

Сравнительная оценка фармацевтического качества препаратов анастрозола

Ю.Б. Белоусов^{1,2}, А.В. Соколов¹, С.К. Зырянов^{1,2}, А.А. Лелищенко¹,
А.В. Камаев¹, Ю.Б. Зверков¹

¹ — ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации», г. Москва

² — ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, г. Москва

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) в настоящее время — это наиболее часто диагностируемое онкологическое заболевание у женщин. Предполагается, что за период с 2001 по 2010 год будет выявлено 5 миллионов новых случаев этого заболевания в мире. К сожалению, несмотря на все достижения в диагностике и лечении РМЖ, более 50 % пациентов погибают от распространённого РМЖ. Большая часть опухолей молочной железы имеет рецепторы к эстрогенам и, соответственно, рост этих опухолей может быть стимулирован эстрогенами. У женщин в постменопаузе основным источником циркулирующих эстрогенов является андростендион, синтезируемый надпочечниками. В периферических тканях (например, в жировой ткани) при участии фермента ароматазы он превращается в эстрон и в дальнейшем, в эстрадиол [1].

Таким образом, лечение гормонозависимых опухолей молочной железы должно быть направлено на снижение уровня эстрогенов, что может произойти вследствие овариоэктомии у женщин в пременопаузе или использования антиэстрогенных препаратов как в пре-, так и в постменопаузе.

Первые представители класса ингибиторов ароматазы не нашли достаточно широкого применения в медицинской практике вследствие неселективности своего действия и необходимости парентерального введения. Ситуация с использованием препаратов, обладающих сходным механизмом, изменилась с появлением нового нестероидного ингибитора ароматазы анастрозола. Препарат не обладает прогестогенной, андрогенной и эстрогенной активностью. В суточных дозах до 10 мг анастрозол не оказывает влияния на секрецию кортизола и альдостерона, следовательно, при применении

анастрозола не требуется заместительного введения кортикостероидов.

Анастрозол применяется при адъювантном лечении ранних стадий эстроген-положительного РМЖ, а также для лечения распространённого РМЖ у женщин в постменопаузе.

В проведённых клинических исследованиях установлено, что эффективность анастрозола прямо коррелирует с принимаемой дозой. Так, в исследовании фармакокинетики, проведённом на здоровых женщинах с сохранённой репродуктивной функцией, показано, что изменение синтеза гормонов гипофиза при применении данного препарата происходит практически линейно при эскалации принимаемой дозы с 5 до 20 мг [2].

Аналогичные зависимости установлены во влиянии приёма препарата на уровень сывороточного эстрадиола у женщин в постменопаузе. Чрезвычайно важным является тот факт, что снижение уровня циркулирующего эстрадиола отмечалось только на 6 день от начала приёма анастрозола. Таким образом, можно полагать, что одним из факторов, обуславливающих эффективность проводимой терапии, является кумулятивная доза препарата.

В исследовании, проведённом с участием 14 женщин в постменопаузе, у которых диагностированы распространённые формы РМЖ с наличием рецепторов к эстрогенам, было установлено, что применение анастрозола сопровождается снижением концентрации эстрогенов и внутри опухоли. Через 15 недель приёма анастрозола оказалось, что внутриопухолевые концентрации эстрадиола, эстрона и эстрона сульфата достигли значений в 11,1, 16,7 и 26,6 %, соответственно, от базового уровня. У трёх пациенток уровень перечисленных гормонов был ниже предела детекции [3]. Нельзя не отметить, что анастрозол об-

ладает достаточно благоприятным профилем безопасности. Из неблагоприятных побочных реакций, которые развиваются часто, можно отметить «приливы» жара, артралгию, сухость влагалища. Приём препарата может вызвать снижение минеральной плотности костной ткани в связи со снижением уровня циркулирующего эстрадиола, тем самым, повышая риск возникновения остеопороза и перелома костей.

