

Актуальность изучения коэффициента вариации содержания действующих веществ от разных производителей

НА ПРИМЕРЕ ПРЕПАРАТОВ БЕНЗИДАМИНА ГИДРОХЛОРИДА

В.В. СМЕРНОВ, Е.А. ЕГОРЕНКОВ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства: 115478, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, корп. 2

Информация об авторах:

Смирнов Валерий Валерьевич – к.фарм.н., доцент, заведующий лабораторией клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического

агентства; тел: +7 (499) 612-86-92; e-mail: vall@mail.mipt.ru. ORCID ID: 0000-0002-8232-6682. SPIN-код: 4171-3871

Егоренков Евгений Андреевич – младший научный сотрудник лаборатории клинической фармакологии Федерального

государственного бюджетного учреждения «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; тел: +7 (499) 612-86-92. ORCID ID: 0000-0002-1248-7085. SPIN-код: 5936-4008

РЕЗЮМЕ

Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) является одной из самых распространенных причин заболеваемости в России. Частота заболеваемости имеет высокое значение вне зависимости от возрастной или социальной группы [1]. Боль в горле – наиболее частый симптом, встречающийся при ОРВИ, его распространенность при ОРВИ составляет 95% [2]. Симптоматическое лечение ОРВИ требует применения различных препаратов, в т. ч. препаратов от боли в горле. Подобные препараты широко представлены на рынке, при этом они обладают различной формой и различным составом. Одними из самых популярных являются спреи, содержащие бензидамина гидрохлорид. Бензидамина гидрохлорид рекомендован профессиональными ассоциациями к применению при заболеваниях горла, в т. ч. в педиатрической практике [3]. В связи с большим количеством воспроизведенных препаратов актуальным является вопрос стандартизации подобных спреев. Для сравнения диапазона фактической концентрации действующего вещества во взаимозаменяемых препаратах с различными торговыми наименованиями было проведено сравнительное определение концентраций бензидамина гидрохлорида в спреях 4 торговых наименований по 6 разных серий в каждом. Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ с УФ-детектором. В результате были определены диапазоны концентраций действующего вещества в 6 сериях препарата каждого торгового наименования, а также рассчитан коэффициент вариации концентраций и сделаны выводы о различии указанных показателей у препаратов различных производителей.

Ключевые слова: ОРВИ, воспроизведенный препарат, бензидамина гидрохлорид, спрей для горла, ВЭЖХ-УФ

Для цитирования: Смирнов В.В., Егоренков Е.А. Актуальность изучения коэффициента вариации содержания действующих веществ от разных производителей на примере препаратов бензидамина гидрохлорида. *Медицинский совет*. 2019; 8: 102-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-102-104>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possible benefits of evaluation the coefficient of variation of active substance of a drug from different manufactures

BASED ON BENZYDAMINE HYDROCHLORIDE EXAMPLE

Valery V. SMIRNOV, Evgeny A. EGORENKOV

Federal State Budgetary Institution «State Scientific Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency: 115478, Russia, Moscow, Kashirskoye shosse, 24, bld. 2

Author credentials:

Smirnov Valery Valeryevich – Cand. of Sci. (Pharm.), Associate Professor, Head of the Clinical Pharmacology Laboratory, the Federal State Budgetary Institution «State Research Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency;

tel. +7 (499) 612-86-92; e-mail: vall@mail.mipt.ru. ORCID ID: 0000-0002-8232-6682. SPIN-code: 4171-3871

Egorenkov Evgeny Andreevich – Cand. of Sci. (Pharm.), Junior Researcher of the Clinical Pharmacology Laboratory, the

Federal State Budgetary Institution «State Research Center «Institute of Immunology» of the Federal Medical-Biological Agency; tel. +7 (499) 612-86-92. ORCID ID: 0000-0002-1248-7085. SPIN-code: 5936-4008

