генериков делает оценку их качества всё более невозможной. Так, на сегодняшний день в России до 95% рынка лекарственных средств представлено копиями оригинальных лекарственных препаратов, что является самым высоким показателем в мире; в частности, официально зарегистрировано 18 генериков азитромицина из 9 стран мира, качество некоторых из них остаётся сомнительным [38, 39].

**Целью** данного исследования стало сравнение качества оригинального препарата азитромицина и двух его воспроизведённых копий путём определения растворимости, содержания и стабильности активного вещества, наличия и схожести растворимых примесей, а также наличия нерастворимых примесей.

**Материал и методы**

**Образцы исследованных препаратов.** В анализ были включены три препарата: Сумамед («Pliva», Хорватия), Азитрал («Alembic Ltd», Индия) и Азинорт («Neon Laboratories Ltd», Индия), по 19

Таблица 4. Содержание азитромицина в коммерческих препаратах (в % от указанного на флаконе)\*

Флаконе	Азинорт	Азитрал	Сумамед
1	89,5	90,0	98,5
2	75,0	93,0	98,5
3	93,0	93,5	101,5
4	91,0	97,0	99,5
5	94,0	97,5	102,5
6	91,5	97,0	102,0
7	96,0	99,0	101,0
8	91,0	96,0	103,0
9	92,0	94,5	100,0
10	89,5	93,0	98,0
11	90,5	92,5	98,0
12	85,5	94,0	99,0
13	88,0	91,5	97,5
14	85,0	97,5	102,0
15	89,0	96,0	101,5
16	91,0	98,0	103,0
17	82,0	90,5	97,5
18	91,5	91,0	99,0
19	91,0	90,5	99,0
Среднее	89,3	94,3	100,1
Станд. отклонение	4,7	2,9	1,9
Мин.	75,0	90,0	97,5
Макс.	96,0	99,0	103,0

Примечание. \* – здесь и в табл. 5 указанные значения являются средними из двух измерений (инъекций).

Таблица 5. Стабильность азитромицина во флаконах после разведения

Флакон	Содержание, %								
	Азинорт			Азитрал			Сумамед		
	0 ч	12 ч	24 ч	0 ч	12 ч	24 ч	0 ч	12 ч	24 ч
5	94,0	94,5	94,0	97,5	96,5	97,5	102,5	100,0	100,5
6	91,5	90,0	92,0	97,0	96,0	98,0	102,0	102,0	102,0
10	89,5	89,0	86,0	93,0	93,0	90,0	98,0	97,5	96,0
11	90,5	92,0	88,5	92,5	93,0	90,5	98,0	98,5	98,0
12	85,5	87,0	84,0	94,0	96,5	93,5	99,0	101,0	97,5
13	88,0	85,0	92,0	91,5	90,0	94,0	97,5	96,0	94,5
14	85,0	85,0	84,0	97,5	96,5	94,0	102,0	102,5	102,0
15	89,0	89,0	85,5	96,0	94,5	91,5	101,5	102,0	100,0
16	91,0	92,0	88,0	98,0	97,5	93,0	103,0	102,5	100,5
17	82,0	84,0	82,0	90,5	91,5	91,0	97,5	98,5	97,0
18	91,5	91,5	92,5	91,0	90,5	91,5	99,0	98,0	98,5
19	91,0	90,5	91,5	90,5	89,5	91,0	99,0	98,0	99,0
Среднее	89,0	89,1	88,3	94,1	93,8	93,0	99,9	99,7	98,8
Станд. отклонение	3,4	3,3	4,0	3,0	2,9	2,6	2,1	2,2	2,3
Мин.	82,0	84,0	82,0	90,5	89,5	90,0	97,5	96,0	94,5
Макс.	94,0	94,5	94,0	98,0	97,5	98,0	103,0	102,5	102,0

флаконов каждого, в форме порошка для приготовления раствора для в/в введения, по 500 мг (табл. 1). Все образцы были получены в торговой аптечной сети и имели валидный срок годности. Перед проведением хроматографического исследования к содержимому каждого из флаконов добавляли по 4,8 мл Milli-Q воды (согласно указаниям компаний-производителей) и перемешивали до полного визуального исчезновения нерастворённых частиц, а затем до конечной теоретической концентрации – 1 мг/мл. Длительность растворения регистрировалась для каждого флакона. После приготовления образцы помещались в автоматический инжектор с температурой хранения образцов 15 °С. Из каждого флакона было приготовлено по два образца, для полученных значений высчитывалось среднее арифметическое.

