



Взаимозаменяемость лекарственных препаратов флуконазола

Н. Д. Бунятян^{1,2}, Б. Б. Сысуюев^{2,*}, Е. А. Сокова^{1,2}, В. А. Евтеев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

Резюме. В настоящее время препарат флуконазол, противогрибковое средство из группы производных триазола, представлен на российском фармацевтическом рынке большим количеством воспроизведенных препаратов. Важным вопросом рациональной фармакотерапии является доказательство идентичности референтного лекарственного препарата и воспроизведенного, с целью оценки взаимозаменяемости. Исходя из этого, целью работы являлся анализ лекарственных препаратов флуконазола в отношении лекарственных форм и способов введения, а также качественного и количественного состава действующих веществ, вспомогательных веществ для выявления возможных показателей, влияющих на взаимозаменяемость. Анализ номенклатуры и состава лекарственных препаратов флуконазола проведен в соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации и Справочника лекарств РЛС®. Выявлено, что современная номенклатура лекарственных препаратов флуконазола представлена следующими формами выпуска: для парентерального применения, внутреннего применения, местного применения. Воспроизведенные препараты флуконазола в форме капсул отличаются от референтного препарата Дифлюкан® по составу вспомогательных веществ, по сроку хранения, упаковке. Обращает на себя внимание специфика субстанции флуконазола — наличие полиморфных модификаций, их особенностей, влияния параметров технологического процесса и хранения на их стабильность. Выявлено, что во многих случаях при производстве капсул флуконазола используется субстанция двух или более поставщиков, что может приводить к изменению показателей качества и биодоступности в процессе хранения. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы для оптимизации фармацевтической разработки и оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов флуконазола.

Ключевые слова: флуконазол; воспроизведенные препараты; взаимозаменяемость; вспомогательные вещества; фармацевтическая эквивалентность

Для цитирования: Бунятян НД, Сысуюев ББ, Сокова ЕА, Евтеев ВА. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов флуконазола. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2018;8(4):246–251. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-246-251>

***Контактное лицо:** Сысуюев Борис Борисович; bsb500@yandex.ru

Interchangeability of Fluconazole Drugs

N. D. Bunyatyan^{1,2}, B. B. Sysuev^{2,*}, E. A. Sokova^{1,2}, V. A. Evteev¹

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8/2 Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russian Federation

Abstract. Fluconazole — an antifungal agent belonging to the chemical class of triazole derivatives — is represented in the Russian pharmaceutical market by a large number of generic drugs. An important issue of rational pharmacotherapy is the demonstration of the reference and generic drugs' equivalence with the aim of assessing their interchangeability. Therefore, the aim of this study was to analyse fluconazole drug dosage forms and routes of administration, as well as qualitative and quantitative composition of active substances and excipients in order to identify characteristics that may affect interchangeability. The analysis of the nomenclature and composition of fluconazole drugs was carried out based on the data contained in the National Register of Medicinal Products of the Russian Federation and the Reference Book of Medicines®. It was shown that the current nomenclature of fluconazole drugs includes the following types of products: for parenteral use, internal use, and topical use. The generic fluconazole drugs in the form of capsules differ from the reference Diflucan® in excipients, shelf life, and packaging. The fluconazole substance has a number of specific features, i.e. the presence of polymorphic modifications, their specific characteristics, and the influence of the process parameters and storage on their stability. It was revealed that in many cases the production of fluconazole capsules involved the use of substances purchased from two or more suppliers, which may lead to changes in quality and bioavailability during storage. The obtained data can be used in the future for optimisation of pharmaceutical development and evaluation of interchangeability of fluconazole drugs.

Key words: fluconazole; generic drugs; interchangeability; excipients; pharmaceutical equivalence

For citation: Bunyatyan ND, Sysuev BB, Sokova EA, Evteev VA. Interchangeability of fluconazole drugs. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2018;8(4):246–251. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2018-8-4-246-251>

***Corresponding author:** Boris B. Sysuev; bsb500@yandex.ru

Флуконазол (альфа-(2,4-дифторфенил)-альфа-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил)-1H-1,2,4-триазол-1-этанол) был впервые синтезирован в 1981 г. производителем лекарственных средств Pfizer, зарегистрировавшим оригинальный лекарственный препарат Дифлюкан. Флуконазол — противогрибковое средство из группы производных триазола, являющееся мощным селективным ингибитором синтеза стеролов в клетке грибов.

