

Э.А. Мурзина

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

## Оригинальный или генерический комбинированный топический глюкокортикостероид. В чем отличия?

Задача врача — в каждом случае заболевания выбрать для пациента оптимальный (с клинических и экономических позиций) препарат среди многочисленных аналогов, содержащих один и тот же активный фармацевтический ингредиент (АФИ). На фармакологическом рынке, представленном 350 тыс. лекарственных препаратов, преобладают генерические. В Украине 85% всех лекарственных средств составляют генерические (воспроизведенные) препараты и лишь 15% — оригинальные. Даже при одинаковом составе АФИ это оказываются разные по месту применения, силе и продолжительности действия препараты. В статье рассмотрены необходимые условия для признания тождественности генерика оригиналу: доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность этих препаратов. Обращено внимание на возможность появления оптических изомеров и полиморфизма при производстве лекарственных средств. Важность состава мазевой основы и вспомогательных веществ в лекарственной форме, которые отвечают за стабильность препарата в процессе хранения, способствуют доставке активного лекарственного вещества к месту его непосредственного действия и обеспечивают его своевременное высвобождение в месте применения. На примере препарата «Тридерм», эффективного и безопасного средства для наружной терапии дерматозов, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной микрофлорой, действующие вещества которого хорошо изучены и отличаются высоким профилем безопасности, определены приоритеты в производстве оригинального препарата и выявлены значимые отличия от генерических. Применение крема и мази «Тридерм» гарантирует пациенту быстрое и эффективное разрешение патологического процесса, предупреждает развитие хронизации заболевания, дает выраженный экономический эффект без назначения необоснованных методов диагностики и использования дополнительных средств терапии.

### Ключевые слова

Оригинальный препарат, генерический препарат, генерик, фармацевтическая эквивалентность, биологическая эквивалентность, терапевтическая эквивалентность, биодоступность, оптическая изомерия, рН лекарственного средства, чувствительность *S. aureus* к гентамицину, мазь «Тридерм», крем «Тридерм».

Копия бледней оригинала,  
Краски, даже 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 покупателя: «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. Разберемся, в чем разница между оригинальным и генерическим препаратом.

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

природного сир'я субстанції, пройшло повний курс доклінічних і клінічних досліджень ефективності і безпеки і захищено патентом на певний термін [8].

Путь становлення оригінального препарату долог і тернист. Після створення він проходить декілька етапів дослідження. На доклінічному етапі учені ґлибокно вивчають його фармакологічну активність і безпечність на декількох видах тварин. Фази клінічних досліджень включають випробування з участю людей: I фазу проводять з участю здорових добровольців (10–20 осіб), II фазу — пацієнтів з відповідними захворюваннями (50–150 пацієнтів з неважкою формою захворювання без супутньої патології), III фазу — 250–300 пацієнтів з різними варіантами перебігу відповідного захворювання. Тільки після успішного проходження III фази клінічних досліджень оригінальний препарат може претендувати на отримання дозволу для застосування в широкій медичній практиці (дозволення на маркетинг або реєстраційне свідоцтво).

В IV фазі (постмаркетингові дослідження) вивчають особливості застосування препарату у пацієнтів різного статі, віку, в різних клінічних ситуаціях. При цьому за ініціативою виробника особливу увагу звертають на активне виявлення, збір і аналіз інформації про побічний вплив лікарського засобу.

Створення інноваційного препарату — це не тільки тривалий процес, який може затягнутися на 10–15 років, але й дуже дорогим. Середня ціна створення препарату становить близько 1,3 млрд доларів США.

Щорічно в світі синтезують більше 30 тис. нових молекул, які мають необхідний потенціал, щоб стати діючим речовиною. В процесі становлення їх кількість зменшується в геометричній прогресії і лише 2 тис. (6,7%) з них проходять етап доклінічних досліджень; 200 (0,67%) доходять до I фази клінічних досліджень; 40 (0,13%) — до II фази; 12 (0,04%) — до III. І тільки 8 (0,027%) потрапляють на фармацевтичний ринок, а через декілька років всього 1 (0,003%) з них залишається на ринку. Такі цифри дають уявлення, який це важкий труд єдиної команди.

Оцінюючи даний процес, з впевненістю можна сказати, що головними перевагами оригінальних препаратів є: виробництво тільки згідно з стандартами Надлежачої виробничої практики (Good Manufacturing Practice — GMP) при строгому контролі всіх

етапів виробничого процесу. Оригінальний препарат характеризується всебічною доклінічною і клінічною вивченістю, декількома разами підтвердженою клінічною ефективністю і високим якістю субстанції. Таке довірення до бренду дозволяє досягти раннього настання важливого клінічного ефекту, скоротити тривалість курсу терапії і продовжити нетрудоспроможність, виключити кількість додаткових призначень і діагностичних заходів, необхідність госпіталізації, а також зменшити загальну вартість лікування.