Acute respiratory viral infection (ARVI) is one of the most common causes of morbidity in Russia. The incidence rate is high regardless of age or social group [1]. Sore throat is the most common symptom during ARVI, prevalence rate is 95% [2]. Symptomatic treatment of ARVI requires the use of various drugs, including drugs for pain in the throat. Such preparations are widely represented on the market, while they have a different form and different composition. One of the most popular are sprays containing benzydamine hydrochloride. Professional associations recommend using Benzydamine hydrochloride while sore throat, also in paediatric practice [3]. In connection with a large number of generics, the issue of standardization of such sprays is topical. To compare the range of the actual concentration of the active substance in interchangeable preparations with different trade names, a comparative determination of the concentrations of benzydamine hydrochloride in sprays of 4 trade names was carried out in 6 different series in each. The quantitative determination was carried out by HPLC with a UV detector. As a result, the active substance concentration ranges were determined in 6 batches of the preparation of each trade name, and the coefficient of variation of concentrations was calculated and conclusions were made on the difference in the indicated indices among preparations of various manufacturers.

Keywords: ARVI, generic, benzydamine, throat spray, HPLC-UV

For citing: Smirnov V.V., Egorenkov E.A. Possible benefits of evaluation the coefficient of variation of active substance of a drug from different manufactures based on benzydamine hydrochloride example. *Meditinsky Sovet*. 2019; 8: 102-104. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-8-102-104>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Согласно данным DSM Group, в 2017 г. препаратов от боли в горле было реализовано на 6,5% больше, чем в 2016 г., в стоимостном выражении и на 3,5% больше в натуральном выражении. При этом воспроизведенные препараты в целом выросли в стоимостном объеме на 8,3%, в упаковках – на 4,1%, тогда как темп прироста оригинальных препаратов составил только 3,2%. При этом потребитель переключается на воспроизведенные препараты, чаще – на брендированные дженерики: по количеству продаваемых упаковок брендированные дженерики выросли на 6,9%, а препараты, продающиеся по международным непатентованным наименованиям, – только на 0,7% [4].

Интересно отметить, что не всегда успешный тест на биоэквивалентность будет означать успешное прохождение теста на терапевтическую эквивалентность, т. к. уровни контроля качества производства могут отличаться и приводить к различиям в фактическом количестве действующего вещества у препарата-дженерика по сравнению с препаратом-оригиналом [5].

С учетом высокой значимости воспроизведенных препаратов на фармацевтическом рынке Российской Федерации представилось полезным провести сравнение диапазона фактической концентрации действующего вещества во взаимозаменяемых препаратах с различными торговыми наименованиями.

Полученные результаты могут быть положены в основу рекомендаций по выбору препаратов для местного применения при боли в горле на основе популярного в России лекарства – бензидамина гидрохлорида.

Цель исследования – оценить качество препаратов бензидамина гидрохлорида различных производителей путем сравнения коэффициентов вариации концентрации активного вещества в различных сериях препарата одного наименования.

Для достижения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

- выбрать ряд наиболее популярных на рынке воспроизведенных препаратов, содержащих бензидамина гидрохлорид в качестве основного действующего вещества;

- провести количественное определение бензидамина гидрохлорида в 6 сериях для каждого торгового наименования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В качестве объектов исследования выбраны 4 торговых наименования местного средства от боли в горле, каждое из которых было в форме спрея на основе бензидамина гидрохлорида. Три препарата являются воспроизведенными (Оралсепт, Ангидак, Звездочка ЛОР), между ними и проводилось сравнение. Один включенный в исследование препарат (Тантум Верде) рассматривался как референтный.

Количественное определение проводилось методом ВЭЖХ с УФ-детектором. Исследование проводилось на хроматографе Agilent 1200. Режим элюирования – изократический. Подвижная фаза – ацетонитрил : фосфатный буфер (20:80). Предколонка – Spherisorb S5 CN 1 см x 5 мкм. Колонка – Spherisorb S5 CN 15 см x 0,46 см x 5 мкм. Скорость потока – 1,0 мл/мин. Длина волны детектора – 239 нм. Вышеописанные условия анализа соответствуют НД на референтный препарат Тантум Верде («Азиенде Кимике Риуните Анжелини Франческо А.К.Р.А.Ф. С.п.А.»).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В соответствии с нормативной документацией предприятия в начале исследования были определены диапазоны концентраций бензидамина гидрохлорида для препаратов всех 4 торговых наименований, каждое из которых представлено 6 сериями. Данные представлены в *таблице*.