Флуконазол показал активность *in vitro* и в клинических условиях в отношении *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*, *Cryptococcus neoformans*. Была также доказана активность флуконазола в отношении *Candida dubliniensis*, *Candida guilliermondii*, *Candida kefyr*, *Candida lusitanae*. При приеме внутрь и внутривенном введении флуконазол продемонстрировал эффективность при оппортунистических микозах, в том числе вызванных *Candida spp.*, *Cryptococcus neoformans*, *Microsporium spp.* и *Trichophyton spp.* Выявлена активность флуконазола на моделях эндемичных микозов, включая инфекции, вызванные *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* и *Histoplasma capsulatum*. Флуконазол применяется для лечения криптококкового менингита, инвазивного кандидоза, хронического кожно-слизистого кандидоза, хронического атрофического кандидоза ротовой полости, вагинального кандидоза, острого или рецидивирующего дерматомикозов в случае, если местная терапия неприменима^{1,2} [1].

Лекарственные формы флуконазола системного действия входят в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. Несмотря на большое количество воспроизведенных препаратов флуконазола на российском фармацевтическом рынке, их клиническая эффективность и даже фармакологическая (микробиологическая) активность оцениваются неоднозначно [2].

В то же время использование качественных и более дешевых, чем референтные, воспроизведенных препаратов, может существенно сократить затраты на лечение, способствовать дополнительной конкуренции референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов и совершенствованию потребительских характеристик, а также более широкому применению современных международных рекомендаций по осуществлению медикаментозной терапии [3].

Важным вопросом рациональной фармакотерапии является доказательство идентичности референтного лекарственного препарата и воспроизведенного с целью оценки их взаимозаменяемости. Взаимозаменяемый лекарственный препарат определяется как лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющего эквивалентные ему качественный и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения³ [1, 3]. Таким образом, одним из этапов определения взаимозаме-

няемости является оценка фармацевтической эквивалентности препаратов.

Цель работы — анализ воспроизведенных и референтных лекарственных препаратов флуконазола в отношении лекарственных форм и способов введения, а также качественного и количественного состава действующих веществ, вспомогательных веществ с целью выявления возможных показателей, влияющих на взаимозаменяемость.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ номенклатуры лекарственных препаратов флуконазола проведен в соответствии с данными Государственного реестра лекарственных средств Российской Федерации (далее — ГРЛС) и Справочника лекарств РЛС® по состоянию на 15.06.2018. Также использованы данные информационно-поисковых и библиотечных баз eLIBRARY, Cyberleninka, PubMed и патентных поисковых систем.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Современная номенклатура лекарственных препаратов флуконазола согласно ГРЛС представлена следующими формами выпуска: для парентерального применения, внутреннего применения, местного применения. Препараты для местного применения представлены суппозиториями вагинальными производства ЗАО «Фирн М»: Вагисепт®, содержащими метронидазол (250 мг) + флуконазол (50 мг); Вагиферон®, содержащими интерферон альфа-2b (не менее 50000 МЕ) + метронидазол (250 мг) + флуконазол (150 мг); гелем для наружного применения 0,5 % Флюкорем производства ООО «Ремедия», Россия. Однако большую часть составляют лекарственные формы системного действия — капсулы и таблетки для перорального применения, порошок для приготовления суспензии для приема внутрь, сироп, а также раствор для внутривенного введения.

Производителями предлагаются преимущественно следующие формы выпуска флуконазола:

- капсулы дозировкой 50, 100, 150 и 200 мг по 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 10, помещенные в упаковки ячеиковые контурные, контейнеры, банки, блистеры или стрипы;

- раствор для инфузий 2 мг/мл по 50 и 100 мл в бутылках и/или флаконах, упакованных в пачки картонные.

Основные производители твердых лекарственных форм препаратов флуконазола (капсул и таблеток) в соответствии с ГРЛС номенклатуры лекарственных препаратов представлены в таблице 1.

На основании представленных в таблице 1 данных можно заключить, что доминирующими являются воспроизведенные препараты флуконазола в форме капсул. Преобладающей дозировкой флуконазола являются 50 и 150 мг. Референтный препарат в форме капсул выпускается с дозировкой 50, 100, 150 мг.

