

С.Н. Гайдукова  
О.А. Карнабеда

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев, Украина

## ОРИГИНАЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ИЛИ ГЕНЕРИК?

**Резюме.** Перед врачом в повседневной практике возникает непростой вопрос выбора препарата для лечения: оригинальный препарат или генерик? Результаты исследования, проведенные в лаборатории «ACC GmbH Analytical Concepts» (Германия), свидетельствуют о том, что фармацевтическое качество (содержание активной субстанции и примесей) отечественного генерического препарата Филграстим не отвечает спецификации качества оригинального препарата Нейпогена (филграстим).

**Ключевые слова:** генерики, оригинальные препараты, нейпоген, филграстим.

В Украине, как и во всем мире, заболеваемость злокачественными новообразованиями по-прежнему остается актуальной проблемой. По результатам эпидемиологического исследования установлено, что риск заболеть раком составляет 27,7% для мужчин и 18,5% для женщин, то есть на протяжении 75 лет жизни злокачественные новообразования в Украине диагностируют у каждого 3–4-го мужчины и у каждой 5–6-й женщины. Однако высокая социально-экономическая значимость обусловлена не только большим количеством больных с онкопатологией, но и высокой летальностью, потерей трудоспособности и инвалидизацией. Согласно статистическим данным в Украине злокачественные новообразования являются третьей по распространенности причиной смерти. В Украине смертность от онкологических заболеваний среди лиц трудоспособного возраста составляет 14% среди мужчин и 29% среди женщин [3].

Учитывая чрезвычайную значимость проблемы лечения онкологических заболеваний (как гемобластозов, так и солидных опухолей), разрабатывают новые препараты и проводят более интенсивные протоколы лечения [4]. Прогресс в лечении при большинстве опухолей достигнут благодаря интенсификации химиотерапии (ХТ). «Ценой» интенсификации стало повышение токсичности, прежде всего гематологической. Одним из наиболее грозных проявлений гематологической токсичности является нейтропения (Н) и связанные с ней инфекционные осложнения [6, 8, 9, 18].

По данным J.Y. Vlaу и соавторов Н IV ст. отмечали у 168 (51%) из 329 больных, получавших различные ХТ-режимы при лечении лимфом (n = 109) или солидных опухолей (n = 220) [6]. В одном из клинических исследований при мелкоклеточном раке легкого Н IV ст. отмечали у 60 из 159 (38%) больных, получавших цисплатин и этопозид, и у 81 из 156 (52%) больных, получавших циклофосфамид, доксорубин и винкристин (CAV). В серии из 9 исследований, проведенных у пациентов с мелкоклеточным раком легкого, получавших терапию циклофосфамидом, доксорубицином и этопозидом (CAE), частота фебрильной Н (ФН) варьировала от 6 до 79% (медиана — 35%). Однако в исследованиях, в кото-

рых при мелкоклеточном раке легкого использовали режим CAV (циклофосфамид, доксорубин и винкристин) ФН отмечали реже (4–51%) [4]. Разные схемы полихимиотерапии (ПХТ) с разной частотой вызывают развитие Н (табл. 1) [4].

Таблица 1

Режимы ХТ с высоким риском ФН

Локализация опухолевого процесса	Категория риска ФН, %	Режим терапии	Риск ФН, %
Рак молочной железы	Высокий риск: > 20%	АС <sup>1</sup> доцетаксел	25
		Паклитаксел АС <sup>1</sup>	40
		Доксорубин/доцетаксел	33–48
		Доксорубин/паклитаксел	21–32
Рак яичника	> 20%	ТАС <sup>2</sup>	21–24
		Доцетаксел	33
Неходжкинские лимфомы	> 20%	Паклитаксел	22
		СНОР <sup>3</sup> -21	17–50
		ДНАР <sup>4</sup>	48
Немелкоклеточный рак легкого	> 20%	ESHAP <sup>5</sup>	30–64
		DP <sup>6</sup>	26
Колоректальный рак	10–20%	Этопозид/цисплатин	54
		флуороурацил/кальций фолинат	15
		FOLFIRI <sup>7</sup>	14