Учитывая высокую эффективность препарата в лечении РМЖ, становится понятным интерес фармацевтических компаний к производству генерических копий анастрозола. По данным на 10.02.2010 г., в РФ зарегистрированы 1 оригинальный препарат и 3 воспроизведённых препарата анастрозола [4]. Учитывая растущую обеспокоенность пациентов, широкой медицинской общественности, регуляторных органов, связанную с зачастую неудовлетворительной клинической эффективностью при применении генериков, было решено провести выборочный сравнительный фармакохимический анализ лекарственных форм анастрозола различных производителей с целью изучения их фармацевтической эквивалентности.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

1. исследовать кинетику растворения представленных препаратов;
2. определить количественное содержание активного вещества в предоставленных образцах;
3. сравнить содержание микропримесей в исследуемых лекарственных формах препаратов;
4. исследовать микробиологическую чистоту препаратов;
5. исследовать компонентный состав каждой лекарственной формы методами оптической микроскопии и инфракрасной спектроскопии.

В качестве объектов исследования были избраны лекарственные препараты анастрозола, выпускаемые различными производителями: «Аримидекс» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, производства компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США; «Анастера» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, производства компании «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина; «Веро-Анастрозол» — таблетки, покрытые плёночной оболочкой, № 28, содержащие активное вещество анастрозол в количестве 1 мг, произ-

водства компании ОАО «Верофарм», Россия.

Все выбранные образцы были закуплены в розничной аптечной сети в количестве, достаточном для проведения данного исследования в соответствии с требованиями Государственной Фармакопеей (ГФ).

Проведённые исследования выполнены сотрудниками Испытательной лаборатории ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации» в полном соответствии с требованиями нормативной документации и требованиями ГФ выпуск XI, с использованием современного оборудования.

Объекты исследования

1. Таблетки «Аримидекс[®]», покрытые оболочкой, № 28, 1 мг производства компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США. Серия: DF 960, произведены: 02/2006, годен до: 02/2011.

Состав: 1 таблетка, покрытая оболочкой содержит:

активное вещество: анастрозол 1 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон, карбоксиметил крахмал натрия, магния стеарат, вода очищенная

состав оболочки: макропол 300, гипромеллоза, титана диоксид, вода очищенная.

2. Таблетки «Анастера[®]», покрытые плёночной оболочкой, № 28, 1 мг, производства компании «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина. Серия: ANO12 A, произведены: 05/09/08, годен до: 09/2010.

Состав: 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой содержит:

активное вещество: анастрозол 1 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, повидон (поливинилпирролидон К-30), карбоксиметилкрахмал натрия, магния стеарат, опадрай II белый, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 28–40 %, лактозы моногидрат 21–40 %, макропол (полиэтиленгликоль 4000) 8–14 %, титана диоксид (E171) 20–30 %.

3. Таблетки «Веро-Анастрозол[®]», покрытые плёночной оболочкой, № 28, 1 мг, производства компании ОАО «Верофарм», Россия. Серия: произведены: 10808, годен до: IX 10.

Состав: 1 таблетка, покрытая плёночной оболочкой, содержит:

активное вещество: анастрозол 1 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактоза (сахар молочный), повидон (поливинилпирролидон), карбоксиметилкрахмал натрия (прмогель), магния стеарат,

состав оболочки: гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), повидон (поливинилпирролидон), полисорбат (твин-80), тальк (магния гидроксисиликат), титана диоксид.

Представленные образцы были исследованы на соответствие требованиям нормативной документации (НД), причём, для корреляции полученных данных, исследования проводили по НД фирмы производителя и разработчика данного препарата — компании «АстраЗенека Фармасьютикалс ЛП.», США.

Исследования на подлинность, исследование кинетики растворения, количественное определение и содержание микропримесей проводили с использованием хроматографического оборудования — хроматографический комплекс «Varian», насосы ProStar 210, автосамплер ProStar 410, УФ детектор ProStar 325. Для хроматографического разделения использовали хроматографические колонки и подвижную фазу, описанную в НД фирмы.

Результаты и обсуждение

Исследование представленных на анализ образцов на подлинность подтверждалась методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) по сопоставлению на хроматограммах времён удерживания анастрозола стандартного и испытуемого растворов.

Процентное отношение значений времён удерживания стандарта и анализируемых образцов составило для таблеток покрытых оболочкой «Аримидекс» 99,15 %, для таблеток покрытых оболочкой «Анастера» 100,5 %, для таблеток покрытых оболочкой «Веро-анастрозол» 99,43 %. Все полученные значения укладывались в интервал допустимых значений от 98 до 102 %.