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами при условии, если содер-

¹ Государственный реестр лекарственных средств. 2018. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>

² Справочник лекарств РЛС®. <https://www.rlsnet.ru>

³ Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Таблица 1. Номенклатура твердых лекарственных препаратов флуконазола (по данным Государственного реестра лекарственных средств) для внутреннего применения

Table 1. The nomenclature of fluconazole solid dosage forms for internal use (according to the National Register of Medicinal Products)

Наименование лекарственного препарата	Производитель или обладатель регистрационного удостоверения	Форма выпуска препарата
Дифлюкан®	Пфайзер Инк, США Пфайзер ПГМ, Франция (референтный)	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг
Флуконазол	ЗАО «Медисорб», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флюкостат®	Публичное акционерное общество «Отисифарм», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ООО «Астрафарм», Украина	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	АО «Фармпроект», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ООО «Озон», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ЗАО «Биоком», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ООО «Производство Медикаментов», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ЗАО «Аптеки 36.6», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	РЕПЛЕК ФАРМ ООО Скопье, Республика Македония	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ООО «Барнаулский завод медицинских препаратов», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол-Тева	Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг
Флуконазол Сандоз®	Сандоз д.д., Словения	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
Флуконазол Гексал	Гексал АГ, Германия	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
Флуконазол	АО «Вертекс», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ПАО «Валента Фарм», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол ШТАДА	ОАО «Нижфарм», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ЗАО «Макиз-Фарма», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ООО «Фармацевтическая компания «Здоровье», Украина	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол	ЗАО «Технолог», Украина	Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 150 мг
Флуконазол	Хемофарм А.Д., Сербия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконазол Канон	ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Веро-Флуконазол	ЗАО «Верофарм», Россия	Капсулы, 0,05 г, 0,1 г, 0,15 г
Флуконазол-OBL	АО «Фармацевтическое предприятие «Оболенское», Россия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флуконоорм	Русан Фарма Лтд, Индия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Микомакс®	АО «Санофи Россия», Россия; Зентива к.с., Чешская Республика	Капсулы, 100 мг, 150 мг
Медофлюкон®	Медокеми Лтд, Кипр	Капсулы, 100 мг, 150 мг
Фангифлю	Эдж Фарма Прайвет Лимитед, Индия	Капсулы, 150 мг
Микосист®	ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг
Дисорел-Сановель	Сановель Фармако-индустриальная торговая компания, Турция	Капсулы, 150 мг
Микофлюкан®	Д-р Редди'с Лабораторис Лтд, Индия	Таблетки, 50 мг, 150 мг
Проканазол	Протекх Байосистемс Пвт.Лтд, Индия	Капсулы, 50 мг, 150 мг
Флукозид	Кадила Хэлткэр Лтд, Индия	Капсулы 150 мг
Дифлазон®	КРКА, д.д., Ново место, Словения	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
Цискан®	Торрент Фармасьютикалс Лтд, Индия	Капсулы, 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг
Форкан®	Ципла Лимитед, Индия	Капсулы, 50 мг, 150 мг, 200 мг

жат одинаковое количество одной и той же активной субстанции в одной и той же лекарственной форме и характеризуются сопоставимыми стандартами качества. При этом фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация, механизм выведения, по составу вспомогательных веществ, по сроку хранения [4–6].

При оценке эквивалентности лекарственных препаратов принимаются во внимание физико-химические свойства действующего вещества (степень дисперсности, полиморфизм и др.). Полиморфные модификации лекарственного вещества могут обладать разной биологической активностью из-за отличий в растворимости. Изменения полиморфной модификации могут происходить под влиянием температуры, давления и других факторов, воздействующих на субстанцию в процессе получения лекарственной формы [4, 7].

Следует отметить, что, согласно данным Pfizer, установлено наличие полиморфных модификаций I, II, III и гидрата флуконазола. Для полиморфной модификации I флуконазола характерно несоответствие требованиям высокой растворимости согласно критериям биофармацевтической классификационной системы (БКС, BCS). Имеются данные, что модификация II флуконазола под действием давления прессования 200 кг/см² претерпевает превращение в модификацию I, что необходимо учитывать как при фармацевтической разработке таблетированных форм флуконазола, так и при оценке взаимозаменяемости препарата в форме таблеток [7–10].

