

Э.А. Мурзина

Национальная медицинская академия
последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Оригинальный или генерический комбинированный топический глюкокортикостероид. В чем отличия?

З д ч вр ч — в к ждом случ е з болев ния выбр ть для п циент оптим льный (с клинических и экономических позиций) преп р т среди многочисленных н логов, содерж щих один и тот же ктивный ф рм цевтический ингредиент (АФИ). Н ф рм кологическом рынке, предст вленном 350 тыс. лек рственных преп р тов, преобл д ют генерические. В Укр ине 85% всех лек рственных средств сост вляют генерические (воспроизведенные) преп р ты и лишь 15% — оригинальные. Д же при одинаковом составе АФИ это ок зыв ются р зные по месту применения, силе и продолжительности действия преп р ты. В ст тье р ссмотрены необходимые условия для призн ния тождественности генерик оригин лу: док з нн я ф рм цевтическ я, биологическ я и тер певтическ я эквив лентность этих преп р тов. Обр щено вним ние н возможность появления оптических изомеров и полиморфизм при производстве лек рственных средств. В жность сост в м зевой основы и вспомог тельных веществ в лек рственной форме, которые отвеч ют з ст бильность преп р т в процессе хр нения, способствуют дост вке ктивного лек рственного веществ к месту его непосредственного действия и обеспечивают его своевременное высвобождение в месте применения. Н примере преп р т «Тридерм», эффективного и безопасного средств для н ружной тер пии дерм тозов, осложненных б ктери льной, грибковой или смеш нной микрофлорой, действующие веществ которого хорошо изучены и отлич ются высоким профилем безопасности, определены приоритеты в производстве оригинального преп р т и выявлены зн чимые отличия от генерических. Применение крем и м зи «Тридерм» г р нтирует п циенту быстрое и эффективное р зрение п тологического процесс , предупред ет р звитие хрониз ции з болев ния, д ет выр женный экономический эффект без н зн чения небоснов нных методов ди гностики и использов ния дополнительных средств тер пии.

Ключевые слова

Оригинальный препарат, генерический препарат, генерик, фармацевтический эквивалентность, биологический эквивалентность, терапевтический эквивалентность, биодоступность, оптическая изомерия, рН лекарственного средства, чувствительность S. *typhimurium* к гентмицину, м зь «Тридерм», крем «Тридерм».

Копия бледней оригинал ,
Кр ски, д же яркие, — бесцветны.

Автор неизвестен

От каждой болезни есть множество лекарств. И грамотный врач знает, что лучше при той или другой патологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения перечень основных лекарственных средств состоит из 431 уникальной молекулы. По состоянию на 1 января 2016 г. в мире было зарегистрировано всего 3500 действующих веществ и 350 тыс. лекарственных средств.

В аптеке часто можно услышать от покупателей: «Зачем я буду платить больше, если они (лекарственные препараты) одинаковые?» В Украине по состоянию на 1 января 2016 г.

зарегистрировано более 12 тыс. лекарственных веществ и согласно Государственному формуляру лекарственных средств Украины 85% из них составляют генерические (воспроизведенные) препараты и лишь 15% — оригинальные.

Только врач может оценить эффективность и безопасность оригинального и генерического препаратов и объяснить это пациенту. Рзберемся, в чем различия между оригинальным и генерическим препаратом.

Оригинальный препарат — это лекарственное средство, которое создано на основе новой, впервые синтезированной или полученной из

природного сырья субстанции, прошло полный курс доклинических и клинических исследований эффективности и безопасности и защищено патентом на определенный срок [8].

Путь становления оригинального препарата долг и тернист. После создания он проходит несколько этапов исследований. На доклиническом этапе ученые углубленно изучают его фармакологическую активность и безвредность на нескольких видах животных. Фазы клинических исследований включают испытания с участием людей: I фаза проводят с участием здоровых добровольцев (10–20 человек), II фаза — пациентов с соответствующими заболеваниями (50–150 пациентов с нетяжелой формой заболевания без сопутствующей патологии), III фаза — 250–300 пациентов с различными вариантами течения соответствующего заболевания. Только после успешного прохождения III фазы клинических исследований оригинальный препарат может претендовать на получение разрешения для применения в широкой медицинской практике (разрешение на маркетинг или регистрационное свидетельство).

