

Porovnání originálních a generických přípravků karbapenemových antibiotik

Karel Urbánek, Michal Šiller, Rostislav Večeřa, Alice Zachařová, Zuzana Matušková

Ústav farmakologie Lékařské fakulty Univerzity Palackého v Olomouci

Východiska: Karbapenemová antibiotika jsou používána u závažných nozokomiálních infekcí, proto je kladen velký důraz na kvalitu jednotlivých používaných přípravků.

Cíl práce: Porovnání kvality generických kopií imipenem/cilastatinu a meropenemu výrobce Fresenius Kabi s originálními přípravky.

Metodika: Byly testovány vzorky komerčně dostupných 3 šarží generických přípravků (Imipenem/cilastatin Kabi® a Meropenem Kabi®) a 1 šarže originálního přípravku (Tienam® a Meronem®). Koncentrace účinných látek byly stanoveny HPLC analýzou se spektrofotometrickou detekcí. Hodnocena byla přítomnost příměsí či degradačních produktů, obsah účinné látky v přípravku naředěném k aplikaci, stabilita naředěného přípravku a plazmatické koncentrace po intraperitoneální aplikaci laboratorním potkanům.

Výsledky: Koncentrace účinné látky ve všech testovaných vzorcích se významně nelišily. V žádném z testovaných vzorků nebyly nalezeny významné obsahy degradačních produktů. Všechny testované vzorky byly po naředění k aplikaci při teplotě do 26 °C dostatečně stabilní po dobu až 6 hodin. Zjištěné průměrné plazmatické koncentrace 20, 60, 120, 180 a 240 min. po aplikaci pokusným potkanům se signifikantně nelišily, stejně jako AUC v čase 0–4 h.

Závěr: Shoda testovaných vzorků generických přípravků s originály byla prokázána ve všech testovaných parametrech.

Klíčová slova: imipenem, meropenem, vysokoúčinná kapalinová chromatografie, farmakokinetika, stabilita, čistota.

Comparison of branded and generic lots of carbapenem antibiotics

Background: Carbapenem antibiotics are used in severe nosocomial infections, so the quality of their different preparations has been emphasized.

Aim: A comparison of the quality of generic imipenem/cilastatin and meropenem produced by Fresenius Kabi with the branded preparations.

Methods: 3 commercially available lots of generic preparations (Imipenem/cilastatin Kabi® and Meropenem Kabi®) were compared with one branded lot of each carbapenem (Tienam® and Meronem®). Concentrations of active agents were measured by HPLC analysis with spectrophotometric detection. Impurity or degradation product content, concentration of active agent in preparation dissolved for use, stability of dissolved preparation and plasma concentrations following intraperitoneal administration to laboratory rats were measured.

Results: Concentrations of the active agents in all tested lots have not significantly varied. Impurities or degradation products were not found in any of the tested lots. All tested preparations were sufficiently stable at temperatures up to 26 °C in 6-hour interval. Plasma concentrations in experimental rats in 20, 60, 120, 180 and 240 min. following intraperitoneal administration have not varied significantly, as well as the AUC in 0–4 hours.

Conclusions: Conformity of the tested generic lots with branded preparations was proved in all assessed parameters.

Key words: imipenem, meropenem, high-performance liquid chromatography, pharmacokinetics, stability, purity.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 11–17

Úvod

V poslední době je u nás často diskutována problematika kvality a účinnosti generických léků. Jedná se o léčivé přípravky, vyráběné jako kopie originálního léčiva jiným výrobcem než je držitel patentu na danou léčivou látku po vypršení platnosti tohoto patentu. Takové léčivé přípravky jsou registrovány na základě průkazu shodného obsahu účinné látky, parametrů kvality a případně bioekvivalence (tam, kde má význam hodnotit biologickou dostupnost). Náklady na vývoj generik jsou mnohonásobně nižší než na originální přípravek. Díky tomu je i jejich cena podstatně nižší a léky se tak stávají dostupné pro širší okruh pacientů. Generické léky jsou u nás i ve světě používány zcela běžně a jsou považovány za ekvivalentní s originálními

přípravky. Existují však případy, kdy generické kopie nejsou dostatečně kvalitní, respektive nemají farmaceutické nebo farmakokinetické vlastnosti zcela shodné s originálem. Týká se to především léků, u kterých hraje velkou roli léková forma (retardované tablety, topické přípravky a podobně). Nekvalitní generické kopie se vyrábějí a používají především v méně rozvinutých zemích světa, kde chybí dostatečná kontrola ze strany státních regulačních autorit, mohou se však ojediněle vyskytnout kdekoliv.

V případě antibiotik, která jsou zásadními prostředky léčby infekčních onemocnění, se též často diskutuje o kvalitě generických kopií. Používání generických přípravků bylo dokonce nedávno ve Velké Británii, kde generika tvoří 80 % preskripce antibiotik, označeno za příčinu

rostoucí rezistence patogenů k antibiotikům (1). Autorův názor, že namísto chybné antibiotické politiky je za nadužívání antibiotik zodpovědná nízká cena generických přípravků, je zatím přece jen výjimečný. I v našich sdělovacích prostředcích a na odborných konferencích je však někdy zpochybňována kvalita registrovaných generických kopií antibiotik, a to včetně parenterálně podávaných, u nichž by případné nedostatky mohly bezprostředně ohrozit životy pacientů. Je nicméně velmi překvapující, jak markantní nedostatek vědeckých důkazů pro tato tvrzení můžeme nalézt v současné odborné literatuře.