Сравнительные исследования субстанций флуконазола производства Pfizer (образец А) и воспроизведенных субстанций производства Индии (образцы В и С) показали различия полиморфной структуры: образец А содержал модификацию III, образец В — полиморфную форму II, образец С представлял собой смесь модификаций III, II и моногидрата [8].

Отмечается, что несоблюдение условий хранения, в частности режимов влажности и температуры, также влияет на полиморфные превращения флуконазола [11].

Анализ источников получения субстанций флуконазола, используемых для производства воспроизведенных препаратов в форме капсул, показал, что отечественные предприятия используют субстанции преимущественно следующих производителей: ЗАО «Активный Компонент», Россия; «Кимика Синтетика» С.А., Испания; «Хетеро Драгс Лимитед», Индия; «Мантена Лабораториз Лимитед», Индия; «Ауктус Фарма Лимитед», Индия, а также ряда других индийских компаний. Следует отметить, что наряду с «Пфайзер ПГМ» и «Пфайзер Инк» (капсулы Дифлюкан®) субстанцию собственного производства использует ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия (капсулы Микосист®). Во многих случаях используется субстанция двух или более поставщиков, что может приводить к изменению показателей качества и биодоступности в результате хранения капсул.

Одним из методов подтверждения фармацевтической эквивалентности является тест на растворимость. Отмечается, что флуконазол в твер-

дых лекарственных формах системного действия с немедленным высвобождением в полиморфной модификации II и III относится к I классу по БКС (высокая растворимость и полная абсорбция) и характеризуется широким терапевтическим индексом. Таким образом, для твердых лекарственных форм флуконазола возможно использование процедуры биовейвера для полиморфной модификации II и III, их смеси или других форм, характеризующихся высокой растворимостью. В ходе тестирования испытуемое лекарственное средство и референтный препарат должны показать переход в среду растворения за 15 мин не менее 85 % активной субстанции при испытании в каждом из буферных растворов с рН 6,8; 4,5 и 1,2 и одинаковый профиль растворения [7, 12, 13].

Одним из этапов оценки фармацевтической эквивалентности является сравнение состава вспомогательных веществ референтного препарата и воспроизведенного препарата. Отмечается необходимость оценить наличие таких вспомогательных веществ, как сурфактанты (например, полисорбат-80) и сахарозаменители (манит и сорбит), которые могут повлиять на показатели абсорбции препаратов при содержании в большом количестве [6, 13, 14].

Был проведен сравнительный анализ состава вспомогательных веществ лекарственных препаратов флуконазола в форме капсул, которые имеют максимальное значение индекса Вышковского (от 0,7751 до 0,0011), отражающее число поисковых запросов в Интернете: Дифлюкан® (Пфайзер ПГМ, Франция); Флуконазол производства ООО «Озон», Россия, а также «Реплек Фарм Лтд Скопье», Республика Македония; ЗАО «Биоком», Россия; ООО «Астрафарм», Украина; АО «Медисорб», Россия; ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов», Россия; Флюкостат® (ОАО «Фармстандарт-Лексредства», Россия); Микосист® (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия); Микомак® (АО «Санофи Россия», Россия); Дифлазон® (KRKA, Словения); Форкан® (Ципла Лимитед, Индия); Флуконазол Сандоз® (Сандоз д.д., Словения); Флуконазол-Тева (Тева Фармацевтические Предприятия Лтд, Израиль), а также ряда других: Флуконазол ШТАДА (ОАО «Нижфарм», Россия); Флуконазол Канон (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия). Результаты представлены в таблице 2.