В IV фазе (пострегистрационные исследования) изучают особенности применения препарата у пациентов разного пола, возраста, в различных клинических ситуациях. При этом по инициативе производителя особое внимание обращается на активное выявление, сбор и анализ информации о побочном действии лекарственного средства.

Создание инновационного препарата — это не только длительный процесс, который может длиться 10–15 лет, но и очень дорогостоящий. Средняя цена создания препарата составляет около 1,3 млрд долларов США.

Ежегодно в мире синтезируют более 30 тыс. новых молекул, имеющих необходимый потенциал, чтобы стать действующим веществом. В процессе становления их количество уменьшается в геометрической прогрессии и лишь 2 тыс. (6,7%) из них проходят этап доклинических исследований; 200 (0,67%) доходят до I фазы клинических исследований; 40 (0,13%) — до II фазы; 12 (0,04%) — до III. И только 8 (0,027%) попадают на фармацевтический рынок, спустя несколько лет всего 1 (0,003%) из них остаются на рынке. Такие цифры дают понять, какой это тяжелый труд сплоченной команды.

Оценивая данный процесс, с уверенностью можно сказать, что главными преимуществами оригинальных препаратов являются: производство только согласно стандартам надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice — GMP) при строгом контроле всех

этапов производственного процесса. Оригинальный препарат характеризуется всесторонней доклинической и клинической изученностью, многократно подтвержденной клинической эффективностью и высоким качеством субстанции. Такое доверие к бренду позволяет достичь рыночного ступенчатого значимого клинического эффекта, сократить длительность курса терапии и продолжительность нетрудоспособности, исключить количество дополнительных значений и диагностических мероприятий, необходимость в госпитализации, также уменьшить общую стоимость лечения.

В отличие от оригинального препарата дженерик (дженерик, генерический препарат, многоисточниковый препарат) — это непатентованный лекарственный препарат, являющийся воспроизведением оригинального препарата на АФИ, у которого истек срок патентной защиты. Его может выпускать любая фармацевтическая компания как под международным непатентованным наименованием, так и под коммерческим (торговым) названием.

Термин «генерик» возник в 70-е годы XX в., когда считалось, что препарат — название и название родовым (генерическим) именем в отличие от оригинального лекарственного средства, которое продвигалось под специальным торговым названием. Это привело к облегчению спонсирования оригинального препарата среди множества его копий.

Организация государственных расходов на систему здравоохранения во всем мире усилило внимание к применению генерических препаратов. В экономически развитых странах государство стимулирует использование генериков при условии обязательного соблюдения патентных прав производителей оригинальных лекарственных средств. В экономическом спектре генерик всегда предпочтительнее оригинального препарата, поскольку не требует огромных финансовых затрат на создание и дальнейшее изучение его свойств, также является более доступным для широких слоев населения благодаря более низкой стоимости.

Согласно существующим требованиям для выведения генерика на рынок не требуется проведения доклинических и клинических исследований. Поэтому вопрос об эффективности и безопасности при применении генерических препаратов остается открытым. А применение неэквивалентного генерика вообще может привести к неэффективному лечению или к его более высокой стоимости.

Что же действительно основательно применять неизвестный генерик в медицинской практике?

Необходимым условием признания тождественности генерик-оригиналу является доказательство фармакодинамической, биологической и терапевтической эквивалентности обоих препаратов. Остновимся на этом подробнее.

Фармакодинамическая эквивалентность предполагает, что оригинальное и воспроизведенное лекарственные средства содержат один и тот же АФИ в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, вспомогательные компоненты (наполнители, красители, особенности покрытия), технологии производства генериков и оригинальных препаратов могут быть совершенно разными. При этом допускается, что содержание АФИ может отличаться в пределах $\pm 5\%$ [2].

Однако и здесь не все так просто. Большое значение для эквивалентности препаратов имеет явление оптической изомерии. Большинство фармакологически активных веществ существуют в виде нескольких оптических изомеров с одинаковым составом атомов, однако с различным расположением в пространстве, так что эти изомеры невозможно совместить между собой (рис. 1).

Особенности пространственного строения неизбежно влияют на фармакологическую активность препарата, поскольку взаимодействие АФИ с мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и т.п.) определяется именно соответствием пространственной структуры АФИ и мишени. Для различных частей фармакодинамического сырья разработаны методики определения стереоизомеров, однако в практической деятельности их применяют крайне редко [12].