<sup>1</sup>АС (доксорубин/циклофосфамид); <sup>2</sup>ТАС (доцетаксел/доксорубин/циклофосфамид); <sup>3</sup>СНОР (циклофосфамид/доксорубин/винкристин/преднизолон); <sup>4</sup>ДНАР (цисплатин/дексаметазон/цитарабин); <sup>5</sup>ESHAP (метилпреднизолон/этопозид/цитарабин/цисплатин); <sup>6</sup>DP (доцетаксел/карбоплатин); <sup>7</sup>FOLFIRI (ириротекан/кальций фолинат/флуороурацил).

Н — наиболее значимое осложнение ХТ, что может привести к снижению дозы цитостатических препаратов или к увеличению периода между курсами терапии, что снижает эффективность терапии и приводит к неполноценному лечению, снижая шансы на выживание [15, 18, 19].

Появление в 90-х годах XX ст. гранулоцитарных колониестимулирующих факторов (Г-КСФ) позволило онкологам получить мощное средство для регуляции нейтрофильного роста кроветворения и, таким образом, дало возможность проводить ХТ в полных дозах и в установленные сроки. Нейпоген (филграстим) является первым из Г-КСФ, эффективность которого была доказана наибольшим количеством рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований в качестве сопроводительной терапии при проведении ХТ солидных опухолей и гемобластозов [15]. Эффективность и безопасность применения Нейпогена была доказана и у детей с онкопатологией

## ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

при проведении ХТ [14, 19]. Нейпоген — первый из Г-КСФ, доказавший эффективность и безопасность при остром миелолейкозе [12].

Учитывая высокую эффективность и безопасность Нейпогена, понятен интерес различных генерических компаний к выпуску собственных препаратов Г-КСФ с действующим веществом филграстим.

Современный фармакологический рынок Украины имеет в арсенале как оригинальный (брендовый) препарат Нейпоген (филграстим), так и генерические препараты (ГП) филграстима. И перед врачом в повседневной практике возникает непростой вопрос выбора препарата для профилактики или лечения Н: насколько генерик сопоставим с оригиналом?

Для того чтобы дать ответ на эти вопросы, вначале необходимо дать определение брендам и генерикам. Согласно с определением Европейской комиссии EU Directive 2004/27 оригинальный препарат (ОП) — это впервые синтезированный лекарственный препарат, который прошел полный цикл доклинических и клинических исследований, активные ингредиенты которого защищены патентом. ГП — это копия оригинала. Фирмы производители ГП после окончания срока патентной защиты ОП начинают производство его аналога. Однако правила регулирования процедуры регистрации ГП в Европе упрощены. Необходимые для регистрации ГП документы включают доказательства достоверности субстанции, общие сведения о фармацевтических характеристиках препарата (стабильность активной субстанции и т.д.), а также результатах исследований его биоэквивалентности [11]. Согласно требованию к производству ГП биоэквивалентность может колебаться в пределах 80–125% по сравнению с ОП. Достаточно тяжело поверить в то, что такой размах границ биодоступности не отражается на терапевтическом эффекте.

Оценка эффективности ГП проводят на здоровых добровольцах путем приема одноразовой низкой дозы и сравнивается с ОП. Если согласно результатам исследования биоэквивалентность одноразовой низкой дозы ГП отвечает такой же ОП, то автоматически считается, что генерик имеет такое же действие, как и бренд. Но необходимо обратить внимание на несколько факторов, которые могут быть причиной разных несоответствий в действии ГП и ОП. Действие одной дозы, которую применяют при исследовании эффективности генериков, не является подтверждением того, что данный препарат будет эффективным при стабильной концентрации длительный период времени, как это наблюдается в случае ОП. Кроме того, исследования проводят на здоровых добровольцах, в то же время известно, что биохимические процессы у здорового человека отличаются от биохимических процессов больного человека. Также технология производства ГП не всегда точно отвечает технологии производства ОП.