Jediným významnějším pokusem objektivně srovnat vlastnosti originálního přípravku a jeho generických kopií jsou práce Jonese (2) a Moeta (3), zabývající se piperacilin/tazobaktamem,

kteřé byly komentovány i v časopise Klinická farmakologie a farmacie (4). V těchto studiích autoři pomocí mikrobiologického testování prokázali, že mezi jednotlivými generickými kopiemi existují podstatné rozdíly v *in vitro* účinnosti a potvrdili tím, že na světovém trhu existují jak kvalitní, tak nekvalitní generické kopie tohoto antibiotika. Jejich práce však využívá čistě mikrobiologické postupy, bez objektivizace nalezených rozdílů metodami, které by mohly odhalit jejich příčinu. Velmi podstatný je také fakt, že nezanedbatelné rozdíly byly nalezeny i mezi referenčním vzorkem originálního přípravku a vzorky šarží téhož přípravku, získanými z běžné distribuce. To naznačuje, že značný vliv na výsledky mohly mít i jiné faktory, než je kvalita výroby antibiotika, například kvalita jeho skladování. Autoři doporučují provádět podobná testování vždy před zařazením generických antibiotik do pozitivních listů nemocnic (2). S tímto závěrem lze souhlasit, vhodné by ale bylo doplnit mikrobiologické testování ověřením vlastností jednotlivých přípravků i pomocí farmaceutických a farmakologických metod, jsou-li dostupné.

Snížená účinnost antibiotika, určeného k intravenózní aplikaci, může být způsobena pouze nižším obsahem vlastní účinné látky, který může být zapříčiněn rozkladem či reakcí s pomocnými látkami, částicemi nečistot nebo obalem. Může k tomu dojít už při výrobě, skladování nebo až po naředění přípravku k aplikaci, a snad i *in vivo* při průchodu biologickými membránami. Takové rozdíly mezi léčivými přípravky, pokud existují, však musí být prokazatelné analytickými metodami *in vitro* nebo *in vivo*. V této práci jsme se pokusili provést takové testování pro základní a nejpoužívanější karbapenemová antibiotika – imipenem/cilastatin a meropenem.

Karbapenemová antibiotika jsou používána k léčbě nejzávažnějších infekcí u kriticky nemocných pacientů (5). Je tedy zvláště důležité, aby všechny přípravky těchto antibiotik byly stejně kvalitní a účinné. Pokud považujeme za nutné prověřit kvalitu generických kopií parenterálních antibiotik, které chceme v praxi používat, jsou imipenem a meropenem na jednom z prvních míst mezi potenciálními kandidáty. Degradanční produkty a nečistoty imipenemu byly zevrubně popsány mj. Deshpandem, a spol. (6), meropenemu pak Mendezem, a spol. (7).

Na našem pracovišti byly nedávno zavedeny metody ke stanovení imipenemu (8) a meropenemu pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie. Tyto metody jsou využívány ke stanovení koncentrací karbapenemů v bio-

logickém materiálu – jak experimentálních zvířat, tak pacientů – pro účely farmakokinetických studií. Proto jsme je mohli využít k porovnání vybraných vlastností různých přípravků karbapenemových antibiotik.

Cílem této práce bylo srovnat kvalitu generických kopií imipenemu a meropenemu výrobce Fresenius Kabi s originálními přípravky těchto karbapenemových antibiotik stanovením čistoty, obsahu účinné látky v přípravku naředěném k aplikaci, stability naředěného přípravku a plazmatických koncentrací po intraperitoneální aplikaci pokusným zvířatům.

Metodika

Testovaná antibiotika

K hodnocení jsme použili přípravky karbapenemových antibiotik získané z běžné distribuce. Porovnávali jsme vlastnosti jedné šarže originálního léčivého přípravku každého antibiotika a tří šarží generické kopie. Jako referenční byly použity originální přípravky Tienam® 500 mg/500 mg I.V. (Merck Sharp and Dohme, šarže č. 0925990) a Meronem® 1G (Astra Zeneca, šarže č. 10312D). Testované byly generické přípravky Imipenem/cilastatin Kabi® 500 mg/500 mg inf. plv. sol. (Fresenius Kabi, šarže č. 0003D0, 0004D0 a 0005D0) a Meropenem Kabi® 1G (Fresenius Kabi, šarže č. 0001D0, 0002D0 a 0007D0).

Metody stanovení karbapenemových antibiotik

Koncentrace účinných látek v rekonstituovaném roztoku určeném k aplikaci či v plazmě experimentálních zvířat byly stanoveny pomocí validovaných metod využívajících vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC) se spektrofotometrickou detekcí (8), vycházejících z metody dle Garcii, et al. (9). Analýza byla provedena pomocí HPLC systému LC20 Prominence (Shimadzu, Japonsko). Analyty byly děleny na reverzní fázi LiChrospher 100 RP-18 (výrobce Merck, Německo).