Не менее важным в процессе создания лекарств является явление полиморфизма кристаллов. Полиморфизм — это способность веществ существовать в нескольких кристаллических формах с различными физико-химическими свойствами, но имеющих одинаковый химический состав, что является чрезвычайно важным фактором. Классический пример полиморфизма — углерод, который имеет две полиморфные модификации: кубическую (алмаз) и гексагональную (графит). Явление полиморфизма известно и для высокомолекулярных соединений. Насегодня явление полиморфизма доказано более чем для 80% АФИ [14].

Кристаллическая форма определяет лечебный эффект лекарственных средств, влияет на параметры их биодоступности, фармакологической активности, так же на параметры токсикологических характеристик, стабильность и эффективность. Полиморфные изменения лекарственных веществ часто являются причиной быстрой инкапсуляции препаратов и, следов-

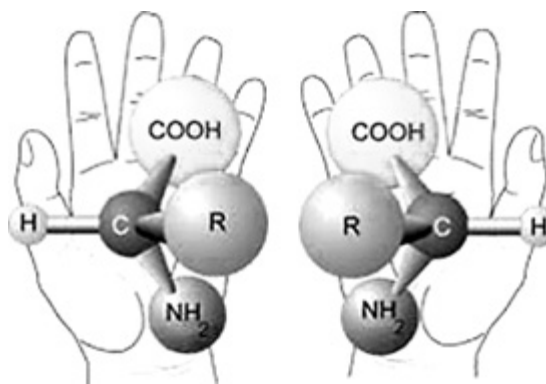


Рис. 1. Оптическая изомерия

тельно, изменения физических показателей готовых лекарственных форм.

Таким образом, фармакодинамическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинкового по силе и длительности фармакологического действия оригинального и генерического препаратов и обязательно должно быть подтверждено биологической эквивалентностью.

Оценку биоэквивалентности лекарственных средств — основной вид медико-биологического контроля генерических препаратов. Биоэквивалентность лекарственных средств означает их одинаковую биодоступность. Под биодоступностью понимают количество неизмененного действующего вещества, попадающего в системный кровоток (степень всасывания), относительно исходной дозы [5].

Биоэквивалентными признают два препарата, если в реальных экспериментальных условиях они имеют одинаковую степень и скорость всасывания, распределения и выведения из организма. Биоэквивалентность определяют в экспериментальных исследованиях с участием ограниченного количества здоровых добровольцев. По регламенту ВОЗ и ЕС различие в показателях биодоступности оригинального препарата и его генерика допускается в пределах $\pm 20\%$ (соответственно различие между отдельными препаратами может достигать 40%).

При изучении биодоступности лекарственного препарата оценивают две важные составляющие:

- фармакодинамическую субстанцию;
- вспомогательные вещества, отвечающие за стабильность препарата в процессе хранения, способствующие доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия, и своевременное его высвобождение в месте применения [1].

Выбор вспомогательного компонента определяется технологическим уровнем производств,

химической природой активных веществ (должны быть исключены несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). Применение несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает эффективность производства препарата, но создает предпосылки для его непрогнозируемой фармакокинетики и, следовательно, эффективности и безопасности.

Для топических препаратов биодоступность оценивают по измерению динамики (временной зависимости) и степени, с которыми активный компонент высвобождается из лекарственного продукта и становится доступен в месте действия — в рН эпидермических и функциональных структур кожи.

Исследования системной биодоступности и определения плазменных концентраций активных веществ топического препарата при регистрации генериков не требуются. Вместе с тем следует отметить, что для препаратов, содержащих глюкокортикостероиды (ГКС), системная биодоступность является важным показателем безопасности терапии, так как позволяет оценить риск системных побочных эффектов (влияние на функцию гипоталамуса и надпочечников, задержка роста у детей).

Особое внимание обращают на соответствие рН топического препарата кислотности поверхности кожи. Именно при снижении рН кожи обеспечивается защита от большинства бактерий, грибов и некоторых вирусов. Активизация флоры на фоне применения топических ГКС является одним из факторов, ограничивающих клиническое применение, так и сроки их применения [19].