Определение средней массы и отклонений в массе проводили по методике и в соответствии с требованиями ГФ XI, вып. 2, стр. 156. Результаты данного теста представлены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты определения средней массы таблеток и отклонения от средней массы

Объект	Средняя масса 20 таблеток, мг	Отклонение в массе отдельных таблеток, мг
«Аримидекс»	103	1±; менее (7,5 %)
«Анастера»	126	3±; менее (7,5 %)
«Веро-анастрозол»	104	1±; менее (7,5 %)

Из представленных значений видно, что отклонение от средней массы таблеток соответствует требованиям ГФ XI выпуск 2.

Следует отметить, что средняя масса таблеток «Анастера» не укладывается в интервал средней массы таблетки по НД 42–10755–04 для таблеток покрытых оболочкой «Аримидекс», который составляет 97–107 мг. Но в тоже время удовлетворяет требованиям НД 42–14397–06 для таблеток покрытых оболочкой «Анастера», где интервал составляет 121,6–134,4 мг.

Исследование растворимости осуществляли в соответствии с основной методикой Метода II Фармакопеи США на лопастной мешалке. Данное исследование проводили на оборудовании фирмы «VARIAN» модели «VARIAN DISSOLUTION TEST VK 7025». Определение количества растворившегося анастрозола проводили методом ВЭЖХ.

Из результатов проведённого исследования следовало, что в контрольной точке равной 30 мин по НД 42–10755–04 все лекарственные формы дают более 85 % растворения от заявленного количества.

Исследование распадаемости препаратов проводили на оборудовании «VARIAN VK 100» фирмы «VARIAN».

Тест на распадаемость все представленные для исследования препараты так же прошли с положительной оценкой.

Количественное определение проводили методом ВЭЖХ по внешнему стандарту с использованием только свежеприготовленных растворов. На основании проведённых измерений систему для количественного определения можно было считать пригодной.

В табл. 2 приведены данные количественного определения испытуемых препаратов и нормы НД, по которому проводился тест.

Таблица 2

Результаты количественного определения содержания анастрозола в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастрозол»

Препарат	Количественное содержание активного компонента (анастрозол) мг/таблетку	Требование НД 42–10755–04
«Аримидекс»	0,98	0,95–1,05 мг/таб.
«Анастера»	0,91	
«Веро-анастрозол»	0,95	

Из приведённых в табл. 2 данных следует, что для таблеток покрытых оболочкой «Анастера» было получено значение содержания анастразола равное 0,91 мг/таб., что не соответствует требованиям НД 42-10755-04, а так же НД 42-14397-06 для таблеток, покрытых оболочкой, «Анастера».

Определение посторонних примесей заключалось в сравнении пиков на хроматограммах испытуемых растворов с пиками на хроматограммах стандартного образца, раствора активного ингредиента и специального реактива методом ВЭЖХ.

Совпадающие пики на хроматограммах испытуемого раствора, стандартного образца, раствора активного ингредиента и специального реактива не учитывали.

Идентификацию примесей проводили по относительным временам удерживания (RRT), приведённых в НД 42-10755-04.

Результаты исследования образцов препарата на посторонние примеси и проведения соответствующих НД 42-10755-04 приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс» суммарное содержание примесей ниже, чем в двух других препаратах. Необходимо отметить, что в таблетках покрытых оболочкой «Анастера» суммарное содержание примесей превышает значение нормы суммарного содержания примесей заложенной в НД 42-10755-04 («Аримидекс»),

но в тоже время не превышает норм содержания примесей заложенных в НД 42-14397-06 («Анастера»). Сумма примесей по НД 42-14397-06 («Анастера») не должна превышать 3 % (рис. 1).

Определение однородности дозирования проводили методом ВЭЖХ по внешнему стандарту с использованием только свежеприготовленных растворов. Данные, полученные в результате этого теста, приведены в табл. 4.

Результаты, приведённые в табл. 4 свидетельствуют, что заявленные значения для таблеток «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастразол» соответствуют требованиям НД 42-10755-04.

Определение содержания воды проводили методом кулонометрического титрования К. Фишера.

Из представленных в табл. 5 результатов видно, что все три препарата прошли тест с положительной оценкой.

Все представленные на испытания образцы лекарственных препаратов прошли тесты на исследование микробиологической чистоты и соответствовали требованиям НД и ГФ XI выпуск 2. Однако следует отметить, что таблетки препарата «Аримидекс» контаминированы микроорганизмами в наименьшей степени, чем два других образца.