Imipenem byl eluován v gradientovém módu mobilní fáze A (8% methanol v 25 mM dihydrogenfosforečnanu draselném, pH 6,5) a mobilní fáze B (100% methanol). Kolona s reverzní fází byla temperována na teplotu 25 °C. Průtok mobilní fáze byl 0,8 ml/min. Detekce probíhala spektrofotometricky při $\lambda = 313$ nm. Vzorky byly nastříkovány na kolonu v množství 50 μ l. Doba analýzy byla 26 min.

Meropenem byl eluován izokraticky mobilní fází složenou z 25 mM dihydrogenfosforečnanu draselného (pH 6,5) a methanolu v poměru 75:25

(v/v). Detekce probíhala spektrofotometricky při $\lambda = 296$ nm. Kolona s reverzní fází byla temperována na teplotu 40 °C. Průtok mobilní fáze byl 1 ml/min. Vzorky byly nastříkovány na kolonu v množství 50 μ l. Doba analýzy byla 9 min.

Pro analýzu biologických vzorků získaných od pokusných zvířat bylo použito 200 μ l plazmy. Plazma byla stabilizována přidavkem stejného objemu 0,2 M 3-(N-morfolino) propansulfonové kyseliny a ke vzorkům byl zároveň přidán vnitřní standard (IS), cefuroxim. Výsledná koncentrace IS ve vzorcích plazmy byla 40 μ g/ml. Vzorky byly deproteinovány pomocí acetonitrilu (600 μ l) a následně centrifugovány 10 min při 10 000 g. 200 μ l supernatantu bylo odpařeno v dusíkové atmosféře při 37 °C a rekonstituováno v 200 μ l příslušné mobilní fáze a ihned analyzováno.

Hodnocení obsahu příměsí a degradačních produktů

Vzorky jednotlivých šarží testovaných léčivých přípravků antibiotik byly rekonstituovány ve fyziologickém roztoku dle návodu v SPC každého hodnoceného přípravku. Dalším ředěním pomocí fyziologického roztoku byly připraveny pracovní roztoky antibiotik o finální koncentraci 2,5 mg/ml účinné látky (PR). Pro přípravu kontrolních vzorků (KV) obsahujících degradační produkt imipenemu (struktura s otevřeným betalaktamovým kruhem) bylo pH alikvotů PR imipenemu upraveno na 10,0 2M roztokem hydroxidu draselného a tyto vzorky byly následně inkubovány 30 min při 80 °C ve vodní lázni. KV obsahující vzniklý degradační produkt (příměs) imipenemu a PR všech testovaných lékových přípravků obsahujících imipenem byly analyzovány v triplikátech pomocí HPLC. Degradanční produkt (příměs) v příslušných lékových přípravcích imipenemu byl detekován při vlnové délce 254 nm. KV obsahující degradační produkt (příměs) meropenemu byly připraveny termální degradací alikvotů PR meropenemu při 45 °C po dobu 12 hod v inkubátoru. KV obsahující degradační produkt (příměs) a PR všech testovaných lékových přípravků obsahujících meropenem byly analyzovány v triplikátech pomocí výše zmíněné upravené HPLC metody (8). Detekce degradačního produktu meropenemu probíhala při $\lambda = 200$ nm. Degradanční produkt meropenemu byl připraven dle Mendeze, et al. (7).

Hodnocení stability po naředění

Pro hodnocení stability rekonstituovaných lékových přípravků obsahujících příslušná antibiotika byly použity, fyziologickým roztokem naředěné PR meropenemu a imipenemu

o koncentraci 2,5 mg/ml, účinné látky. Stabilita byla testována při teplotách 22, 24 a 26 °C ve 2., 4. a 6. hodině od rekonstituce lékového přípravku ve fyziologickém roztoku. Vzorky byly analyzovány pomocí výše uvedených metod. Koncentrace antibiotik byla stanovována v sextetech pomocí metody externího standardu.

Hodnocení farmakokinetických parametrů u pokusných zvířat

Pro stanovení plazmatických koncentrací antibiotik byly použity, jako experimentální model, samci potkana kmene Wistar o průměrné hmotnosti 350 g, dodání firmou Anlab, s. r. o., Praha. Zvířata byla habituována po dobu 2 týdnů před experimentem. Projekt pokusů byl podle § 11 vyhlášky č. 207/2004 Sb. schválen odbornou komisí pro práci s laboratorními zvířaty LF UP v Olomouci.

Pro hodnocení byl z etických důvodů použit vzorek pouze jedné šarže od každého testovaného přípravku karbapenemového antibiotika (šarže: Tienam® 0925990; Imipenem/cilastatin Kabi® 0003D0; Meronem® 10312D; Meropenem Kabi® 0001D0). Po naředění fyziologickým roztokem dle postupu doporučeného SPC jednotlivých přípravků bylo laboratorním potkanům aplikováno intraperitoneálně v dávce 60 mg/kg imipenem/cilastatinu nebo 120 mg/kg meropenemu.