Эффективность компонентов препарата для топической терапии, чувствительных к изменению рН, зависит как от кислотности мест действия (поверхность кожи, эпидермис, дерма, гиподерма), так и от рН наружных средств. Так, для антибиотиков группы миногликозидов и макролидов доказано достоверное снижение бактерицидной активности при уменьшении рН. Кислая среда существенно повышает минимальную ингибирующую концентрацию (МИК), то есть требует повышения дозы антибиотика для проявления эквивалентной эффективности. Кислое значение рН (< 7,0) резко снижает активность гентамицина: МИК при рН 5,0 в 70 раз выше, чем при рН 7,4. Антимикотический эффект препаратов менее выражен при кислом значении рН, миграция клеток *Candida* замедляется при 37 °С и рН 6,0.

Однако недостатком выбора оптимального уровня рН основы топического препарата, необходимо его удерживать. Для поддержания рН в заданном интервале значений применяют

буферные системы — одно или несколько химических соединений со специфическими свойствами, способные поддерживать заданную концентрацию ионов водорода (H⁺).

В зависимости от химической природы буферные системы делят на однокомпонентные (содержат одно соединение) и двухкомпонентные (содержат два активных соединения). Двухкомпонентные системы имеют более высокую буферную емкость, то есть повышенную способность удерживать рН в заданной зоне. Добавление фосфорной кислоты ко второму компоненту буферной системы, с одной стороны, повышает ее сопротивление изменению рН кожи в щелочную сторону, с другой — способствует повышению антимикробных свойств поверхности кожи [6].

Кроме того, следует помнить, что биоэквивалентность изучают при однократном введении препарата небольшому количеству здоровых лиц, особенности всасывания и распределения лекарственных средств у которых могут иметь различия с таковыми у больных, особенно при наличии у последних сопутствующей патологии. Именно поэтому наличие биоэквивалентности с высокой степенью вероятности позволяет предполагать, но не утверждать наличие терапевтической эквивалентности, которая является клинической эффективностью и безопасностью.

Именно терапевтическая эквивалентность является основным требованием к замене препарата. И как показывает практика, при производстве генерического препарата не всегда есть возможность учесть все факторы, которые необходимы для сохранения качества субстанции, ее терапевтической эквивалентности, и соответственно — воссоздать точную копию оригинального препарата.

Чтобы облегчить выбор лекарственных средств, в США существует ежегодно издаваемый *Orange book*, в которой генерическим препаратам, подтвердившим терапевтическую эквивалентность оригиналу, присваивают код А,

препараты, которые по разным причинам в данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения, — код В [5]. В Украине подобные нормативные документы пока отсутствуют, что делает декларативный выбор препаратов для замены проблематичным.

На отечественном фармацевтическом рынке достаточно длительное время существует оригинальный препарат «Тридерм», действующие вещества которого хорошо изучены и отличаются высоким профилем безопасности [15, 16]. Один грамм мази или крем «Тридерм» содержит бе-

т мет зон дипропион т (эквив лентно бет мет зону 0,5 мг), гент мицин сульф т (эквив лентно гент мицину 1 мг) и клотрим зол 10 мг. Противовосп лительное и сосудосужив ющее действие топического ГКС бет мет зон дипропион т сочет ется с нтиб ктери льным действием гент мицин сульф т в отношении гемолитического стрептококк , золотистого ст филококк , пенициллин зопродуцирующих шт ммов и гр мотриц тельных б ктерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Esherichia coli*, *Clebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и с нтимикотическим действием клотрим зол в отношении *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporium canis*, *Candida spp.*, *Malassezia furfur* [9]. Следует отметить, что клотрим зол, кроме собственно противогрибкового действия, способен проявлять нтимикробный эффект в отношении ряд микроорг низмов, позволяя потенциров ть действие гент мицин [4].

Последние информ ционные сообщения о р звитии устойчивости шт ммов *S. aureus* к гент мицину для обоснов ния широкого применения в н ружной тер пии осложненных дерм тозов новых нтиб ктери льных преп р тов не выдержив ют критики. Во-первых, выр женн я устойчивость существует для внутрибольничных шт ммов метициллинорезистентного *S. aureus*. А для шт ммов *S. aureus*, которые з селяют кожу, устойчивость к гент мицину определяется только н уровне 5%. Это было док з но в исследов ниях, выполненных в 2015 г. сотрудник ми к феды микробиологии, вирусологии и иммунологии имени профессор Д.П. Гринев Х рьковского н цион льного медицинского университет : чувствительность шт ммов *S. aureus* у мбул торных п циентов достиг ет 98,0% [7].