Для изучения стабильности активного вещества было отобрано по 12 флаконов каждого препарата. Содержание азитромицина изучалось через 12 и 24 часа после растворения содержимого флаконов. Разведённый препарат хранился при комнатной температуре в защищённом от света месте.

**Реагенты.** Для приготовления калибровочных уровней и контролей качества использовался аналитический стандарт азитромицина дигидрат («Pliva», Хорватия; 95,4%;  $C_{38}H_{72}N_2O_{12} \times 2H_2O$ ). Подвижная фаза состояла из ацетонитрила («Fisons», Лоуборо, Великобритания), ортофосфорной кислоты («Fluka», Букс, Швейцария 85%) и калия гидрофосфата («Sigma», Стейнхейм,

Германия). Использованные вещества имели категорию очистки «для ВЭЖХ». Вода, используемая в анализе, проходила очистку системой Milli-Q® («Millipore Corp.», Бедфорд, США).

**ВЭЖХ.** Изучение активного вещества и водорастворимых примесей проводилось методом обращённофазовой ВЭЖХ с детекцией в УФ излучении с длиной волны 210 нм. Используемое оборудование и условия анализа представлены в табл. 2.

Содержание азитромицина в коммерческих препаратах определялось с использованием калибро-

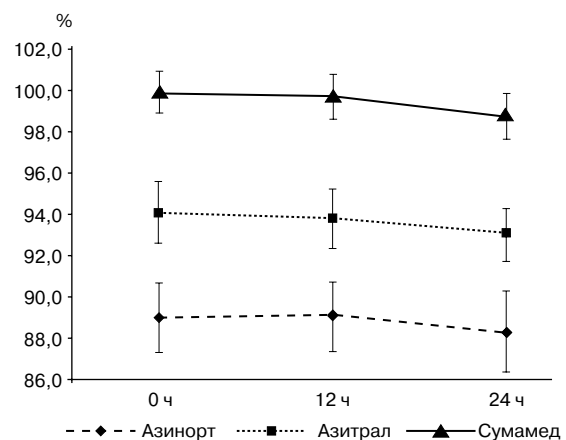


Рис. 1. Стабильность азитромицина в разведённых препаратах при комнатной температуре (суммарные данные).