Відміння від оригінального препарату дженерик (дженерик, генеричний препарат, джерельний препарат) — це непатентований лікарський препарат, який є копією оригінального препарату на АФІ, у якого закінчився термін патентної захисту. Його може випускати будь-яка фармацевтична компанія як під міжнародним непатентованим найменуванням, так і під комерційним (торговим) найменуванням.

Термін «генерик» виник в 70-і роки ХХ ст., коли вважалося, що препарати-аналоги називали родовим (генеричним) іменем в відміння від оригінального лікарського засобу, який продавався під спеціальним торговим найменуванням. Це правило спрощувало розпізнавання оригінального препарату серед багатьох його копій.

Обмеження державних витрат на систему охорони здоров'я во всьому світі зміцнило увагу до застосування генеричних препаратів. В економічно розвинутих країнах держава стимулює використання дженериків за умови обов'язкового дотримання патентних прав виробників оригінальних лікарських засобів. В економічному аспекті дженерик завжди вигідніше оригінального препарату, оскільки не потребує величезних фінансових витрат на створення і подальше вивчення його властивостей, а також є більш доступним для широких верств населення завдяки більш низькій вартості.

Згідно з існуючими вимогами для виведення дженерика на ринок не потрібно проводити доклінічних і клінічних досліджень. Тому питання про ефективність і безпеку при застосуванні генеричних препаратів залишається відкритим. А застосування нееквівалентного дженерика взагалі може призвести до неефективного лікування або до його більш високої вартості.

Що ж дає підставу застосовувати невідомий дженерик в медичній практиці?

Необходимым условием признания тождественности генерика оригиналу является доказанная фармацевтическая, биологическая и терапевтическая эквивалентность обоих препаратов. Остановимся на этом подробнее.

*Фармацевтическая 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), а 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 анализа качества фармацевтического 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 вещества 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. На сегодня явление полиморфизма доказано более чем для 80% АФИ [14].

Кристаллическая форма определяет лечебный эффект лекарственных средств, влияет на параметры их биодоступности, фармакологической активности, а также на параметры токсикологических характеристик, стабильность и эффективность. Полиморфные изменения лекарственных веществ часто являются причиной быстрой инактивации препаратов и, следова-

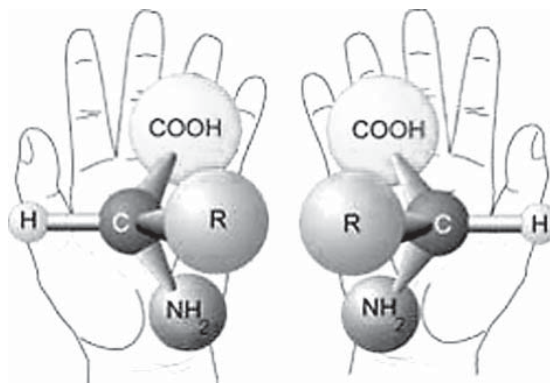


Рис. 1. Оптическая изомерия

тельно, изменения физических показателей готовых лекарственных форм.

Таким образом, фармацевтическая эквивалентность сама по себе не гарантирует одинакового по силе и длительности фармакологического действия оригинального и генерического препаратов и обязательно должна быть подтверждена биологической эквивалентностью.

Оценка 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 равных 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 разница между отдельными препаратами может достигать 40%).

При изучении биодоступности лекарственного препарата оценивают две важные составляющие:

- фармацевтическую 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 производства,

химической природой активного вещества (должна быть исключена несовместимость активного компонента и вспомогательных ингредиентов). Применение несертифицированных вспомогательных веществ значительно снижает затраты на производство 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 разных анатомических и функциональных структурах 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 гипофиза и надпочечников, задержка роста у детей).

Особое внимание обращают на соответствие pH топического препарата кислотности поверхности кожи. Именно при слабокислом pH кожа обеспечивает защиту от большинства бактерий, грибов и некоторых вирусов. Активизация флоры на фоне применения топических ГКС является одним из факторов, ограничивающих как назначение, так и сроки их применения [19].

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

Однако недостаточно выбрать оптимальный уровень pH основы топического препарата, необходимо его удерживать. Для поддержания pH в заданном интервале значений применяют

буферные системы — одно или несколько химических соединений со специальными свойствами, способные поддерживать заданную концентрацию ионов водорода (H<sup>+</sup>).