«Тридерм» — эффективное и безопасное средство для н ружного лечения дерм тозов, осложненных б ктери льной, грибковой или смеш нной микрофлорой. Преп р т с 1987 г. имеет зн чительный «послужной список» док з тельств эффективного и безопасного применения в лечении осложненных ллергодерм тозов: р зличных видов экземы (рис. 2, 3), топического дерм тит (рис. 4), ллергических и простых конт ктных дерм титов [4]. В исследов ниях док з но, что «Тридерм» уменьш ет выр женность симптомов осложненного дерм тит , т ких к к покр снение и высып ния, в среднем уже н 2-е сутки, способствует р зрешению п тологического процесс у п циентов с осложненным течением топического дерм тит и микробной экземы н 14-е сутки применения. В клинических исследов ниях по применению



Рис. 2. Пациент, 63 года. Целлюлит. Микробная экзема. Варикозный симптомокомплекс, до и через 7 дней терапии



Рис. 3. Ребенок, 14 лет. Экзема кистей, до и через 3 дня лечения



Рис. 4. Ребенок, 12 лет. Атопический дерматит, до и через 3 дня лечения

препарат «Тридерм» ких-либо серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано.

Обратим внимание на вторую составляющую наружного средства — основу препарата. Как ранее было отмечено, в данное значение имеет не только АФИ, но и основа препарата.

Основными «Тридерм» представлены минеральными и природными белыми мягкими. Минеральное слово является основой множества медицинских и косметических средств. Мягкий белый порошок представляет собой смесь углеводородов, полученных из нефти. Белый, полупрозрачный, мягкий, желеобразный сохраняется своих характеристики при хранении и применении с последующим охлаждением без перемешивания; слабо флуоресцирующий при дневном свете даже в расплавленном состоянии, без запаха при втирании в кожу. Порошок практически не растворяется в воде; растворяется в хлороформе и эфире. Применяют в целях получения основы более мягкой консистенции. Относится к классу гидрофобных основ с ярко выраженной липофильностью, то есть способностью, как правило, полностью смешиваясь с жирами, жироподобными веществами или растворяться в них. Других компонентов (консервантов, стабилизаторов) в основе «Тридерм» нет, что свидетельствует о высоком качестве выпуска препарата с соблюдением всех производственных процессов [10].

Составляющие основы крем «Тридерм»: порошок жидкий, везелин белый, спирт цетостерилловый, пропиленгликоль, цетомкрогол 1000, спирт бензиловый, трифосфат однозамещенный дигидрат, кислот фосфорная, тригидроксид, вод очищенный. Формула косметическая форма — крем — всегда содержит в своем составе воду, вследствие чего существует риск бактериальной контаминации наружного средства. Для исключения этого в крем «Тридерм» введены консерванты — пропиленгликоль и спирт бензиловый [11].

Пропиленгликоль, двухтомный спирт, обладающий свойством хорошо удерживать воду, поэтому его широко используют производители средств для наружного применения и косметической продукции в качестве гигроскопичного увлажняющего ингредиента. При применении пропиленгликоля в медицинских целях учитывают его консервирующие, стерилизующие, бактерицидные, стабилизирующие, смачивающие свойства, нетоксичность, термические свойства растворителя [13, 21].

Бензиловый спирт используют в качестве консерванта и антисептика в кремах, лосьонах, косметике для волос, зубных эликсирах. Бензиловый спирт проявляет умеренную антимикробную активность в отношении грамположительных

бактерий, грибов, дрожжей и плесеней, уменьшается при значении pH < 5,0, при pH > 8,0 он снижается. Бензиловый спирт считается одним из безвредных консервантов [3].

И, конечно же, для стабилизации наружного средства в креме «Тридерм» используют двухкомпонентную буферную систему: трифосфат дигидрат и кислоту фосфорную, которая способствует повышению антимикробных свойств поверхности кожи.

Также сегодня изучены реологические свойства крем «Тридерм». Определено стабильность препарата как при температуре хранения, так и при температуре кожи. Крем «Тридерм» при 21 и 30 °C обладает устойчивыми структурно-механическими свойствами, что свидетельствует о стабильном высвобождении лекарственных веществ из основы независимо от температуры окружающей среды.