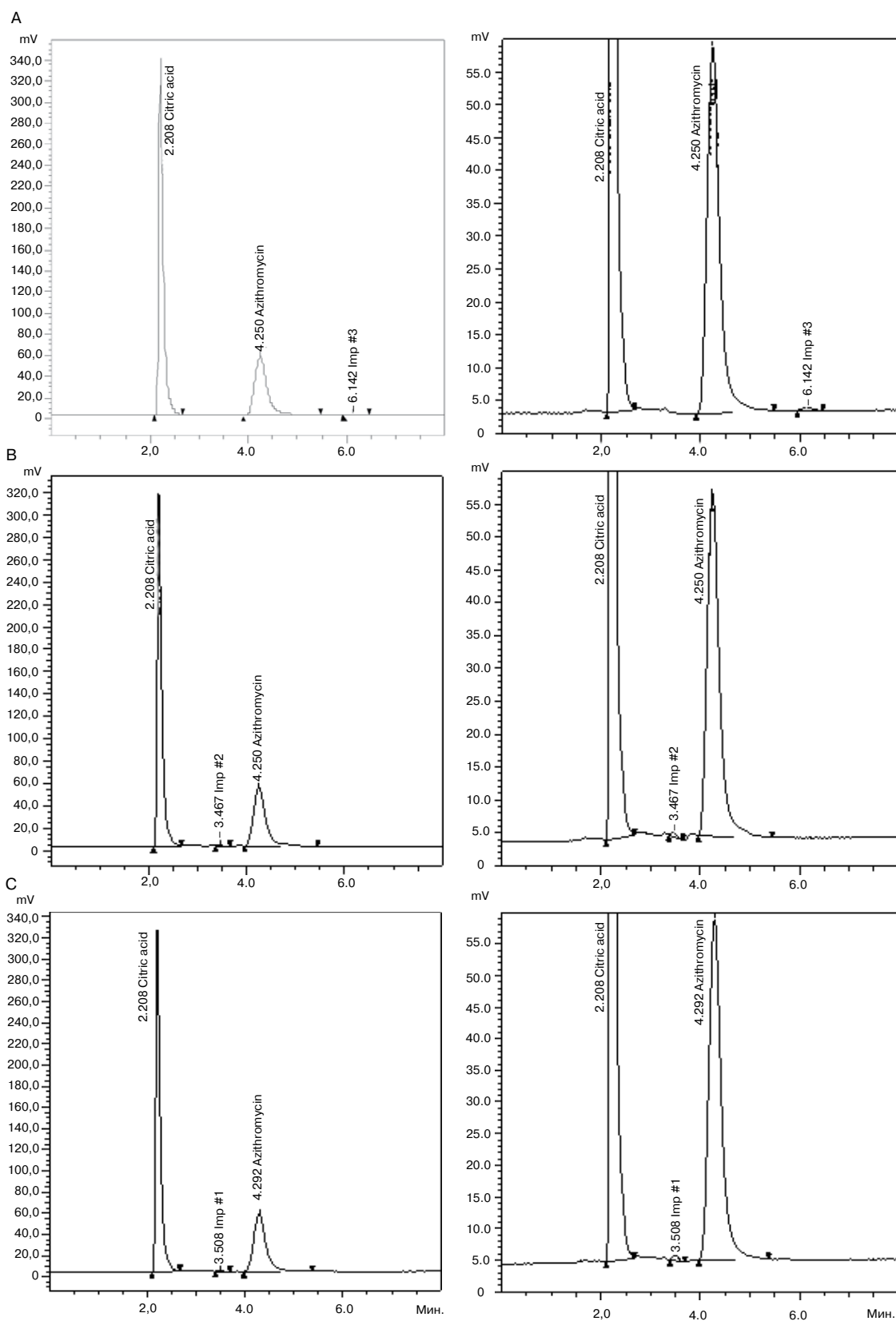
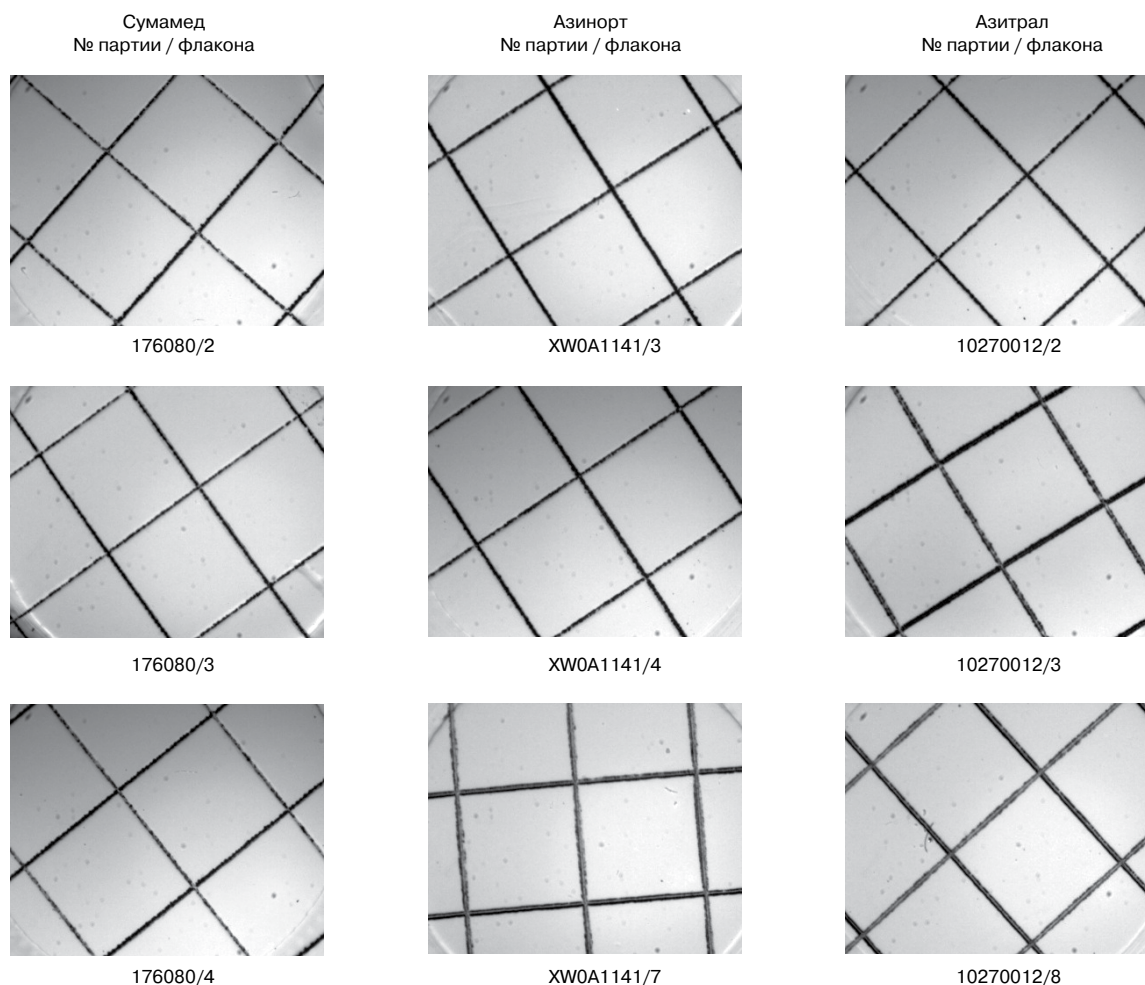