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 pH в заданном диапазоне. Добавление фосфорной кислоты как второго компонента буферной системы, с одной стороны, повышает ее сопротивление изменению pH кожи в щелочную сторону, с другой — способствует повышению антимикробных свойств поверхности кожи [6].

Кроме того, следует добавить, что биоэквивалентность изучают при однократном введении препаратов 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 равна клинической эффективности и безопасности.

Именно терапевтическая эквивалентность является основным требованием взаимозаменяемости препаратов. 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 врачу выбор лекарственного средства, в США существует ежегодно издаваемая Orange book, в которой генерическим препаратам, подтвердившим терапевтическую эквивалентность оригиналу, присваивают код А, а препаратам, 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 адекватный выбор препаратов для взаимозамены 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 крема «Тридерм» содержит бе-

таметазона дипропионат (эквивалентно бетаметазону 0,5 мг), гентамицина сульфат (эквивалентно гентамицину 1 мг) и клотримазола 10 мг. Противовоспалительное и сосудосуживающее действие топического ГКС бетаметазона дипропионата сочетается с антибактериальным действием гентамицина сульфата в отношении гемолитического стрептококка, золотистого стафилококка, пенициллиназопродуцирующих штаммов и грамотрицательных бактерий *Pseudomonas aeruginosa*, *Aerobacter aerogenes*, *Esherichia coli*, *Clebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris* и с антимикотическим действием клотримазола в отношении *Trichophyton mentagrophytes*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum*, *Microsporum canis*, *Candida spp.*, *Malassezia furfur* [9]. Следует отметить, что клотримазол, кроме собственно противогрибкового действия, способен проявлять антимикробный эффект в отношении ряда микроорганизмов, позволяя потенцировать действие гентамицина [4].

Последние информационные сообщения о развитии устойчивости штаммов *S. aureus* к гентамицину для обоснования широкого применения в наружной терапии осложненных дерматозов новых антибактериальных препаратов не выдерживают критики. Во-первых, выраженная устойчивость существует для внутрибольничных штаммов метициллинорезистентного *S. aureus*. А для штаммов *S. aureus*, которые заселяют кожу, устойчивость к гентамицину определяется только на уровне 5%. Это было доказано в исследованиях, выполненных в 2015 г. сотрудниками кафедры микробиологии, вирусологии и иммунологии имени профессора Д.П. Гринева Харьковского национального медицинского университета: чувствительность штаммов *S. aureus* у амбулаторных пациентов достигает 98,0% [7].

«Тридерм» — эффективное и безопасное средство для наружного лечения дерматозов, осложненных бактериальной, грибковой или смешанной микрофлорой. Препарат с 1987 г. имеет значительный «послужной список» доказательств эффективного и безопасного применения в лечении осложненных аллергодерматозов: различных видов экземы (рис. 2, 3), атопического дерматита (рис. 4), аллергических и простых контактных дерматитов [4]. В исследованиях доказано, что «Тридерм» уменьшает выраженность симптомов осложненного дерматита, таких как покраснение и высыпания, в среднем уже на 2-е сутки, способствует разрешению патологического процесса у пациентов с осложненным течением атопического дерматита и микробной экземы на 14-е сутки применения. В клинических исследованиях 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

препарата «Тридерм» каких-либо серьезных нежелательных реакций не зарегистрировано.

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

Основа мази «Тридерм» представлена маслом минеральным и парафином белым мягким. Минеральное масло является основой множества медицинских и косметических мазей. Мягкий белый парафин представляет собой смесь углеводородов, полученных из нефти. Белая, полупрозрачная, мягкая, желеобразная масса сохраняет свои характеристики при хранении и плавлении с последующим охлаждением без перемешивания; слабо флуоресцирующая при дневном свете даже в расплавленном состоянии, без запаха при втирании в кожу. Парафин 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 смешиваться с жирами, жироподобными веществами или растворяться в них. Других компонентов (консервантов, стабилизаторов) в основе мази «Тридерм» нет, что свидетельствует о высоком качестве выпуска препарата с соблюдением всех производственных процессов [10].

Составляющие основы крема «Тридерм»: парафин жидкий, вазелин белый, спирт цетостеариловый, пропиленгликоль, цетомакрогол 1000, спирт бензиловый, натрия фосфат однозамещенный дигидрат, кислота фосфорная, натрия гидроксид, вода очищенная. Фармакологическая 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, двухатомный спирт, обладает 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, смазочные свойства, нетоксичность, а также свойства растворителя [13, 21].