В основу отечественного генерического препарата в форме мази, кроме минерального и природного белого мягкого, входят октилдодеканол и феноксиэтанол — химический консервант, эффективный против грамотрицательных и грамположительных бактерий, также против дрожжей *Candida albicans*. Феноксиэтанол считается альтернативой консервантам, высвобождающим формальдегид. Феноксиэтанол является вазелиновым консервантом и потенциальным аллергеном, который может привести к аллергической реакции в месте инъекции. В Японии и ЕС его концентрация в косметических средствах ограничена 1% [20, 22].

Состав основы отечественного генерического препарата в форме крема: нипагин, пропиленгликоль, динтриаэдетт, мезелиновое, везелин белый, цетостерилловый спирт, мекрогол 20 цетостерилловый эфир, трифосфат моногидрат, динтриафосфат додекагидрат, вод очищенный. Обратите внимание на себя внимание на личие в основе в качестве консерванта динтриаэдетт, который с учетом его свойств причисляют к стабилизаторам, не консервантам. Буферная система — однокомпонентная и представлена трифосфатом моногидратом, что значительно проигрывает перед двухкомпонентным буфером с фосфорной кислотой оригинального препарата — крем «Тридерм».

Немаловажное значение имеет также наличие парабенов в генерическом препарате, в частности, нипагин.

Парабены — сложные эфиры пара-гидроксибензойной кислоты, которые широко используют в качестве консервантов в косметической, фармацевтической и пищевой промышленности благодаря антисептическим и фунгицидным

свойств м. Одноко результи недвно проведенных исследований показывают, что они обладают способностью не только влиять в организме человека и оказывать множество неблагоприятных эффектов. Однако дозозависимое снижение биосинтеза коллагена, увеличение его деградации, ингибирующее действие на выживаемость и пролиферацию клеток, угнетение синтеза ДНК [17, 18]. С одной стороны, при использовании топических ГКС существует риск развития трофии кожи, с другой — применение препаратов в наружных лекарственных формах обуславливает потенцирование негативного воздействия на фибробласты и дополнительное угнетение продукции коллагена.

Сегодня в мире накоплен достаточный опыт в области сравнения оригинальных и генерических препаратов. Выявлены как терапевтически эквивалентные оригинальным препаратам генерики, так и генерические препараты, уступающие оригинальным по переносимости или клинической эффективности. В ближайшие годы рынок генерических лекарственных средств будет развиваться, поскольку более дешевые гене-

рики дают возможность доступ к новым высокоэффективным препаратам для широких слоев населения с ограниченными экономическими возможностями. Значительная часть случаев выбора для пациента оптимальный (с клинических и экономических позиций) препарат среди многочисленных аналогов, содержащих одно и то же действующее вещество.

Назначение оригинального препарата «Тридерм» для лечения стероидчувствительных дерматозов, осложненных вторичной инфекцией, гарантирует пациенту быстрое и эффективное разрешение патологического процесса, предупреждает развитие хронизации заболевания, предотвращает экономический эффект без значительного необоснованных методов диагностики и дополнительных средств терапии. Применение оригинального комбинированного препарата «Тридерм» в терапии атопического дерматоза исключает дополнительную sensibilization и развитие нового аллергического процесса, нежелательных местных побочных эффектов, способствует скорейшему восстановлению барьерной способности и улучшению качества жизни пациента.