Рис. 2. Образцы хроматограмм препаратов: А – Сумамед, В – Азинорт, С – Азитрал. Слева – полноразмерные хроматограммы, справа – увеличенные.



**Рис. 3.** Микрофотографии аналитических фильтров после фильтрации препаратов азитромицина.

вочных уровней четырёх концентраций (в мг/мл): 0, 0,5, 1,0 и 1,5. Для каждой серии образцов было независимо приготовлено по два калибровочных уровня каждой концентрации, которые включались в анализ в случайном порядке наряду с опытными образцами. Для расчета концентрации азитромицина использовали невзвешенную линейную регрессию для площади хроматографических пиков по отношению к теоретической концентрации азитромицина в калибровочных уровнях (за исключением уровня 0). Полученные показатели представлены в табл. 3.

Для контроля точности и воспроизводимости определения концентрации азитромицина в исследуемых образцах использовались контроли качества. Для каждого сета независимо готовились два контроля качества с концентрацией азитромицина 1,0 мг/мл. Они включались в анализ в произвольном порядке наряду с опытными образцами и калибраторами и инжесктировались дважды.

Полученные значения усреднялись. Длительность анализа одной серии образцов не превышала 5 часов.

**Определение нерастворимых примесей.** Анализ на наличие нерастворимых частиц проводился путём вакуумной фильтрации растворённого препарата через 0,45-мкм мембранные аналитические фильтры MF-Millipore («Millipore», Бредфорд, США) с последующим изучением при 25-кратном увеличении с использованием цифровой камеры DCM300 и программного обеспечения ScopePhoto («Scopetec», Хангжу Жейянг, Китай).

### Результаты

**Скорость растворения препаратов** составила  $4,5 \pm 1$  мин для Сумамеда,  $6,0 \pm 1$  мин для Азинорта и  $18,1 \pm 1$  мин для Азитрала (среднее  $\pm$  СО).