Vzorky krve byly odebírány z bifurkace aorty po 20 minutách a dále v 1., 2., 3. a 4. hodině od aplikace, z každého odběru byly použity dva vzorky k měření plazmatické koncentrace antibiotika (1 bod = 3 zvířata, 6 měření), 10 minut před odběrem byla laboratorní zvířata uvedena do celkové anestezie intramuskulární aplikací anestetické směsi medetomidin 40 µg/kg + fentanyl 200 µg/kg + diazepam 5 mg/kg.

Hodnoceny byly plazmatické koncentrace antibiotik v jednotlivých časech odběrů a dále plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v čase 0–4 hodiny (AUC_{0–4}).

Statistické hodnocení

Pro hodnocení statistické významnosti rozdílů mezi jednotlivými vzorky testovaných přípravků byly použity metody nelineární a lineární regresní analýzy, Studentův t-test a analýza variací (ANOVA), všechny metody s hladinou statistické významnosti 0,05.

Výsledky

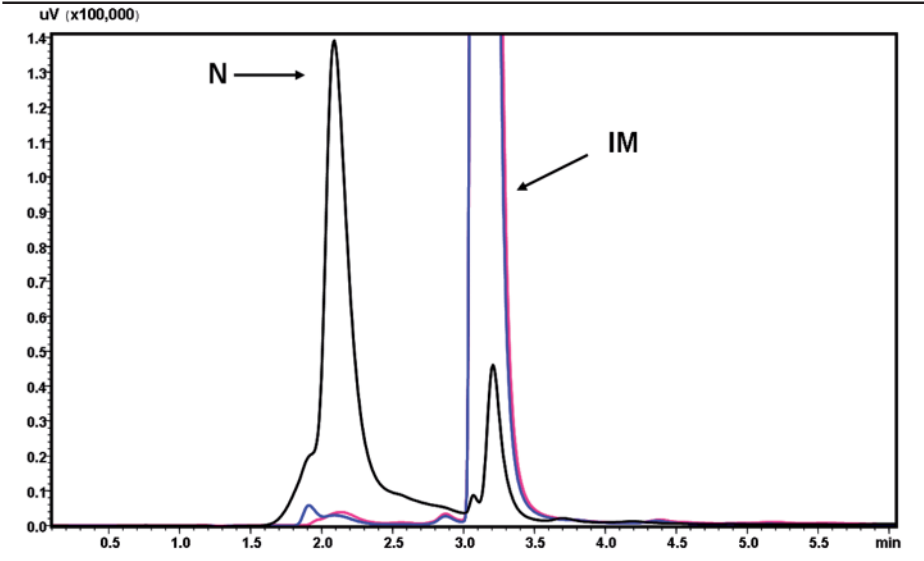
Obsah účinné látky a čistota hodnocených přípravků

Testované vzorky šarží jednotlivých přípravků antibiotik byly naředěny fyziologickým

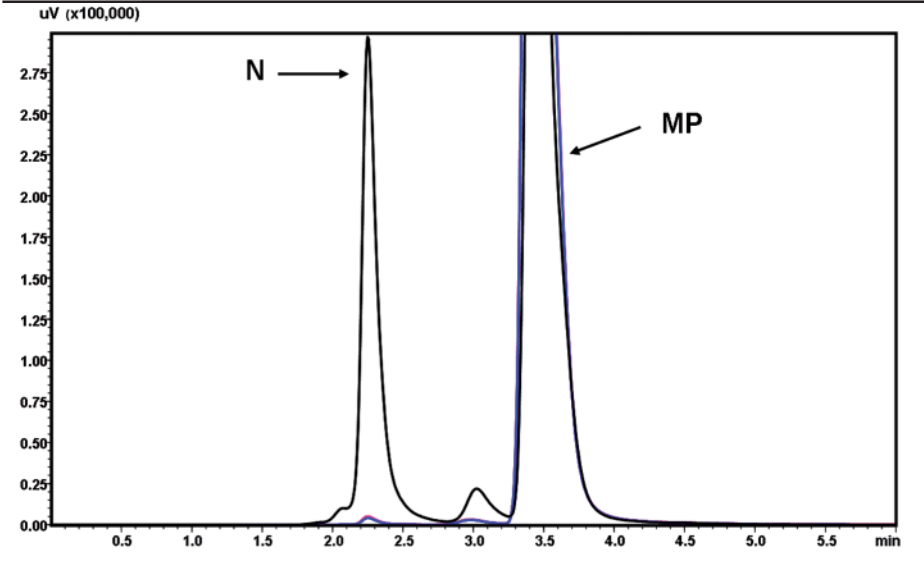
Tabulka 1. Průměrné koncentrace účinné látky (c) ve vzorcích testovaných přípravků po naředění ve fyziologickém roztoku (postupem doporučeným v SPC každého přípravku). Pro výpočet průměrné hodnoty bylo použito vždy 6 měření