Качество различных ГП не одинаковое. Иногда активное вещество для генерика синтезируется в странах третьего мира, а готовая врачебная форма производит-

ся в развитых странах. Медикаментозное средство в таких случаях может рекламироваться как продукт европейской или американской компании. Такие сведения обычно не публикуются, что существенно осложняет выбор препарата для рациональной терапии. ГП содержит молекулу действующего вещества, которое должно быть таким же, как и в ОП, но кроме этого, в нем имеются и другие составляющие, такие как стабилизаторы, наполнители, ароматизаторы; они, как правило, отличаются от тех, которые находятся в ОП. Эти вещества могут влиять или изменять степень и скорость метаболизма основного вещества в организме. Любое изменение в составе вспомогательных веществ или оболочки лекарственного препарата может существенно изменить его качество, биодоступность, привести к токсическим или аллергическим явлениям. Следовательно, ГП могут отличаться по своим фармакокинетическим или фармакодинамическим свойствам от ОП [1].

Клиническое значение копий ОП, не соответствующих стандартам качества, трудно оценить количественно, а опубликованных доказательных данных мало. Тем не менее показано, что качество, не достигающее стандартного, может отрицательно влиять на клинические характеристики противоинфекционных средств [20], эритропоэтина [7, 17], антиаритмических препаратов [16, 21]. Длительные опасения относительно замены противоэпилептических препаратов на генерики привели к тому, что во многих странах такой подход активно не рекомендуется [10, 13].

Показано, что различия форм выпуска препаратов также влияют и на безопасность больных. Так, добавление этилендиамина тетрауксусной кислоты в сарграмостим, миелоидный ростовой фактор, который применяли для снижения частоты инфекций у больных, получающих индукционную ХТ, привело к повышению частоты спонтанных сообщений о нежелательных явлениях и прекращению производства модифицированной формы выпуска [5]. По этой причине важно, чтобы врачи и фармацевты хорошо понимали свойства генериков и возможность их применения в качестве альтернативы хорошо зарекомендовавшему себя ОП.

В связи с вышесказанным безусловный интерес представляет исследование, посвященное сравнительному анализу фармацевтического качества ГП филграстима (Филграстим, «Биофарма»; номер партии: В1033) в сопоставлении с оригинальным препаратом Нейпоген (номер партии: 10106) производства компании «Хоффманн-Ля Рош» [2]. Исследования проведены в лаборатории «ACC GmbH Analytical Concepts» (Германия). Данная лаборатория имеет сертификат соответствия требованиям Надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice), выданный Федеральным Институтом оценки рисков Федеративной республики Германия, и проводит свою деятельность в соответствии с международными и национальными стандартами и руководствами (FDA, CPMP, ICH, GCP, GLP, GMP). С деятельностью лаборатории можно ознакомиться на официальном веб-сайте (<http://www.accgmbh.com>).

Цель исследования — определение содержания специфического белка, белковых агрегатов, соотношения концентрации Г-КСФ (филграстим) и вспомогательных веществ (Ох.Мет. (метионин сульфоксида) 122 и Ох.Мет. (метионин сульфоксида) 127/138) в генерическом Филграстиме по сравнению с Нейпогеном. Применяли аналитические методы исследования: эксклюзивная хроматография и высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Аналитические методы.** Определение содержания белка и белковых агрегатов проводили с помощью эксклюзивной хроматографии с использованием ультрафиолетового детектора. Определение соотношения концентрации Г-КСФ, а также концентрации вспомогательных веществ метионина сульфоксида 122 (Ох. Мет. 122) и метионина сульфоксида 127/138 (Ох. Мет 127/138) проводили с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектором. **Эксклюзивная хроматография (содержание белка и белковых агрегатов):** насос (Jasco PU-1580, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); автоматическая пипетка (Jasco, AS-1550, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); детектор (Jasco, UV-2075 Плюс, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); регистрация данных (программное обеспечение «Vorwin», версия 1.21, Jasco, Groß-Umstadt, Германия, на «НТ» ПК «Pentium II», 266 МГц). **Высокоэффективная жидкостная хроматография:** насос (Jasco PU-1580, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); автоматическая пипетка (Jasco, AS-1550, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); детектор (Jasco, UV-2075 Плюс, Jasco, Groß-Umstadt, Германия); регистрация данных (программное обеспечение «Vorwin», версия 1.21, Jasco, Groß-Umstadt, Германия, на «НТ» ПК «Pentium II», 266 МГц).

