

## ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ КИНЕТИКИ РАСТВОРЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ ЦЕФИКСИМА

С.К. Зырянов

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

## COMPARATIVE EVALUATION OF DISSOLUTION KINETICS OF CEFIXIME PREPARATIONS

S.K. Zyryanov

Department of Clinical Pharmacology SBEI HPE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of RMH, Moscow

Представлены результаты сравнительной кинетики растворения двух препаратов цефиксима – Супракс Солютаб® и Панцеф®. Полученные данные свидетельствуют о том, что кинетика растворения препарата Панцеф® не эквивалентна таковой препарата Супракс Солютаб® при значениях pH среды 1,2; 6,8 и 7,2. В связи с этим использование генерика в определенных ситуациях может сопровождаться увеличением риска клинических неудач и ростом антибиотикорезистентности.

**Ключевые слова:** цефиксим, генерики, Супракс Солютаб®, Панцеф®

The article presents the results of the comparative evaluation of dissolution kinetics of two cefixime preparations – Suprax Solutab® and Pancef®. The data indicate that the dissolution kinetics of Pancef® is not equivalent to that of the Suprax Solutab® at pH values of 1.2; 6.8 and 7.2. In this regard, the use of generics in certain situations may be accompanied by an increased risk of clinical failure and an increase in antibiotic resistance.

**Key words:** cefixime, generics, Suprax Solutab®, Pancef®

Цефиксим является полусинтетическим цефалоспорином III поколения для перорального применения. Препарат был разработан в конце 1980-х гг. японской фармацевтической компанией Fujisawa, которая после слияния с компанией Yamanouchi была преобразована в Астеллас Фарма.

Цефиксим обладает высокой активностью в отношении грамотрицательных бактерий, таких как *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, представителей семейства *Enterobacteriaceae* (включая *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. и *Proteus* spp.), *Neisseria gonorrhoeae* [1]. Следует отметить, что в отношении грамотрицательной флоры активность цефиксима несколько выше, чем в отношении грамположительных микроорганизмов. Тем не менее препарат проявляет высокую активность в отношении β-гемолитических стрептококков группы А и В и пневмококков, чувствительных к пенициллину [2]. Цефиксим применяется для лечения широкого круга заболеваний, включающих инфекции верхних и нижних дыхательных путей, инфекции мочевых путей; неосложненную гонорею.

Следует отметить, что на фармацевтическом рынке России доля

генериков является очень высокой и составляет от 78 до 95% [3]. При этом данные ряда исследований, проведенных в последнее время в России и за рубежом, ставят под сомнение качество воспроизведенных препаратов (генериков), зарегистрированных в Российской Федерации [4, 5].

Представляют интерес результаты исследования П.А. Ламберт и соавт. (2004), в котором изучалась фармацевтическая эквивалентность оригинального (референтного) цефтриаксона (Роцефин®) и 34 генериков [4]. Были выявлены существенные различия между оригинальным препаратом и генериками. Так, в 18 случаях были выявлены нарушения Европейской и Американской фармакопей. Наиболее частыми отклонениями были нарушения прозрачности раствора и наличие примесей тиотриазина (продукт разрушения цефтриаксона), при этом 4 генерических препарата не были стерильными [4].

Значимые различия в эффективности оригинальных антибиотиков и генериков при лечении тяжелой внебольничной пневмонии были выявлены в ретроспективном исследовании Н.Ю. Векслера (2012) [6]. Пациенты первой группы получали оригинальные препараты (комбинацию ори-

гинального препарата цефтриаксона с кларитромицином) или левофлоксацин в рекомендованных дозах. Больные второй группы – генерик цефтриаксона плюс кларитромицин либо воспроизведенный левофлоксацин в тех же дозировках. Оказалось, что у пациентов, получавших оригинальные препараты, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляла в среднем  $6,4 \pm 0,2$  дня, при этом пациенты, получавшие воспроизведенные препараты, находились в ОРИТ значительно дольше –  $20,16 \pm 0,8$  суток ( $p \leq 0,01$ ). Следует также отметить, что среди пациентов, получавших генерики, летальность была выше и составляла 27,5%, у тех же, кто получал оригинальные препараты, величина данного показателя составляла 18,5%. Таким образом, несмотря на ограничения данного исследования, оно продемонстрировало недостаточную эффективность генериков по сравнению с оригинальными препаратами у госпитализированных пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией. Наряду с этим, по мнению автора работы, массовое использование воспроизведенных препаратов будет способствовать селекции антибиотикорезистентности возбудителей инфекций [6].