Účinná látka Přípravek	c ± S. D. (mg/ml)
imipenem	
Tienam® šarže 0925990	5,25 ± 0,0052
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 0003D0	5,22 ± 0,0270
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 0004D0	5,16 ± 0,0036
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 0005D0	5,26 ± 0,0074
meropenem	
Meronem® šarže 10312D	49,64 ± 0,0367
Meropenem Kabi® šarže 0001D0	47,07 ± 0,0083
Meropenem Kabi® šarže 0002D0	48,18 ± 0,0049
Meropenem Kabi® šarže 0007D0	46,45 ± 0,0036

Obrazek 1. HPLC chromatogram vzorků léčivých přípravků Tienam® šarže 0925990 (modře), Imipenem Kabi® šarže 0003D0 (červeně) a vzorku obsahujícího připravený degradační produkt (černě). Pík N přísluší degradačnímu produktu, píky IM imipenemu (oba píky imipenemu se téměř úplně překrývají)



Obrazek 2. HPLC chromatogram vzorků léčivých přípravků Meronem® šarže 10312D (modře), Meropenem Kabi® šarže 0001D0 (červeně) a vzorku obsahujícího připravený degradační produkt (černě). Pík N přísluší degradačnímu produktu, píky MP meropenemu (oba píky meropenemu se téměř úplně překrývají)



Tabulka 2. Stabilita testovaných léčivých přípravků obsahujících imipenem/cilastatin – pokles koncentrace účinné látky (c) v přípravku naředěném ve fyziologickém roztoku v čase při uvedených teplotách. Pro stanovení průměrné % hodnoty koncentrace účinné látky v lékovém přípravku při každé teplotě a v každém časovém bodě bylo provedeno vždy 6 měření

Tienam® šarže 0925990					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,12	0 hod	100,00 ± 0,26	0 hod	100,00 ± 0,22
2 hod	99,43 ± 0,18	2 hod	99,35 ± 0,28	2 hod	99,42 ± 0,34
4 hod	98,11 ± 0,16	4 hod	98,35 ± 0,71	4 hod	97,84 ± 0,11
6 hod	96,73 ± 0,22	6 hod	96,60 ± 0,29	6 hod	95,45 ± 0,27
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 03D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,18	0 hod	100,00 ± 0,15	0 hod	100,00 ± 0,10
2 hod	97,75 ± 0,26	2 hod	99,40 ± 0,13	2 hod	99,35 ± 0,32
4 hod	97,57 ± 0,12	4 hod	98,49 ± 0,26	4 hod	97,55 ± 0,11
6 hod	97,55 ± 0,17	6 hod	97,14 ± 0,12	6 hod	96,84 ± 0,05
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 04D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,09	0 hod	100,00 ± 0,35	0 hod	100,00 ± 0,19
2 hod	99,28 ± 0,17	2 hod	99,48 ± 0,54	2 hod	99,01 ± 0,45
4 hod	98,00 ± 0,01	4 hod	97,81 ± 0,13	4 hod	97,72 ± 0,06
6 hod	96,61 ± 0,15	6 hod	96,32 ± 0,21	6 hod	95,64 ± 0,74
Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 05D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,28	0 hod	100,00 ± 0,21	0 hod	100,00 ± 0,31
2 hod	98,86 ± 0,67	2 hod	98,99 ± 0,26	2 hod	99,30 ± 0,41
4 hod	97,54 ± 0,34	4 hod	97,58 ± 0,22	4 hod	97,52 ± 0,36
6 hod	96,53 ± 0,28	6 hod	97,25 ± 0,24	6 hod	96,92 ± 0,29

roztokem podle postupu uvedeného výrobcem v SPC jednotlivých přípravků. Koncentrace účinných látek v jednotlivých přípravcích naředěných k aplikaci jsou uvedeny v tabulce 1. Mezi jednotlivými přípravky téhož antibiotika ani mezi jednotlivými šaržemi generických přípravků nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v koncentraci účinné látky.

Vzorky všech šarží testovaných přípravků byly testovány pomocí HPLC na přítomnost degradačních produktů (struktury s otevřeným betalaktamovým kruhem) postupem uvedeným v části Metodika. Při srovnání KV a vzorků PR originálního a generických lékových přípravků imipenemu bylo zjištěno pouze nevýznamné množství degradačního produktu v testovaných lékových přípravcích obsahujících imipenem (pod 3%), jednotlivé přípravky se od sebe významně nelišily. V případě testování lékových přípravků obsahujících meropenem byly výsledky obdobné. Jako příklad výsledku HPLC analýzy zde z prostorových důvodů uvádíme v grafické podobě pouze výsledky srovnání jedné šarže generického přípravku s originálním na obrázcích 1 (imipenem) a 2 (meropenem).

Stabilita po naředění

Výsledky testování stability vzorků jednotlivých šarží přípravků imipenem/cilastatinu a meropenemu, naředěných ve fyziologickém roztoku při třech různých teplotách, jsou uvedeny v tabulkách 2 (imipenem) a 3 (meropenem). Maximální pokles koncentrace účinné látky ve vzorcích uložených 6 hodin od naředění při teplotě 26 °C nepřesahoval 5 % původní koncentrace. Při statistickém hodnocení nelineární a lineární regresní analýzou nebyly v tomto parametru zjištěny statisticky významné rozdíly mezi originálními přípravky a jednotlivými šaržemi generických kopií, a ani navzájem mezi šaržemi generických přípravků.