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

бактерий, грибов, дрожжей и плесеней, максимальную при значении  $\text{pH} < 5,0$ , при  $\text{pH} > 8,0$  она снижается. Бензиловый спирт считается одним из безвредных консервантов [3].

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

Также на сегодня изучены реологические свойства крема «Тридерм». Определена 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 лекарственного вещества из основы независимо от температуры окружающей среды.

В основу отечественного генерического препарата в форме мази, кроме масла минерального и парафина белого мягкого, входят октилдодеканол и феноксиэтанол — химический консервант, эффективный против грамотрицательных и грамположительных бактерий, а также против дрожжей *Candida albicans*. Феноксиэтанол считается альтернативой консервантам, высвобождающим формальдегид. Феноксиэтанол является вакцинным 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, динатрия эдетат, масло вазелиновое, вазелин белый, цетостеариловый спирт, макрогола 20 цетостеариловый эфир, натрия дигидрофосфат моногидрат, динатрия фосфат додекагидрат, вода очищенная. Обращает на себя внимание наличие в основе в качестве консерванта динатрия эдетата, который с учетом его свойств причисляют к стабилизаторам, а не консервантам. Буферная система — однокомпонентная и представлена натрия дигидрофосфат моногидратом, что значительно проигрывает перед двухкомпонентным буфером с фосфорной кислотой оригинального препарата — крема «Тридерм».

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

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

своєму. Однак результати недавніх досліджень показали, що вони мають здатність накопичуватися в організмі людини і викликати багато небажаних ефектів. Доведено дозований спад біосинтезу колагену, збільшення його деградації, інгібувальний вплив на виживаність і проліферацію клітин, гальмування синтезу ДНК [17, 18]. З одного боку, при використанні топических ГКС існує ризик розвитку атрофії шкіри, а з іншого — застосування парабенів в зовнішніх лікарських формах спричиняє посилення негативного впливу на фібробласти і додаткове гальмування продукції колагену.

Сьогодні в світі накоплено достатній досвід в області порівняння оригінальних і генерических препаратів. Виявлено як терапевтично еквівалентні оригінальним препаратам генеріки, так і генерическі препарати, поступають оригінальним за переносимістю або клінічної ефективності. В найближчі роки ринок генерических лікарських засобів буде розвиватися, оскільки більш дешеві генеріки дають можливість доступу до нових високо-ефективних препаратів для широких шарів населення з обмеженими економічними можливостями. Задача лікаря — в кожному випадку вибрати для пацієнта оптимальний (з клінічних і економічних позицій) препарат серед багаточисельних аналогів, що містять одне і те ж діюче речовину.

Назначення оригінального препарату «Тридерм» для лікування стероїдчутливих дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією, гарантує пацієнту швидке і ефективне зупинення патологічного процесу, запобігає розвитку хронізації захворювання, дає виражений економічний ефект без призначення необґрунтованих методів діагностики і додаткових засобів терапії. Використання оригінального комбінованого препарату «Тридерм» в терапії алергодерматозів виключає додаткову сенсибілізацію і розвиток нового алергічного процесу, небажаних місцевих побічних ефектів, сприяє швидкому відновленню працездатності і покращує якість життя пацієнта.

Назначення оригінального препарату «Тридерм» для лікування стероїдчутливих дерматозів, ускладнених вторинною інфекцією, гарантує пацієнту швидке і ефективне зупинення патологічного процесу, запобігає розвитку хронізації захворювання, дає виражений економічний ефект без призначення необґрунтованих методів діагностики і додаткових засобів терапії. Використання оригінального комбінованого препарату «Тридерм» в терапії алергодерматозів виключає додаткову сенсибілізацію і розвиток нового алергічного процесу, небажаних місцевих побічних ефектів, сприяє швидкому відновленню працездатності і покращує якість життя пацієнта.