Список литературы

- Арвицкий Е.Р., Соколовский Е.В., Бхтин С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия // Вестн. дерм. тол. и венерол.— 2010.— № 2.— С. 64–70.
- Байдк Д.В., Терещук Н.В., Цветков Д.Н. и др. Снижение «изомерического балласта» и безопсонность лекарств // Биомедицин.— 2006.— № 2.— С. 126–128.
- Бензиловый спирт — Leko Style [Электронный ресурс]. https://www.lekostyle.com/files/Benzilovyi_spirit.pdf.
- Грибнов Т.В. Дерматозы крупных складок: диагностика, клиника, прогноз и лечение // Клиническая дерматология и венерология.— 2010.— № 1.— С. 40–44.
- Давыдов К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства — реалии современного фармацевтического рынка // Ремедиум.— 2011.— № 2.— С. 69–70.
- Духнин А.С. pH основы топического лекарственного препарата: выбор оптимального значения и роль буферной системы // Вест. дерм. тол. и венерол.— 2016.— № 2.— С. 110–114.
- Кочур О.В., Кочнев О.В., Зікрч В.С. Характеристики антибиотикочувливості штампів *Staphylococcus aureus*, виділених від студентів медиків // Молодий вчений.— 2015.— Ч. 2.— № 10 (25) — С. 176–179.
- Особенности проведения фармако-технологических испытаний согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины // Провизор.— 2002.— № 10.— С. 8–17.
- Панкратов В.Г., Поплавский Н.Б., Римко Е.Г. и др. Опыт использования крема Тридерм в дерматологической практике // Рецепт.— 2012.— № 3 (83).— С. 130–138.
- Тридерм інструкція — Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс].— 2017.— Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=44493>.
- Тридерм®, інструкція, з стосування препарату ТРИДЕРМ® Крем [Електронний ресурс].— 2014.— Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=36031>
- Шилловский Л., Костін І. Вплив поліморфізму діючих речовин на фармакокінетику розробку лікарських засобів. Державний реєстр препаратів тив-двійників в Україні // Фармацевтичний курс.— 2011.— № 9.— С. 68–72.
- Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology.— Martin Dunitz Ltd.— 1998.— P. 99–167.
- Borges N., Taveira Y., Mazucheliet J.J. Comparison study of two glimepiride formulations bioavailability in healthy volunteers of both sexes after a single dose administration // Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.— 2007.— Vol. 51 (6).— P. 950–955.
- Dominguez L. Clinical efficacy and safety of combination creams with anti-inflammatory/antifungal/antibacterial properties // Clin. Trials. J.— 1987.— Vol. 24.— P. 156–166.
- Hojyo T. Combination dermatological products: a comparison of betamethasone dipropionate/clotrimazole/gentamicin sulphate and flumethasone pivalate/clioquinol creams // J. Int. Med. Res.— 1987.— Vol. 15 (5) — P. 255–263.
- Hwa Jun Cha, Seunghee Bae, Karam Kim et al. Overdosage of Methylparaben Induces Cellular Senescence In Vitro and In Vivo // J. Invest. Dermatol.— 2015.— Vol. 135.— P. 609–612;
- Majewskaa N., Zarębab I., Surazyńskib A., Galickaa A. Methylparaben-induced decrease in collagen production and viability of cultured human dermal fibroblasts // J. Appl. Toxicol. [Електронний ресурс].— 2017.— wileyonlinelibrary.com/journal/jat.
- Rizi K., Green R.J., Donaldson M.X., Williams A.C. Using pH abnormalities in diseased skin to trigger and target topical therapy // Pharm. Res.— 2011.— Vol. 28.— P. 2589–2598.
- Tokunaga H., Takeuchi O., Ko R. et al. Studies for analyzing phenoxyethanol and parabens in commercial lotions // Kokuritsu Iyakuhiin Shokuhin Eisei Kenkyūjo Hōkoku (in Jap.).— 2003.— Vol. 121.— P. 25–29. PMID 14740401.
- Sterry W., Paus R., Burgdorf W. Dermatology. Thieme Clinical Companions, 6-th Edition.— 2006.— P. 583–609.
- Wineski L.E., English A.W. (1989). Phenoxyethanol as a nontoxic preservative in the dissection laboratory // Acta Anat (Basel).— 1989.— Vol. 136 (2).— P. 155–158. doi:10.1159/000146816. PMID 2816264.

Е.О. Мурзіна

Н аціон альн медичн к демія післядипломної освіти імені П.Л. Шупик , Київ

Оригінальний або генеричний комбінований топічний глюкокортикостероїд. У чому відмінності?