Plazmatické koncentrace u pokusných zvířat

Průměrné plazmatické koncentrace karbapenemových antibiotik po intraperitoneálním podání testovaných přípravků pokusným zvířatům v jednotlivých časech jsou uvedeny v tabulkách 4 (imipenem) a 5 (meropenem). V žádném z časů odběru nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v plazmatické koncentraci referenčního

(originálního) a testovaného (generického) přípravku karbapenemového antibiotika.

Průměrné plochy pod křivkou v čase 0–4 hodiny (AUC_{0–4}), vypočtené z naměřených hodnot plazmatických koncentrací, jsou uvedeny v tabulce 6. Při statistickém hodnocení metodou ANOVA nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly mezi originálními a generickými přípravky obou karbapenemových antibiotik.

Diskuze

V naší studii jsme neprokázali žádný signifikantní rozdíl mezi hodnocenými šaržemi generických přípravků imipenem/cilastatinu a meropenemu a originálními přípravky těchto antibiotik. Koncentrace účinné látky v přípravcích, naředěných fyziologickým roztokem stejně jako při aplikaci pacientovi jsme stanovovali proto, abychom zjistili případné rozdíly v dávce a koncentraci antibiotika, kterou pacient dostává při reálném použití jednotlivých přípravků. Koncentrace v jednotlivých vzorcích nemohou být zcela shodné, protože rekonstituce fyziologickým roztokem není prováděna v laboratorních podmínkách přesnými laboratorními pomůckami. Přesto zjištěné rozdíly v naměřených koncentracích nejsou signifikantní, což pochopitelně vylučuje rozdíly v obsahu účinné látky v jednotlivých ampulích testovaných přípravků.

HPLC analýza degradačních produktů (příměsí) imipenemu a meropenemu neprokázala přítomnost významnějšího množství těchto látek v žádném z testovaných přípravků, ani významné rozdíly mezi jednotlivými přípravky. Tím byla vyloučena možnost snížené kvality některé z testovaných šarží antibiotik vlivem rozkladu účinné látky, které může být způsobeno výrobním postupem, teplotou, ovlivněním pH nebo přítomností částic cizorodých látek, zejména kovů (6, 7, 10).

Otázka stability karbapenemových antibiotik nabyla na důležitosti poté, co se na základě jejich farmakokineticko-farmakodynamických charakteristik začalo používat podávání v prodloužených infuzích, obvykle 2hodinových u imipenemu (11) a 3hodinových u meropenemu (12). Originální přípravky karbapenemových antibiotik jsou považovány za stabilní po dobu 4 hodin od naředění, což je pro tento způsob aplikace zcela dostatečné. Naše výsledky prokazují, že v těchto časových intervalech jsou i testované generické přípravky dostatečně stabilní i při teplotě 26 °C a v tomto parametru se neliší od originálních.

Ani ve farmakokinetických parametrech u experimentálních zvířat jsme nenalezli vý-

znamné rozdíly mezi originálními a generickými přípravky s obsahem téže účinné látky. Pro aplikaci jsme zvolili intraperitoneální podání jednak proto, aby antibiotikum muselo před dosažením systémové cirkulace projít přes peritoneum, což by mělo napomoci odhalení případných rozdílů mezi přípravky, jednak abychom odložili dosažení vrcholových plazmatických koncentrací, neboť pokusná zvířata musela být před odběrem krve uvedena do celkové anestezie. V experimentu *in vivo* hraje významnou roli biologická variabilita, jak je vidět i z našich výsledků. V naší studii však byla zcela v rozmezí obvyklém u tohoto typu experimentů. Je třeba zdůraznit, že karbapenemy mají u potkanů odlišné farmakokinetické vlastnosti než u člověka, týká se to zejména extrémně krátkého biologického poločasu eliminace u meropenemu (13). Proto jsou také plazmatické koncentrace a AUC meropenemu jen o málo vyšší, než u imipenemu, přestože byl podáván v dvojnásobné dávce. Cílem naší práce však bylo pouze srovnání dvou přípravků téhož antibiotika.

Zde je na místě také zdůraznit, že interindividuální variabilita farmakokinetických parametrů mezi pacienty hraje v odpovědi na karbapenemová antibiotika zřejmě mnohem větší roli, než se doposud předpokládalo. Zatím ojedinělá studie, ve které byly měřeny plazmatické koncentrace imipenemu u pacientů s febrilní neutropenií ukazuje, že u poloviny léčených nebylo dosaženo potřebných plazmatických koncentrací (14). Podobné výsledky byly získány i s jinými betalaktamovými antibiotiky, proto se stále více diskutuje o potřebě terapeutického monitorování hladin těchto léčiv, které by mohlo mít značný přínos pro efektivitu léčby přinejmenším u kriticky nemocných (15). Tím by se také pravděpodobně vysvětlila část případů tzv. neúčinnosti antibiotika a některým z nich by se dalo možná i předejít. To je třeba brát v úvahu i při hodnocení výsledků jediné dosud *in extenso* publikované retrospektivní analýzy, která naznačuje souvislost mezi použitím generických přípravků imipenem/cilastatinu a horšími výsledky léčby (16). Je sice možné, že v Thajsku jsou skutečně používány nekvalitní generické přípravky karbapenemových antibiotik, bohužel to však metodika použitá ve zmíněné studii neumožňuje objektivizovat.