Как показал анализ вспомогательных веществ, используемых в составе капсул (за исключением компонентов оболочки), у препаратов Дифлазон®, Флюкостат® и Флуконазол-Тева наблюдалось совпадение по составу вспомогательных веществ с референтным препаратом или имелись незначительные различия в их количественном содержании. Основным вспомогательным веществом в составе капсул флуконазола в дозировке 150 мг является лактозы моногидрат (лактоза), выполняющий функцию разбавителя. Отдельные препараты содержали виды крахмала, отличные от имеющихся в составе Дифлюкан® (крахмал картофельный, крахмал прожелатинизированный). Флуконазол капсулы производства ООО «Барнаульский завод медицинских препаратов» отличаются отсутствием в составе смеси лактозы при

Таблица 2. Сравнительный анализ состава вспомогательных веществ флуконазола в капсулах 150 мг**Table 2.** Comparative analysis of excipients present in fluconazole capsules 150 mg

Наименование вспомогательных веществ	Содержание в воспроизведенных лекарственных препаратах, мг	Содержание в референтном препарате, мг
Лактозы моногидрат	35,25–192,65	149,123
Крахмал кукурузный	33,4–51,00	49,5
Крахмал картофельный	7,2–129	–
Кремния диоксид коллоидный, безводный	0,23–4,8	0,352
Натрия лаурилсульфат	0,23–0,375	0,352
Магния стеарат	2,07–7,5	3,173
Крахмал прежелатинизированный	18,98–106,65	–
Повидон (поливинилпирролидон)	1,8–18	–
Кроскармеллоза натрия	11,8	–
Целлюлоза микрокристаллическая	87,9	–
Тальк	0,2–9,9	–

высоком содержании крахмала 129 мг. Отмечалось наличие таких вспомогательных веществ, как тальк, целлюлоза микрокристаллическая, кроскармеллоза натрия и повидон (поливинилпирролидон). Содержание натрия лаурилсульфата (сурфактанта) в рассмотренных воспроизведенных препаратах согласно ГРЛС и Справочнику лекарств РЛС® не превышает существенно его количество в референтном препарате [14].

Предусмотрена упаковка референтного препарата в блистеры, помещенные в картонные пачки, в то время как для воспроизведенных препаратов зарубежного производства в качестве первичной упаковки преимущественно используются блистеры, контейнеры и стрипы, реже упаковки ячейковые контурные. Препараты российского производства чаще всего упаковывают в упаковки ячейковые контурные. Для ряда препаратов отечественного производства в качестве первичной упаковки обозначена банка.