**Содержание азитромицина в коммерческих препаратах.** Калибровочные кривые азитромицина были линейными в диапазоне концентраций, пре-



вышающем измеряемые значения концентрации образцов. Отклонение полученных значений контролей качества от теоретических не превышало 2%, что свидетельствует о точности проведенного анализа. Среднее содержание азитромицина в коммерческих препаратах, выраженное по отношению от указанного на этикетке, составило  $100,1 \pm 1,9\%$  – для Сумамеда,  $89,3 \pm 4,7\%$  – для Азинорта и  $94,3 \pm 2,9\%$  – для Азитрала (среднее  $\pm$  СО). Индивидуальные значения для каждого из флаконов представлены в табл. 4.

**Стабильность растворов азитромицина при комнатной температуре.** Полученные в результате исследования данные представлены в табл. 5 и на рис. 1. Значимых различий в стойкости активного вещества коммерческих препаратов в в одном растворе обнаружено не было.

**Анализ растворимых примесей.** В результате исследования было выявлено наличие во всех трёх препаратах схожего пика со временем удерживания 2,21 мин; в соответствии со спецификацией препаратов данный пик был идентифицирован как лимонная кислота. Площадь пика (в  $\text{мкВ} \times \text{с}$ ) лимонной кислоты по отношению к площади пика основного вещества была сопоставима во всех флаконах и составила (среднее  $\pm$  станд. отклонение) для Сумамеда –  $215,6 \pm 4,7\%$ , для Азинорта –  $217,5 \pm 6,1\%$  и для Азитрала –  $218,4 \pm 5,9\%$ .

Каждый из препаратов содержал также по одному неизвестному веществу, пики которых (Imp#) отличались друг от друга (рис. 2). Время удерживания пика составило 6,14, 3,51 и 3,47 мин, а его площадь относительно площади пика азитромицина равнялась (среднее  $\pm$  СО)  $0,40 \pm 0,02$ ,  $0,40 \pm 0,03$  и  $0,31 \pm 0,04\%$  для Сумамеда, Азитрала и Азинорта соответственно.

**Анализ нерастворимых примесей.** Изучение аналитических фильтров, полученных при исследовании растворённого содержимого флаконов, не выявило наличия нерастворимых примесей ни у одного из коммерческих препаратов (рис. 3).

## Обсуждение

В результате исследования растворимости препаратов было выявлено, что препарат Азинорт («Neon Laboratories Ltd», Индия) имел схожую скорость растворения содержимого флаконов с оригинальным препаратом Сумамед («Pliva», Хорватия) – 6,0 и 4,5 мин соответственно. Для растворения препарата Азитрал («Alembic Ltd», Индия) требовалось в 4 раза больше времени, чем для оригинального препарата – 18,1 мин.

Изучение активного вещества выявило различия в содержании азитромицина в коммерческих препаратах. Только оригинальный препарат Сумамед («Pliva», Хорватия) содержал должное количество субстанции антибиотика –  $100,1 \pm 1,9\%$  от указанного на этикетке. Флаконы генерического препарата Азитрал («Alembic Ltd», Индия) содержали  $94,3 \pm 2,9\%$  азитромицина, что нарушает требования Британской фармакопеи по содержанию активной субстанции в лекарственном препарате. Наибольшие отклонения были обнаружены во флаконах генерического препарата Азинорт («Neon Laboratories Ltd», Индия), среднее количество азитромицина в них составило  $89,3 \pm 4,7\%$ . Это нарушает требования не только Британской, но и Американской и Европейской фармакопей. Таким образом, ни один из представленных воспроизведённых препаратов не является фармацевтически эквивалентным оригинальному продукту.