Je nepochybné, že kvalita výroby je u antibiotik stejně významná nebo ještě významnější než u jiných léčiv. Kvalitu registrovaných generických kopií zaručují příslušné regulační úřady. Zatímco u nás je prodej a distribuce nekvalitních generik výjimkou, jistě tomu tak nemusí být

Tabulka 3. Stabilita testovaných léčivých přípravků obsahujících meropenem – pokles koncentrace účinné látky (c) v přípravku naředěném ve fyziologickém roztoku v čase při uvedených teplotách. Pro stanovení průměrné % hodnoty koncentrace účinné látky v lékovém přípravku při každé teplotě a v každém časovém bodě bylo provedeno vždy 6 měření

Meronom® šarže 10312D					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,38	0 hod	100,00 ± 0,25	0 hod	100,00 ± 0,30
2 hod	96,84 ± 0,42	2 hod	99,16 ± 0,39	2 hod	97,86 ± 0,36
4 hod	96,22 ± 0,24	4 hod	96,96 ± 0,44	4 hod	96,89 ± 0,46
6 hod	92,85 ± 0,57	6 hod	95,60 ± 0,51	6 hod	95,41 ± 0,56
Meropenem Kabi® šarže 01D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,46	0 hod	100,00 ± 0,56	0 hod	100,00 ± 0,45
2 hod	99,69 ± 0,75	2 hod	99,10 ± 0,61	2 hod	98,87 ± 0,51
4 hod	98,66 ± 0,44	4 hod	97,79 ± 0,60	4 hod	97,10 ± 0,49
6 hod	95,68 ± 0,52	6 hod	95,45 ± 0,52	6 hod	95,72 ± 0,47
Meropenem Kabi® šarže 02D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,29	0 hod	100,00 ± 0,18	0 hod	100,00 ± 0,24
2 hod	98,71 ± 0,22	2 hod	98,07 ± 0,46	2 hod	99,79 ± 0,36
4 hod	98,44 ± 0,41	4 hod	97,86 ± 0,41	4 hod	99,76 ± 0,28
6 hod	98,14 ± 0,52	6 hod	94,35 ± 0,48	6 hod	99,58 ± 0,32
Meropenem Kabi® šarže 07D0					
22 °C	c ± S. D. (%)	24 °C	c ± S. D. (%)	26 °C	c ± S. D. (%)
0 hod	100,00 ± 0,33	0 hod	100,00 ± 0,12	0 hod	100,00 ± 0,24
2 hod	99,71 ± 0,34	2 hod	99,38 ± 0,23	2 hod	98,80 ± 0,27
4 hod	98,60 ± 0,43	4 hod	97,66 ± 0,14	4 hod	97,05 ± 0,45
6 hod	96,33 ± 0,26	6 hod	96,17 ± 0,16	6 hod	95,61 ± 0,35

Tabulka 4. Průměrné plazmatické koncentrace (c) imipenemu v jednotlivých časech od aplikace u potkanů po intraperitoneální aplikaci testovaných přípravků (v dávce 60 mg/kg)

	Tienam® šarže 0925990	Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 03D0
Čas od aplikace (min)	c ± S. D. (mg/l)	c ± S. D. (mg/l)
20	19,09 ± 7,41	20,18 ± 2,30
60	11,38 ± 2,55	16,34 ± 4,52
120	5,09 ± 2,28	3,62 ± 1,07
180	1,52 ± 0,30	0,74 ± 0,47
240	0,18 ± 0,13	0,31 ± 0,32

Tabulka 5. Průměrné plazmatické koncentrace (c) meropenemu u potkanů v jednotlivých časech od aplikace po intraperitoneální aplikaci testovaných přípravků (v dávce 120mg/kg)

	Meronom® šarže 10312D	Meropenem Kabi® šarže 01D0
Čas od aplikace (min)	c ± S. D. (mg/l)	c ± S. D. (mg/l)
20	39,59 ± 3,72	41,09 ± 7,84
60	10,11 ± 4,00	11,21 ± 1,10
120	2,96 ± 0,30	2,98 ± 1,19
180	2,63 ± 0,53	2,20 ± 1,28
240	1,84 ± 1,23	1,97 ± 1,20

Tabulka 6. Průměrné plochy pod křivkou plazmatických koncentrací meropenemu a imipenemu v čase 0–4 hodiny (AUC_{0-4}) u potkanů po intraperitoneální aplikaci testovaných přípravků (v dávce 60 mg/kg pro imipenem/cilastatin a 120 mg/kg pro meropenem)