Хроматограммы, полученные при определении содержания филграстима в ГП, в Нейпогене и в стандарте для сравнения представлены на рис. 1 (а, б, в) и в табл. 1.

Таблица 1

Результаты исследования с помощью эксклюзивной хроматографии

Параметр	Филграстим – ГП	Нейпоген
Содержание белка, мг/мл	0,154	0,288
Белковые агрегаты, %	< 0,1	< 0,1

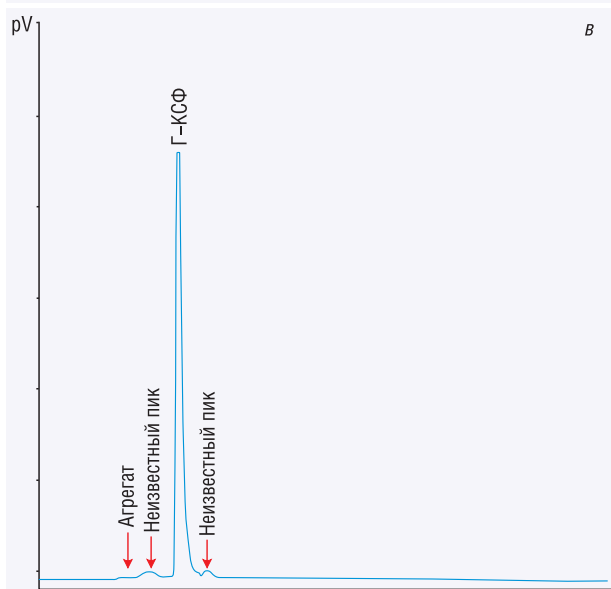
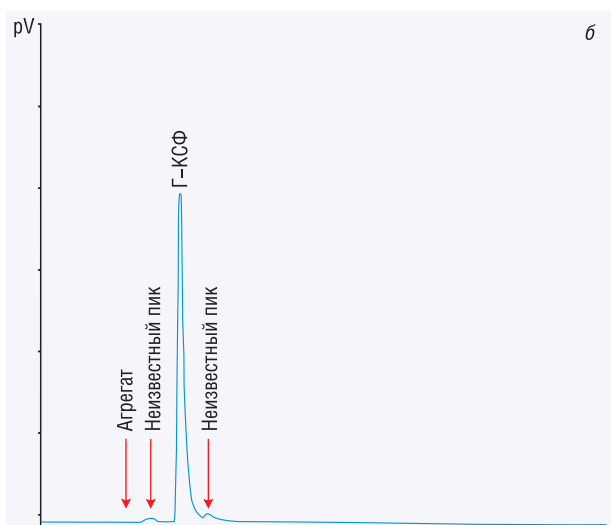
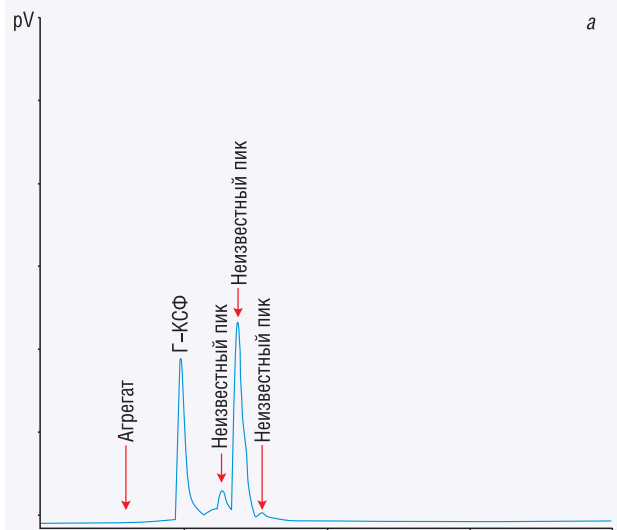