Рис. 1. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима при pH=1,2 (0,1 М раствор хлористоводородной кислоты)

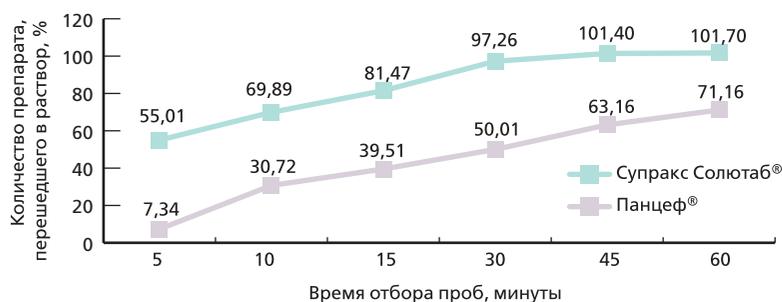
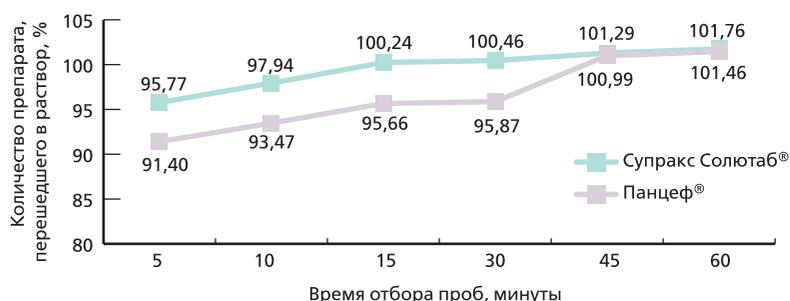


Рис. 2. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима при pH=4,5 (ацетатный буфер)



В связи с вышеперечисленными данными особую актуальность приобретают исследования, целью которых является изучение различных генериков лекарственных средств, присутствующих на фармацевтическом рынке Российской Федерации.

Одним из методов оценки качества твердых лекарственных форм препаратов является сравнительный тест кинетики растворения, который позволяет оценивать скорость и степень высвобождения *in vitro* активного компонента и является одним из важнейших критериев оценки качества. Фактически его использование при анализе лекарственного препарата и есть испытание, которое наряду с оценкой фармацевтической эквивалентности позволяло бы проводить предварительную оценку биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного средства [7].

Целью работы было проведение теста сравнительной кинетики растворения двух препаратов – цефиксима

Супракс Солютаб® (таблетки диспергируемые 400 мг, «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды) и препарата Панцеф® (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг, «АЛКАЛОИД АО» Республика Македония).

### Материал и методы

Все исследования были выполнены в испытательной лаборатории ООО «Национальное агентство клинической фармакологии и фармации». Исследование кинетики растворения вышеперечисленных лекарственных препаратов цефиксима проводили при различных значениях pH среды: 1,2 (имитирует кислотность в желудке натощак); 4,5 (имитирует значение pH в верхнем отделе тонкой кишки); 6,8 (имитирует pH в среднем отделе тонкой кишки) и 7,2 (требования нормативной документации). Растворение таблеток осуществлено в соответствии с основной методикой и требованиями Государственной фармакопеи XI (выпуск 2, с. 158) на лопастной мешал-

ке со скоростью вращения 100 оборотов в минуту при температуре  $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ , объем среды растворения составил 900 мл. Определение проводили в соответствии с Общей фармакопейной статьей 42-0003-00 на тестере растворения фирмы «Vagian» модели VK 7025.

Образцы объемом по 10 мл отбирали через заданные промежутки времени: 5, 10, 15, 30, 45 и 60 минут. Определение количества растворившегося цефиксима проводили спектрофотометрическим методом на УВИ-спектрофотометре модели Cary 100 фирмы «Vagian».

Для количественной оценки эквивалентности кинетики растворения лекарственных препаратов Супракс Солютаб® и Панцеф® использовали Руководство по экспертизе лекарственных средств (том III, 2014) [8]. В соответствии с этими указаниями если высвобождение вещества происходит в течение 15 минут, то вещества эквивалентны. Количественно эквивалентность кинетики растворения лекарственного средства оценивают из фактора сходимости  $v$  (для веществ со временем высвобождения более 15 минут). Кинетика растворения считается эквивалентной, если значение параметра  $f_2$  лежит в пределах от 50 до 100.

### Результаты исследования

На основании полученных данных были построены графики кинетики растворения препаратов Супракс Солютаб® и Панцеф® (рис. 1–4).