Účinná látka	Referenční přípravek	Testovaný přípravek
<i>imipenem</i>	<i>Tienam® šarže 0925990</i>	<i>Imipenem/cilastatin Kabi® šarže 03D0</i>
<i>AUC₀₋₄ ± S. D. (mg/l/hod)</i>	25,73 ± 7,24	28,21 ± 3,07
<i>meropenem</i>	<i>Meropenem® šarže 10312D</i>	<i>Meropenem Kabi® šarže 01D0</i>
<i>AUC₀₋₄ ± S. D. (mg/l/hod)</i>	34,73 ± 5,22	36,04 ± 1,61

všude. Existuje však možnost ověření farmaceutických, farmakologických nebo mikrobiologických vlastností příslušné generické kopie, jak ukazují tato práce.

Závěr

Prokázali jsme, že ve všech námi testovaných parametrech jsou generické přípravky Imipenem/cilastatin Kabi® a Meropenem Kabi® shodné s originálními přípravky těchto dvou karbapenemových antibiotik. Popsaný způsob hodnocení je použitelný i pro testování shody vlastností jiných generických přípravků karbapenemových antibiotik s originály a může být použit i pro jiná parenterálně podávaná antibiotika, pokud jsou dostupné potřebné analytické laboratorní metody.

Domníváme se, že výsledky této studie mohou přispět k rozvoji objektivního hodnocení kvality generických přípravků parenterálně podávaných antibiotik před jejich zavedením do běžné praxe v nemocnicích. Mohly by též připomenout odborné veřejnosti možnost zavedení terapeutického monitorování karbapenemových antibiotik do klinické praxe. To považujeme

za velmi perspektivní metodu, která může zvýšit efektivitu léčby těmito důležitými antibiotiky zejména u pacientů v intenzivní péči.

Studie byla sponzorována firmou Fresenius Kabi, s. r. o., Česká republika.

Literatura

1. Finch R. Generic antibiotics, antibiotic resistance, and drug licensing. *Lancet Infect Dis* 2010; 10(9): 597–602.
2. Jones RN, Fritsche TR, Moet GJ. In vitro potency evaluations of various piperacillin/tazobactam generic products compared with the contemporary branded (Zosyn, Wyeth) formulation. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 61(1): 76–79.
3. Moet GJ, Watters AA, Sader HS, Jones RN. Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65(3): 319–322.
4. Vojtová V. Komentář ke článku: Expanded studies of piperacillin/tazobactam formulations: variations among branded product lots and assessment of 46 generic lots. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(4): 220.
5. Zhanel GG, Wiebe R, Dilay L, et al. Comparative review of the carbapenems. *Drugs* 2007; 67(7): 1027–1052.
6. Deshpande AD, Baheti KG a Chatterjee NR. Degradation of β -lactam antibiotics. *Current science* 2004; 87(12): 1684–1695.
7. Mendez A, Chagastelles P, Palma E, Nardi N, Schapoval E. Thermal and alkaline stability of meropenem: Degradation

products and cytotoxicity. *International Journal of Pharmaceutics* 2008; 350: 95–102.
8. Šiller M, Lipš M, Urbánek K. Stanovení plazmatických koncentrací imipenemu. *Klin Farmakol Farm* 2010; 24(3): 121–123.
9. Garcia-Capdevila L, López-Calull C, Arroyo C, Moral MA, Mangues MA, Bonal J. Determination of imipenem in plasma by high-performance liquid chromatography for pharmacokinetic studies in patients. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997; 692(1): 127–132.
10. Gravallese DA, Musson DG, Pauliukonis LT, Bayne WF. Determination of imipenem (N-formimidoyl thienamycin) in human plasma and urine by high-performance liquid chromatography, comparison with microbiological methodology and stability. *J Chromatogr* 1984; 310(1): 71–84.
11. Jaruratanasirikul S, Sudsai T. Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63(3): 560–563.
12. Jaruratanasirikul S, Sriwiriyan S, Punyo J. Comparison of the pharmacodynamics of meropenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 3-h infusion or bolus injection. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 1337–1339.
13. Moon YS, Chung KC, Gill MA. Pharmacokinetics of meropenem in animals, healthy volunteers, and patients. *Clin Infect Dis* 1997; 24(Suppl 2): S249–S255.
14. Lamoth F, Budlin T, Csajka C, Pascual A, Calandra T, Marchetti O. Reassessment of recommended imipenem doses in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(2): 785–787.
15. Roberts JA, Ulldemolins M, Roberts MS, et al. Therapeutic drug monitoring of beta-lactams in critically ill patients: proof of concept. *Int J Antimicrob Agents* 2010; 36(4): 332–339.
16. Piyasirisilp S, Premprawat W, Thamlikitkul V. Therapeutic equivalence of generic imipenem/cilastatin for therapy of infections at Siriraj Hospital. *J Med Assoc Thai* 2010; 93(Suppl 1): S117–S125.

doc. MUDr. Karel Urbánek, Ph.D.
Ústav farmakologie LF UP Olomouc
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
urbanek@fnol.cz