Рис. 1. Хроматограммы ГП филграстима (а), Нейпогена (б), стандарта для сравнения (в)

Как видно на хроматограммах, в исследованном ГП содержится дополнительный высокий неизвестный пик (см. рис. 1а), который отсутствует на хроматограмме препарата Нейпоген (см. рис. 1б), а также стандарта для сравнения (см. рис. 1в).

Результаты, полученные при высокоэффективной жидкостной хроматографии (соотношение концентрации Г-КСФ и вспомогательных веществ) представлены на рис. 2 (а, б) и в табл. 2. Как видно из представленных данных, содержание специфического белка в генерическом филграстиме ниже, чем в Нейпогене. Кроме того, на хроматограмме для количественного анализа в ГП зарегистрирован высокий неизвестный пик. В генерическом филграстиме количество вспомогательных веществ (Ох. Мет. 122 и Ох. Мет. 127/138) почти втрое больше, чем в Нейпогене.

Таблица 2

Результаты исследования с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии

Параметр	Филграстим – ГП	Нейпоген
Главный пик Г-КСФ (площадь – %)	97,42	99,15
Ох. Мет. 122 (площадь – %)	0,18	0,08
Ох. Мет. 127/138 (площадь – %)	1,45	0,47

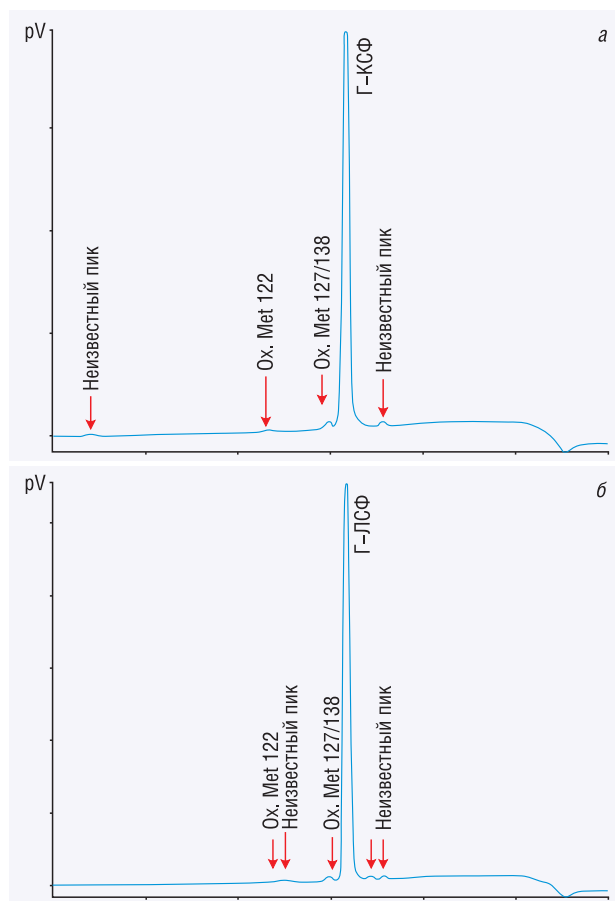


Рис. 2. Хроматограмма определения Г-КСФ и вспомогательных веществ в генерическом филграстиме (а) и Нейпогене (б)