З вд ння лікарів — в кожному випадку з хворюючим вибрати для пацієнта оптимальний (з клінічних та економічних позицій) препарат серед численних аналогів, що містять однаковий фармацевтичний інгредієнт (АФІ). На фармацевтичному ринку серед понад 350 тис. лікарських препаратів переважають генеричні. В Україні 85% усіх лікарських засобів складають генеричні (відтворені) препарати і лише 15% — оригінальні. Навіть при однаковому складі АФІ це виявляються різні за місцем призначення, силою і тривалістю дії препарати. У статті розглянуто необхідні умови для визнання тотожності генеричного оригінального: доведено фармацевтичний, біологічний і терапевтичний еквівалентність цих препаратів. Звернуто увагу на можливість появи оптичних ізомерів та поліморфізму при виробництві лікарських засобів. Вплив складу мазевої основи і допоміжних речовин у лікарській формі, які відповідають за стабільність препарату в процесі зберігання, сприяють доставці активної лікарської речовини до місця безпосередньої дії і своєчасному вивільненню в місці застосування. Наприклад препарат «Тридерм», ефективного і безпечного засобу для зовнішньої терапії дерматозів, ускладнених бактеріальною, грибковою або змішаною мікрофлорою, діючі речовини якого добре вивчені і відрізняються високим профілем безпеки, визначено пріоритети у виробництві оригінального препарату і виявлено значні відмінності від генеричних. Застосування крему і мазі з «Тридерм» гарантує ефективне розширення патологічного процесу, попереджує розвиток хронізації захворювання, дає виражений економічний ефект без призначення необґрунтованих методів діагностики і застосування додаткових засобів терапії.

Ключові слова: оригінальний препарат, генеричний препарат, фармацевтичний еквівалентність, біологічний еквівалентність, терапевтичний еквівалентність, біодоступність, оптична ізомерія, рН лікарського засобу, чутливість *S. aureus* до гентаміцину, мазь «Тридерм», крем «Тридерм».

E.O. Murzina

P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Original or generic combined topic glucocorticosteroid. What are the differences?

The task of the doctor is to choose the optimal (from a clinical and economic point of view) for the patient drug among numerous analogue drugs containing the same active pharmaceutical ingredient (API). In the pharmacological market, represented by 350 thousand drugs, generic drugs dominate. This tendency remains in Ukraine: 85% of all medicines are generic (reproduced) drugs and only 15% are original. Even the drugs with the same composition of the API are different in the site of action, strength and duration of the action. The article discusses the necessary conditions for recognizing the generic identity of the original drugs: pharmaceutical, biological and therapeutic equivalence of these drugs were proved. Attention is focused on the possibility of emergence of the optical isomers and polymorphism in the production of drugs. The importance of the ointment base and the auxiliary substances of the drug that are responsible for its stability during storage, facilitate the delivery of the active drug to the site of immediate action and timely release at the site of application. Using the drug *Triderm*, an effective and safe means for external therapy of dermatoses complicated by bacterial, fungal or mixed microflora, whose active substances are well studied and have a high safety profile, the priorities in the production of the original drug were identified and significant differences from generic drugs were detected. Application of cream and ointment *Triderm* guarantees the patient a rapid and effective resolution of the pathological process, prevents the development of chronic disease, gives a pronounced economic effect without the appointment of unreasonable methods of diagnosis and the use of additional therapies.

Key words: original drug, generic drug, pharmaceutical equivalence, biological equivalence, therapeutic equivalence, bioavailability, optical isomerism, drug pH, sensitivity of *S. aureus* to gentamicin, *Triderm* ointment, *Triderm* cream. □

Дані про автора:

Мурзіна Єльвіна Олександрівна, к. мед. н., доц. к. федр. дерматовенерології

04209, м. Київ, вул. Богатирська, 32

E-mail: elvina2003@ukr.net

Цей матеріал призначений тільки для медичних фахівців та для розповсюдження під час спеціалізованих медичних заходів і для друку в спеціалізованих медичних журналах (виданнях). Ця інформація надається Компанією в якості професійної підтримки фахівців охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до будь-якого продукту (ма), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь-який ознайомлення з повним текстом інструкції для отримання точної інформації щодо продукту, які розглядаються в цій публікації, до призначення. МСД не рекомендує застосовувати продукти з метою, як відрізняється від тих, які описані в інструкції для медичного застосування цього препарату. Якщо у Вас з'явилися питання щодо продуктів МСД, Ви можете звернутися до нас за адресою: МСД Україна, БЦ «Горизонт ПРК», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, www.msd.ua. З телефонувати: тел.: +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Електронна пошта: medinfo@merck.com © 2019 ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА». Всі права захищені. UA-XQU-00002

Матеріал створений у вересні 2019 р. Матеріал придатний до вересня 2021 р.