С учетом того, что бензидамин гидрохлорид является препаратом комбинированного действия, обладающим антисептическим и противовоспалительным эффектами, необходимость поддержания постоянной концентрации препарата в слюне для проявления его фармакологических свойств является крайне актуальной.

- **Таблица.** Диапазоны концентраций бензидамина гидрохлорида в 6 сериях каждого торгового наименования и коэффициент вариации концентраций бензидамина гидрохлорида в изучаемых торговых наименованиях
- **Table.** The concentration ranges of benzydamine hydrochloride in six series of each trade name and the coefficient of variation of the benzydamine hydrochloride concentrations of investigated trade names

Препарат		Ангидак	Звездочка ЛОР	Оралсепт	Тантум Верде
Количество бензидамина гидрохлорида, % от заявленного	Серия 1	104,00	107,00	101,00	101,00
	Серия 2	102,00	93,00	95,00	97,00
	Серия 3	96,00	104,00	105,00	100,00
	Серия 4	98,00	95,00	97,00	97,00
	Серия 5	97,00	103,00	96,00	98,00
	Серия 6	102,00	99,00	105,00	101,00
Среднее значение, %		99,83	100,40	99,83	99,00
Стандартное отклонение, %		3,25	6,07	4,49	1,90

Был рассчитан коэффициент вариации концентрации действующего вещества в препаратах каждого торгового наименования. Данные представлены в *таблице*.

Все торговые наименования и все серии выдержали испытание по количественному содержанию бензидамина гидрохлорида.

При разработке лекарственного средства большое внимание уделяется выбору терапевтической концентрации препарата. Результаты множества исследований и тестов помогают определить наилучшую терапевтическую концентрацию действующего вещества с точки зрения эффективности и безопасности.

Различия в фактических концентрациях действующих веществ в воспроизведенных препаратах – достаточно распространенная ситуация. В первую очередь она связана с отклонениями на различных этапах выпуска воспроизведенного лекарственного средства по сравнению с оригинальным препаратом.

В ходе исследования продемонстрированы различия концентрации действующего вещества в разных препаратах. При этом коэффициент вариации для 3 препаратов находится в диапазоне 3,3–6,0, что является допустимой характеристикой, однако вариация отличается у разных торговых наименований в 2 раза.

На фоне представленных данных особенно выделяются результаты коэффициента вариации для оригинального препарата – 1,9. Данный показатель означает, что оригинальная технология позволяет поддерживать минимальную вариацию действующего вещества между выпускаемыми сериями до 3 раз лучше, чем у воспроизведенного препарата. Характеристикой лучшего поддержания концентрации действующего вещества в ротовой полости после применения по сравнению с референсным препаратом является наименьший коэффициент вариации.



Поступила/Received 25.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2015 г. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. [On the State of Sanitary and Epidemiological Welfare of the Population in the Russian Federation in 2015: State Report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare.] (In Russ).
2. Дворецкий Л.И., Яковлев С.В. Ошибки в антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей в амбулаторной практике. Лечащий врач. 2003;8. [Dvoretzky L.I., Yakovlev S.V. Errors in the antibacterial treatment of respiratory tract infections in outpatient practice. *Lechaschy Vrach*. 2003;8.] (In Russ).
3. Острый тонзиллит у детей. Клинические рекомендации. Союз педиатров России, 2016. [Acute tonsillitis in children. Clinical guidelines. Union of Pediatricians of Russia, 2016.] (In Russ).
4. Маляренко Е.В. Эксперты назвали самое продаваемое в 2017 году лекарство. 2017. Available from: <https://www.rbc.ru/business/24/04/2018/5adebe5e9a7947ab8d8c9e27>.
5. Jiang W, Makhlof F., Schuirmann DJ. et al. A Bioequivalence Approach for Generic Narrow Therapeutic Index Drugs: Evaluation of the Reference-Scaled Approach and Variability Comparison Criterion. *AAPS J*. 2015 Jul;17(4):891–901.