### Список литературы

1. Аравийская Е.Р., Соколовский Е.В., Бахтина С.М., Пчелинцев М.В. Роль основы в глюкокортикостероидных препаратах: оптимальный состав и механизм действия // Вестн. дерматол. и венерол.— 2010.— № 2.— С. 64–70.
2. Байдак Д.В., Терещук Н.В., Цветков Д.Н. и др. Снижение «изомерического балласта» и безопасность лекарств // Биомедицина.— 2006.— № 2.— С. 126–128.
3. Бензиловый спирт — Leko Style [Электронный ресурс]. [https://www.lekostyle.com/files/Benzilovyi\\_spirit.pdf](https://www.lekostyle.com/files/Benzilovyi_spirit.pdf).
4. Грибанова Т.В. Дерматозы крупных складок: диагностика, клиника, рациональная наружная терапия // Клини. дерматол. и венерол.— 2010.— № 1.— С. 40–44.
5. Давыдова К.С. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные средства — реалии современного фармацевтического рынка // Ремедиум.— 2011.— № 2.— С. 69–70.
6. Духанин А.С. рН основы топического лекарственного препарата: выбор оптимального значения и роль буферной системы // Вест. дерматол. и венерол.— 2016.— № 2.— С. 110–114.
7. Коцар О.В., Кочнева О.В., Зікрач В.С. Характеристика антибіотикочутливості штамів *Staphylococcus aureus*, виділених від студентів медиків // Молодий вчений.— 2015.— Ч. 2.— № 10 (25) — С. 176–179.
8. Особенности проведения фармако-технологических испытаний согласно требованиям Государственной фармакопеи Украины // Провизор.— 2002.— № 10.— С. 8–17.
9. Панкратов В.Г., Поплавская Н.Б., Римко Е.Г. и др. Опыт использования крема Тридерм в дерматологической практике // Рецепт.— 2012.— № 3 (83).— С. 130–138.
10. Тридерм інструкція — Нормативно-директивні документи МОЗ України [Електронний ресурс].— 2017.— Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=44493>.
11. Тридерм®, інструкція, застосування препарату ТРИДЕРМ® Крем [Електронний ресурс].— 2014.— Режим доступу: <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=36031>
12. Шиловський Л., Костін І. Вплив поліморфізму діючих

- речовин на фармацевтичну розробку лікарських засобів. Державна реєстрація препаратів-двійників в Україні // Фармацевтичний кур'єр.— 2011.— № 9.— С. 68–72.
13. Baran R., Maibach H.I. Textbook of cosmetic Dermatology.— Martin Dunitz Ltd.— 1998.— P. 99–167.
14. 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.
15. Dominguez L. Clinical efficacy and safety of combination creams with anti-inflammatory/antifungal/antibacterial properties // Clin. Trials. J.— 1987.— Vol. 24.— P. 156–166.
16. Hojyo T. Combination dermatological products: a comparison of betamethasone dipropionate/clotrimazole/gentamicin sulphate and flumethasone pivalate/chloquinol creams // J. Int. Med. Res.— 1987.— Vol. 15 (5) — P. 255–263.
17. 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;
18. Majewskaa N., Zarębab I., Surażyńskib 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.
19. 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.
20. 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.
21. Sterry W., Paus R., Burgdorf W. Dermatology. Thieme Clinical Companions, 6-th Edition.— 2006.— P. 583–609.
22. 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

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

## Оригінальний або генеричний комбінований топічний глюкокортикостероїд. У чому відмінності?

Завдання лікаря — в кожному випадку захворювання вибрати для пацієнта оптимальний (з клінічних та економічних позицій) препарат серед численних аналогів, що містять однаковий активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ). На фармакологічному 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 генерика оригіналу: доведена фармацевтична, біологічна і терапевтична еквівалентність цих препаратів. Звернуто увагу на можливість появи оптичних ізомерів та поліморфізму при виробництві лікарських засобів. Важливість складу мажевої 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. На прикладі препарату «Тридерм», ефективного і безпечного засобу для зовнішньої терапії дерматозів, ускладнених бактеріальною, грибовою 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 «Тридерм» гарантує пацієнту швидке та ефективне розрешення патологічного процесу, попереджає розвиток хронізації захворювання, дає виражений економічний ефект без призначення необґрунтованих методів діагностики і застосування додаткових засобів терапії.

**Ключові слова:** оригінальний препарат, генеричний препарат, фармацевтична еквівалентність, біологічна еквівалентність, терапевтична 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 analogues 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 Ельвіна Олександрівна, к. мед. н., доц. кафедри 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 надана Компанією в якості професійної підтримки фахівців охорони здоров'я. Інформація, що відноситься до будь-якого продукту (ам), може не збігатися з Інструкцією для медичного застосування препарату. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом інструкції для отримання точної інформації або даних по продуктах, які розглядаються в цій публікації, до призначення. МСД не рекомендує застосовувати продукти з метою, яка 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 Парк», вул. Миколи Амосова, 12, 3-й поверх, Київ, Україна, 03038, www.msdu.com.ua. Зателефонувати: тел.: +38 (044) 393 74 80, факс: +38 (044) 393 74 81. Написати: 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.