Все три препарата имели сходную стабильность активного вещества в растворе при хранении в течение суток при комнатной температуре, содержали одинаковое количество лимонной кислоты и неизвестных растворимых примесей и были свободны от нерастворимых частиц.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, генерический препарат является терапевтически эквивалентным оригинальному в том случае, если он эквивалентен фармацевтически и оказывает схожий по эффективности и безопасности терапевтический эффект [40]. Генерический препарат может выступать заменой оригинальному, если он имеет доказанную терапевтическую эквивалентность [41]. Отсюда следует, что ни один из изученных генериков не может заменить оригинальный препарат по клинической эффективности и целесообразности применения данных коммерческих продуктов остаётся сомнительной. Кроме того, в настоящее время макролиды, и в частности азитромицин, остаются важнейшими препаратами для лечения инфекций различной локализации, в том числе и в педиатрической практике, не только на основании доказанной эффективности и безопасности, но и высокой активности в отношении основных возбудителей инфекций верхних и нижних дыхательных путей, инфекций, передаваемых половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза, а также ЖКТ. С этой точки зрения применение препаратов с доказанным отсутствием фармацевтической эквивалентности может привести и к существенному росту резистентности к ним микроорганизмов и, как следствие, к потенциальной потере для использования в клинической практике.

## Литература

1. Веселов А.В., Козлов П.С. Азитромицин: современные аспекты клинического применения. Клин микробиол антимикроб химиотер 2006; 8:18-32.
2. Habib A.R., Fernando R. Efficacy of azithromycin 1 g single dose in the management of uncomplicated gonorrhoea. Int J STD AIDS 2004; 15:240-2.
3. Андреева И.В. Перспективные области клинического применения азитромицина в педиатрии. Клин фармакол тер 2006; 15:66-72.
4. Whatley J.D., Thin R.N., Mumtaz G., Ridgway G.L. Azithromycin vs doxycycline in the treatment of non-gonococcal urethritis. Int J STD AIDS 1991; 2:248-51.
5. Skerk V., Krhen I., Lisc M., et al. Comparative randomized pilot study of azithromycin and doxycycline in the treatment of prostate infection caused by *Chlamydia trachomatis*. Int J Antimicrob Agents 2004; 24:188-91.
6. Riedner G., Rusizoka M., Todd J., et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. N Engl J Med 2005; 22:1236-44.
7. Langtry H., Balfour J. Azithromycin, a review of its use in pediatric infectious disease. Drugs 1998; 56:273-93.
8. Maiz Carro L., Canton Moreno R. Azithromycin therapy in cystic fibrosis. Med Clin (Barc) 2004; 122:311-6.
9. Cai Y., Chai D., Wang R., Bai N., Liang B.B., Liu Y. Effectiveness and safety of macrolides in cystic fibrosis patients: a meta-analysis and systematic review. J Antimicrob Chemother. 2011 May; 66:968-78.
10. Milstone A., Patsimas J., Farzan D., et al. Prospective observational study of patient-reported outcomes for azithromycin versus usual care in the treatment of bacterial acute exacerbation of chronic bronchitis. Clin Ther. 2005 Jun; 27:926-39.
11. Feldman R.B., Rhew D.C., Wong J.Y., et al. Azithromycin monotherapy for patients hospitalized with community-acquired pneumonia: a 31/2-year experience from a veterans affairs hospital. Arch Intern Med. 2003 Jul 28; 163:1718-26.
12. Roig J., Casal J., Gispert P., Gea E. Antibiotic therapy of community-acquired pneumonia (CAP) caused by atypical agents. Med Mal Infect. 2006; 36:680-9.
13. Grossman R.F., Rotschafer J.C., Tan J.S. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in the hospital setting Am J Med 2005; 118 Suppl 7A:29S-38S.
14. Canadian Thoracic Society COPD Guidelines: summary of highlights for family doctors. Can Respir J 2003; 10:183-6.
15. Genuis S.J., Genuis S.K. Managing the sexually transmitted disease pandemic: a time for reevaluation. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:1103-12.
16. Watkins R.R., Lemonovich T.L. Diagnosis and management of community-acquired pneumonia in adults. Am Fam Physician. 2011; 83:1299-306.
17. Rubio F.G., Cunha C.A., Lundgren F.L., et al. Intravenous azithromycin plus ceftriaxone followed by oral azithromycin for the treatment of inpatients with community-acquired pneumonia: an open-label, non-comparative multicenter trial. Braz J Infect Dis 2008; 12:202-9.
18. Zervos M., Mandell L.A., Vrooman P.S., et al. Comparative efficacies and tolerabilities of intravenous azithromycin plus ceftriaxone and intravenous levofloxacin with step-down oral therapy for hospitalized patients with moderate to severe community-acquired pneumonia. Treat Respir Med 2004; 3:329-36.
19. Odenholt-Tornqvist I., Lowdin E., Cars O. Postantibiotic effects and postantibiotic sub-MIC effects of roxithromycin, clarithromycin, and azithromycin on respiratory tract pathogens. Antimicrob Agents Chemother 1995; 39:221-6.
20. Fang G.D., Stout J.E., Yu V.L. Comparison of intracellular postantibiotic effect of azithromycin and clarithromycin vs. erythromycin against *Legionella pneumophila* serogroup 1. In: The 36th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, New Orleans, 1996; abstr. A91.
21. Bergan T. Pharmacokinetics of newer macrolides. In: New Macrolides, Azalides, and Streptogramins in Clinical Practice. Neu H.C., Young L.S., Zinner S.H., Acar J.F. (Eds.). New York, etc., 1995:51-60.
22. Schaad U.B., Kellerhals P., Altwegg M.; Swiss Pharyngitis Study Group. Azithromycin versus penicillin V for treatment of acute group A streptococcal pharyngitis. Pediatr Infect Dis J 2002; 21:304-8.
23. Treadway G., Reisman A. Tolerability of 3-day, once-daily azithromycin suspension versus standard treatments for community-acquired paediatric infectious diseases. Int J Antimicrob Agents 2001; 18:427-31.
24. Skrepnek G.H., Armstrong E.P., Malone D.C., Ramachandran S. An economic and outcomes assessment of first-line monotherapy in the treatment of community-acquired pneumonia within managed care. Curr Med Res Opin 2005; 21:261-70.
25. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. JAMA 2009; 302:758-66.
26. Хрянин А.А. Лечение хламидийной инфекции при воспалительных заболеваниях органов малого таза: роль азитромицина (Сумамеда). Consilium medicum 2010; 12(4):44-8.
27. World Health Organization. Glossary of globalization, trade and health terms.
28. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности генериков. Здоровоохранение 2010; 11:15-27.
29. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. Clin Drug Investig 2005; 25:135-52.
30. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. J Chemother 2003; 15:357-68.
31. Панюшин Р. Оригинальные и генериковые препараты: единство или борьба противоположностей? Фарм вестник 2003; 16:23.
32. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов П.С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные

- исследования? Клин микробиол антимикроб химиотер 2010; 12:31-40.
33. Rodriguez C.A., Agudelo M., Zuluaga A.F., Vesga O. *In vitro* and *in vivo* comparison of the anti-staphylococcal efficacy of generic products and the innovator of oxacillin. *BMC Infect Dis* 2010; 10:153.
  34. Rijal S., Chappuis F., Singh R., et al. Sodium stibogluconate cardiotoxicity and safety of generics. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2003; 97:597-8.
  35. Hanif M., Mobarak M.R., Ronan A., et al. Fatal renal failure caused by diethylene glycol in paracetamol elixir: the Bangladesh epidemic. *BMJ* 1995; 311:88-91.
  36. Характеристика российского рынка лекарственных средств. Торгово-промышленная палата Российской Федерации. Доступно по адресу в интернете: <http://www.tpprf.ru/ru/committee/kombezh/anm/>
  37. Wertheimer A.I., Chaney N.M., Santella T. Counterfeit pharmaceuticals: current status and future projections. *J Am Pharm Assoc* 2003; 43:710-8.
  38. Белоусов Ю.Б. Дженерики – мифы и реалии. *Remedium* 2003; 7-8:4-9
  39. Реестр лекарственных средств России. Электронная база данных. Доступно по адресу в интернете: <http://regmed.ru>
  40. World Health Organization, Pharmaceutical Regulatory Authority. Guidelines on application for registration of herbal medicines. First Edition.
  41. World Health Organization. Guideline on submission of documentation for a multisource (generic) finished pharmaceutical product (FPP): preparation of product dossiers (PDS) in common technical document (CTD) format. 2010.