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что содержание активной субстанции и примесей в генерическом филграстиме не соответствует показателям Нейпогена, что может снизить как эффективность лечения, так и его безопасность.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов ЮБ, Зырянов СК. Дженирики или бренды: pro et contra. Клин практ 2002; 3: 95–101.
2. Выдержка, сделана из полного текста перевода Аналитического Отчета, выполненного Агентством переводов «Веди» 29.11.2006 г.
3. Шалимов СА, Литвиненко АА, Федоренко ЗП. Состояние онкологической помощи населению Украины и пути ее совершенствования. Здоровье Украины, 2008. 199.
4. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. Eur J Cancer 2006; 4 (15): 2433–53.
5. Bayer Healthcare Pharmaceuticals. Important Leukine safety information: US market withdrawal and replacement for Liquid Leukine. [http://www.fda.gov/CDER/drug/shortages/leukine\\_DHCPInstructions\\_Formulation.pdf](http://www.fda.gov/CDER/drug/shortages/leukine_DHCPInstructions_Formulation.pdf)
6. Blay JY, Chauvin F, Le Cesne B, et al. Early lymphopenia after cytotoxic chemotherapy as risk factor for febrile neutropenia. J Clin Oncol 1996; 14: 636–43.
7. Boven K, Stryker S, Knight J, et al. The increased incidence of pure red cell aplasia with an Eprex formulation in uncoated rubber stopper syringes. Kidney Int 2005; 67: 2346–53.
8. Clark AC, Lyman GH, Castro AA, et al. Colony-Stimulating Factors for Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Meta-

Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol 2005; 23 (18): 4198–214.

9. Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy-induced neutropenia. Risks, consequences and new directions for its management. Cancer 2004; 100: 228–37.

10. Crawford P, Feely M, Guberman A, et al. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? A review of issues. Seizure 2006; 15: 165–76.

11. Directive 2004/27/EC of the European parliament and of the council of 31 March 2004 (amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use). Off J Eur Un 2004; 30 (4): 36–54.

12. Garcia-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of High-Risk Febrile Neutropenia: a Multicenter Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93 (1): 31–8.

13. Gross R. New findings in epilepsy from the 60 th Annual Meeting of the American Epilepsy Society: an expert interview. Medscape Neurol Neurosurg, 2006; 8. <http://www.medscape.com/viewarticle/549148>

14. Heath JA, Steinherz PG, Altman A, et al. Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children With High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia: A Children's Cancer Group Study. J Clin Oncol 2003; 21 (8): 1612–7.

15. Hoelzer D. Hematopoietic Growth Factors — Not Whether, but When and Where. N Engl J Med 1997; 336 (25): 1822–4.

16. Kowey PR. Issues in bioequivalence and generic substitution for antiarrhythmic drugs (editorial). <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3015266>

17. Limaye S, Steele RH, Quin J, et al. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. J Allerg Clin Immunol 2002; 110: 530.

18. Moreau M, Klastersky J, Schwarzbald A, et al. A general chemotherapy myelotoxicity score to predict febrile neutropenia in hematological malignancies. Ann Onc 2009; 20 (3): 513–9.

19. Mitchell PL, Morland B, Stevens MC, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. J Clin Oncol 1997; 1: 1163–70.

20. Newton PN, Green MD, Fernandez FM, et al. Counterfeit anti-infective drugs. Lancet Infect Dis 2006; 6: 602–13.

21. Reiffel JA. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. Am J Cardiol 2000; 85: 46–52.

### ORIGINAL DRUG OR GENERIC?

S.N. Gaydukova, O.A. Karnabeda

**Summary.** A doctor in everyday practice has not simple question of treatment options: generic or original drug? Results of research, carried out in laboratory «ACC GMBH Analytical Concepts» (Germany), testify that pharmaceutical quality (contents of active substance and impurities) of generic drug Filgrastim (Biofarma) does not correspond to the quality of original drug Neupogen (filgrastim, F.Hoffmann-La Roche).

**Key Words:** generic drug, original drug, Neupogen, filgrastim.

#### Адрес для переписки

04112, Киев, ул. Дорогожицкая, 9  
Национальная медицинская академия  
последипломного образования  
им. П.Л. Шупика МЗ Украины,  
кафедра гематологии и трансфузиологии