Для изучения компонентного состава изучаемых образцов нами было предложено провести исследование методами оптической микроскопии и инфра-

Таблица 3

Результаты определения содержания посторонних примесей в таблетках, покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастразол», в %

Показатели (Посторонние примеси)	Нормы по НД 42-10755-04	«Аримидекс»	«Анастера»	«Веро-анастразол»
Анастразола бис-амид	не более 0,1 %	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения	ниже предела обнаружения
Анастразола моноацид моноамид	не более 0,1 %	0,02 %	0,06 %	0,01 %
Анастразола моноамид мононитрил	не более 0,1 %	ниже предела обнаружения	0,03 %	0,06 %
Анастразола бис-кислота	не более 0,1 %	0,05 %	0,03 %	ниже предела обнаружения
Анастразола моноацид мононитрил	не более 0,1 %	0,02 %	ниже предела обнаружения	0,01 %
Каждой неизвестной примеси	не более 0,1 %	0,06 %	0,04 % 0,03 % 0,02 % 0,02 % 0,01 % 0,01 %	0,05 % 0,02 % 0,04 % 0,01 %
Общая сумма примесей	не более 0,2 %	0,15 %	0,27 %	0,19 %

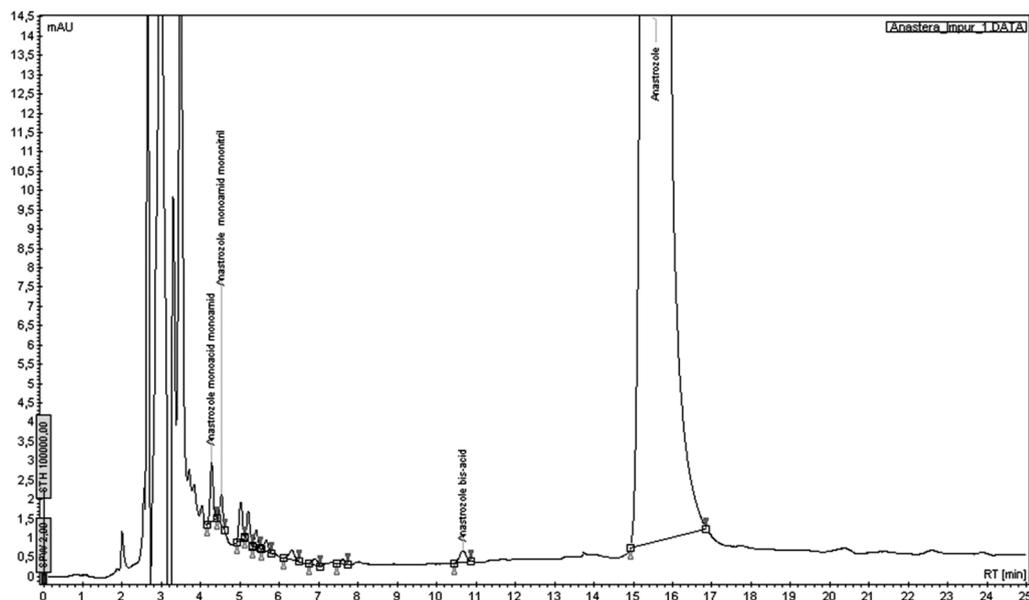


Рис. 1. Хроматограмма образца, приготовленного из таблеток, покрытых плёночной оболочкой «Анастера», для определения посторонних примесей

спектрометр «Nexus» («Thermo Nicolet», США) при следующих условиях: верхняя маскирующая переменная апертура, объектив Refflachromat 15 x, детектор МСТ-А, разрешение 8 см⁻¹, количество сканирований 120, режим «отражение». Пробы каждого препарата поочередно раскатывали по поверхности полированной металлической подложки при помощи роликового ножа, сигнал регистрировали с различных площадок тонких слоёв.

Результаты количественного определения содержания анастрозола в таблетках покрытых оболочкой «Аримидекс», «Анастера» и «Веро-анастрозол» в тесте однородность дозирования

Препарат	Количественное содержание активного компонента (анастрозол) в % от заявленного	Требование НД 42-10755-04
«Аримидекс»	101,4	85-115 %
«Анастера»	92,1	
«Веро-анастрозол»	96,7	

Определение содержания воды по методу К. Фишера

Препарат	Вода (по методу К. Фишера), %	Требование НД 42-10755-04, в %
«Аримидекс»	5,2	Не более 7
«Анастера»	6,4	
«Веро-анастрозол»	6,4	

красной спектроскопии. Для этого от каждого из препаратов отбирали множественные пробы, которые подвергали молекулярному спектральному анализу.