Следует отметить значительную вариабельность кинетики растворения препарата Панцеф®, зависящую от кислотности среды высвобождения. Так, при pH среды, равном 1,2, уже в течение первых 15 минут более 80% цефиксима из препарата Супракс Солютаб® переходит в раствор, в то же время количество действующего вещества, перешедшего в раствор из препарата Панцеф®, оказалось в 2 раза меньше и не превышало 40% (рис. 1). Через 1 час 101,7% активного вещества из препарата Супракс Солютаб® перешло в раствор, при этом величина данного показателя у генерика составила 71,16%. Таким образом, более 28% действующего вещества препарата

Рис. 3. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима при pH=6,8 (фосфатный буфер)

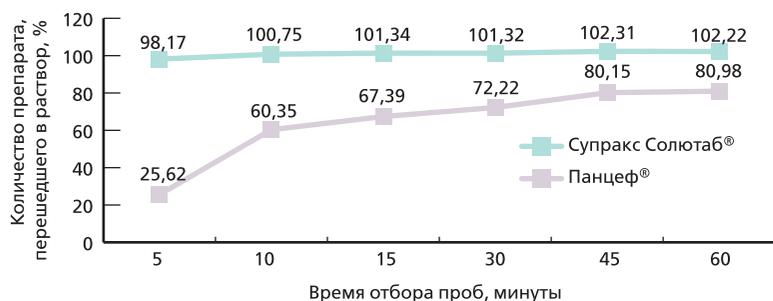
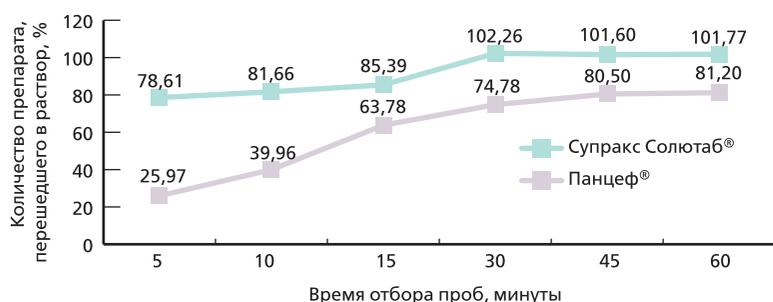


Рис. 4. Усредненные профили сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима при pH=7,2 (фосфатный буфер)



Панцеф® не перешло в раствор, что в условиях *in vivo* может сопровождаться снижением биодоступности препарата и приводить к созданию субтерапевтических концентраций в очаге инфекции.

Было установлено, что при pH=4,5 кинетика растворения обоих изученных препаратов была сопоставимой. Так, в течение первых 15 минут теста более 95% цефиксима из препарата Панцеф® перешло в раствор, при этом доля препарата, перешедшего в раствор из препарата Супракс Солютаб®, составила 100,46%. Следует отметить, что через 1 час более 100% цефиксима из обоих изучаемых препаратов перешли в раствор (рис. 2).

Проведение теста растворения при значениях pH=6,8 и 7,2 продемон-

стрировало значительные различия между препаратами Супракс Солютаб® и Панцеф®. Через 1 час после начала теста при заданных значениях pH количество цефиксима, перешедшего в раствор, у препарата Супракс Солютаб® превышало аналогичные показатели у Панцеф® на 20% (рис. 3–4).

На основании полученных результатов также был рассчитан фактор схожести (см. таблицу).

Из значений фактора подобия, приведенных в таблице, следует, что кинетика растворения исследуемого препарата Супракс Солютаб® (таблетки диспергируемые 400 мг, «Астеллас Фарма Юроп Б.В.», Нидерланды) в трех средах (фосфатного буфера при pH=7,2 – среда НД, средах 0,1 М хлористоводород-

ной кислоты – pH=1,2, фосфатного буфера – pH=6,8) не эквивалентна кинетике растворения препарата сравнения Панцеф® – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 400 мг («АЛКАЛОИД АО», Республика Македония). При этом следует обратить внимание на то, что количество растворенного цефиксима через 1 час при исследовании кинетики растворения препарата Панцеф® было на 20–30% меньше, чем при изучении препарата Супракс Солютаб®. Несоответствие кинетики растворения может быть «прогностическим признаком» недостаточной биодоступности генерика и как следствие – недостаточной клинической эффективности препарата.