Молекулярный состав изучали на исследовательском комплексе ИК микроскоп «Continuum» — ИК

Интерпретация с применением электронных баз данных (библиотек спектров Georgia State Forensic Drugs, Toronto Forensic, Aldrich FT-IR Collection Edition II, HR Aldrich Condensed Phase и др.) свидетельствует о том, что качественный и количественный состав исследуемых препаратов (анастрозол, лактоза, целлюлоза) соответствует составу лекарственной формы препарата, который был заявлен производителями.

На основании проведённого ИК-спектрального анализа установлено, что все лекарственные средства также соответствуют своему компонентному составу, приведённому в аннотации.

Выводы

В результате проведённого фармакохимического исследования трёх лекарственных форм анастрозола было выявлено несоответствие требованиям НД у препарата «Анастера» производства фирмы «Лаборатория Блипак С. А.», Аргентина по следующим показателям: количественное содержание, посторонние примеси, средняя масса. Таблетки производства компании «Веро-фарм» — «Веро-анастрозол» практически по всем изученным показателям прошли испытание на соответствие требованиям НД.

Обсуждая проблему применения оригинальных и генерических препаратов, важно подчеркнуть, что по определению ВОЗ, воспроизведённый лекарственный препарат (генерик) — лекарственный продукт, обладающий доказанной терапевтической взаимо-

заменяемостью с оригинальным лекарственным препаратом аналогичного состава, выпускаемый иным, нежели разработчик оригинального, производителем без лицензии разработчика.

Иными словами, генерик и оригинальный препарат должны быть терапевтически эквивалентны — т. е. они должны быть фармацевтически эквивалентны и можно ожидать, что они будут иметь одинаковый клинический эффект и одинаковый профиль безопасности при введении пациентам.

К сожалению, имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований эквивалентности оригинальных и генерических препаратов не всегда позволяют сделать вывод об их полной взаимозаменяемости. Клиническое значение копий оригинального препарата, не соответствующих стандартам качества, трудно оценить количественно, а опубликованных

доказательных данных мало. Тем не менее, показано, что не достигающее стандартного качества может отрицательно повлиять на клинические характеристики противоинфекционных средств [5], эритропоэтина [6, 7], антиаритмических препаратов [8, 9], а длительные опасения относительно замены противоэпилептических препаратов на генерики привели к тому, что во многих странах такой подход активно не рекомендуется [10, 11].

Учитывая вышеизложенное, а также описанную выше зависимость эффекта применения анастрозола от его кумулятивной дозы, можно полагать, что доказанная фармацевтическая неэквивалентность одного из генериков анастрозола оригинальному препарату приведёт к изменению эффективности применения генерического препарата в клинической практике.

Литература

1. Dixon J. M., Renshaw L., Bellamy C. et al. The effects of neoadjuvant anastrozole (Arimidex) on tumor volume in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, double-blind, single-center study//Clinical Cancer Research.- 2000.- V. 6.- P. 2229–2235
2. Tredway D. R., Buraglio M., Hemsey G. et al. A phase I study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of single- and multiple dose anastrozole in healthy, premenopausal female volunteers//Fertility and sterility.- V. 82, N.6.- P. 1587–1592
3. Arimidex Product monograph. AstraZeneca Canada inc. 2008; p.15
4. www.regmed.ru
5. Newton P. N., Green M. D., Fernandez F. M., et al. Counterfeit anti-infective drugs. Lancet Infect Dis 2006; 6: 602–13
6. 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
7. Limaye S., Steele R. H., Quin J., et al. An allergic reaction to erythropoietin secondary to polysorbate hypersensitivity. J Allergy Clin Immunol 2002;110:530
8. Kowey P. R. Issues in bioequivalence and generic substitution for antiarrhythmic drugs (editorial). Available from <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifierj3015266> [Last accessed 18 Feb 2007]
9. Reiffel J. A. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. Am J Cardiol 2000;85:46–52
10. 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. Available from <http://www.medscape.com/viewarticle/549148> [Last accessed 18 Feb 2007]
11. 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