### Обсуждение результатов

Результаты нашего исследования показали значительные различия кинетики растворения между протестированными препаратами диспергируемыми таблетками Супракс Солютаб® и препаратом сравнения – таблетками, покрытыми оболочкой, Панцеф®. Было установлено, что препараты Супракс Солютаб® и Панцеф® не эквивалентны по кинетике растворения в трех средах. Наряду с этим высвобождение активного компонента цефиксима в препарате Супракс Солютаб® до 80% за 15 минут происходит во всех исследуемых средах (среда НД, среда 0,1 М хлористоводородной кислоты pH=1,2, фосфатного буфера pH=6,8, ацетатный буфер pH=4,5), в то же время высвобождение 80% действующего вещества за 15 минут у препарата Панцеф® происходит лишь при pH среды, равном 4,5. Таким образом, было установлено, что препарат Супракс Солютаб® обладает более стабильной по сравнению с генериком Панцеф® кинетикой растворения с меньшей зависимостью от кислотности среды.

Выявленные *in vitro* различия между тестируемыми препаратами

Таблица Значение фактора схожести f2

Фактор подобия, f2			
pH=7,2 (среда НД)	pH=1,2	pH=6,8	pH=4,5
21,98	17,16	17,65	69,07

Примечание. Среда НД – фосфатного буфера при pH=7,2.

имеют большое значение в клинике. В настоящее время доказано, что высокую эффективность антимикробной терапии при использовании  $\beta$ -лактамов можно ожидать в ситуации, когда концентрация антибиотика в очаге инфекции превышает величину его минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя в течение 40–50% времени от интервала между введениями препарата ( $T > \text{МПК}$ ) [9]. Учитывая

выявленную зависимость кинетики растворения препарата Панцеф® от рН среды можно предположить, что *in vivo* возможна ситуация, в которой до 30% активного вещества не перейдет в раствор и, соответственно, не поступит в системный кровоток. Все это будет сопровождаться уменьшением концентрации антибиотика в очаге инфекции, что в конечном итоге может приводить к неэффективности антимикробной терапии

и селекции резистентных штаммов микроорганизмов [10].

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о том, что кинетика растворения препарата Панцеф® не эквивалентна таковой препарата Супракс Солотаб® при значениях рН среды 1,2; 6,8 и 7,2. В связи с этим использование генерика в определенных ситуациях может сопровождаться увеличением риска клинических неудач и ростом антибиотикорезистентности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Brogden R.N., Campoli-Richards D.M. Cefixime. A review of its antibacterial activity. Pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs*. 1989;38:524–50.
2. Grayson M.L., et al. Kucer's use of antibiotics. 6-th ed., 2010;1:3049.
3. Белоусов Ю.Б. Дженирики – мифы и реалии. *Remedium*. 2003;7–8:4–9.
4. Ламберт П.А., Конвей Б.Р. Сравнение фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона и роцефина. *КМАХ*. 2004;6:260–72.
5. Васильева Н.В., Блинов Н.П., Выборнова И.В. Чувствительность *Candida species* к флуконазолу и некоторым его дженерикам в испытаниях *in vitro*. *Проблемы медицинской микологии*. 2002;4:43–4.
6. Векслер Н.Ю. К вопросу об эффективности антибиотиков-генериков в интенсивной терапии тяжелой внебольничной пневмонии. *КМАХ*. 2012;14:167–69.
7. Зырянов С.К., Белоусов Ю.Б., Камаев А.В., Лелишенцев А.А., Зверков Ю.Б. Эффективность применения левофлоксацина – слабые успехи. *КМАХ*. 2012;14:34–7.
8. Миронов А.Н. Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М., 2014.
9. Auckenthaler R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral beta-lactam antibiotics as a two-dimensional approach to their efficacy. *J. Antimicrob. Chemother.* 2002;50(Suppl.):13–7.
10. Сидоренко С.В. Проблемы этиотропной терапии внебольничных инфекций дыхательных путей. *Consilium medicum*. 2002;4:4–10.

Поступила / Received: 08.06.2016

Принята в печать / Accepted: 14.06.2016

**Автор для связи:** С.К. Зырянов – д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; e-mail: serguei\_kensarin@hotmail.ru

**Corresponding author:** S.K. Zyryanov – MD, Prof. at the Department of Clinical Pharmacology SBEI HPE RNSMU n.a. N.I. Pirogov of RMH, Moscow; e-mail: serguei\_kensarin@hotmail.ru

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.** Для цитирования: Зырянов С.К. Исследование сравнительной кинетики растворения препаратов цефиксима. *Фарматека*. 2016;10:67–71.

**Authors declare lack of the possible conflicts of interests.** For citations: Zyryanov S.K. Comparative evaluation of dissolution kinetics of cefixime preparations. *Farmateka*. 2016;10:67–71. (in Russian)

© С.К. Зырянов, 2016