Обращает на себя внимание различие в сроках годности и условиях хранения референтного и воспроизведенных препаратов флуконазола в форме капсул. Так, срок годности референтного препарата флуконазола 5 лет в условиях хранения при температуре не выше 30 °С. Аналогичный срок годности при том же режиме хранения для лекарственных препаратов Микосист® (ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия). Для препаратов Флуконазол (ЗАО «Медисорб», Россия), Флокостат® (ПАО «Отисифарм», Россия), Микомакс® (Зентива к.с, Чешская республика) и ряда других срок годности составляет 3 года при хранении в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Срок годности для капсул Веро-Флуконазол (ОАО, «Верофарм», Россия), Флуконазол (ЗАО «Фармпроект», Россия) и Проконазол («Протекх Биосистемс Pvt.Лтд», Индия) составляет 2 года при хранении в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная номенклатура лекарственных препаратов флуконазола представлена следующими формами выпуска: для парентерального применения, внутреннего применения, местного применения. Выявлено, что воспроизведенные препараты флуконазола в форме капсул отличаются от референтного Дифлюкан® (Пфайзер ПГМ, Франция) по составу вспомогательных веществ, по сроку хранения, упаковке. Обращает на себя внимание специфика субстанции флуконазола: наличие полиморфных модификаций, их особенностей и влияния параметров технологического процесса и хранения на их стабильность. Выявлено, что во многих случаях при производстве капсул флуконазола используется субстанция двух или более поставщиков, что может приводить к изменению показателей качества и биодоступности препарата в процессе хранения. Полученные данные в дальнейшем могут быть использованы для оптимизации фармацевтической разработки и оценки взаимозаменяемости лекарственных препаратов флуконазола.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590049-0).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00023-18-02 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590049-0).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Духанин АС. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет*. 2015;(9):18–25. [Dukhanin AS. Choosing a systemic antifungal agent for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Meditsinskiy sovet = Medical Advice*. 2015;(9):18–25 (In Russ.)] <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2015-9-18-25>
2. Желтикова ТМ, Глушакова АМ. Оценка фунгицидной активности различных системных антимикотиков in vitro. *Медицинский совет*. 2010;(3–4):32–7. [Zheltikova TM, Glushakova AM. Evaluation of fungicidal activity of different systemic antifungals in vitro. *Meditsinskiy sovet = Medical Advice*. 2010;(3–4):32–7 (In Russ.)]
3. Романов БК, Бунятян НД, Олефир ЮВ, Бондарев ВП, Прокофьев АБ, Ягудина РИ и др. Рекомендации по порядку определения взаимозаменяемости лекарственных препаратов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015;(2):3–8. [Romanov BK, Bunyatyan ND, Olefir YuV, Bondarev VP, Prokofyev AB, Yagudina RI, et al. Recommendations on the procedure for determining the interchangeability of medicinal products. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2015;(2):3–8 (In Russ.)]
4. Рейхарт ДВ. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. *Фармация*. 2010;(3):5–8. [Reikhardt DV. Investigation of the bioequivalence of drugs in Russia. *Farmatsiya = Pharmacy*. 2010;(3):5–8 (In Russ.)]
5. Сысуюев ББ, Данилина ТФ, Ахмедов НМ, Китаева ТА. Фармацевтическая разработка как эффективный инструмент дизайна мягких лекарственных форм в рамках гармонизации требований GMP (на примере геля для стоматологии). *Современные проблемы науки и образования*. 2015;(4):569. [Sysuev BB, Danilina TF, Akhmedov NM, Kitaeva TA. Pharmaceutical development as an effective tool for the design soft dosage forms in the framework of the harmonization of the requirements of GMP. *Sovremennye problem nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education*. 2015;(4):569 (In Russ.)]
6. Кочеровец ВИ, Бунятян НД, Олефир ЮВ, Аляутдин РН, Романов БК, Прокофьев АБ. Критерии взаимозаменяемости медицинских препаратов левофлоксацина в Российской Федерации. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016;50(10):41–6. [Kocherovets VI, Bunyatyan ND, Olefir YuV, Alyautdin RN, Romanov BK, Prokofyev AB. Criteria for interchangeability of levofloxacin based medicinal products in the Russian Federation. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2016;50(10):41–6 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2016-50-10-41-46>
7. Charoo N, Cristofolletti R, Graham A, Lartey P, Abrahamson B, Groot DW, et al. Biowaiver monograph for immediate-release solid oral dosage forms: fluconazole. *J Pharm Sci*. 2014;103(12):3843–58. <https://doi.org/10.1002/jps.24181>
8. Bourichi H, Brik Y, Hubert P, Cherrah Y, Bouklouze A. Solid-state characterization and impurities determination of fluconazole generic products marketed in Morocco. *J Pharm Anal*. 2012;2(6):412–21. <https://doi.org/10.1016/j.jpaha.2012.05.007>
9. Крейдл Я, Цибула Л, Сантаи Ч, Фаркаш Е, Дзутшне ЮИ, Хегедюш И и др. Способ синтеза моногидрата флуконазола, способ синтеза кристаллической модификации II флуконазола (варианты) и способ синтеза кристаллической модификации I флуконазола Патент Российской Федерации, № 2260591; 2005. [Kreydl Ya, Tsubula L, Santai Ch, Farkash E, Deutshne Yul, Khgedyush I, et al. Method for synthesis of fluconazole monohydrate, method for synthesis of crystalline modification II of fluconazole (variants) and method for synthesis of crystalline modification I of fluconazole. Patent of the Russian Federation, No. 2260591; 2005 (In Russ.)]
10. Desai SR, Dharwadkar SR. Study of process induced polymorphic transformations in fluconazole drug. *Acta Pol Pharm*. 2009;66(2):115–22. PMID: 19719043
11. Товкес АН, Смехова ИЕ. Изучение влияния условий и сроков хранения на высвобождение флуконазола из капсул различных производителей. *Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения*. 2014;9(2):798–9. [Tovkes AN, Smekhova IE. Study of conditions and terms effect on the release of fluconazole from capsules of different manufacturers. *Zdorovie — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya = Health — the Basis of Human Potential: Problems and Their Solutions*. 2014;9(2):798–9 (In Russ.)]
12. Смехова ИЕ, Перова ЮМ, Кондратьева ИА, Родыгина АН, Турецкова НН. Тест «Растворение» и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2013;1(2):50–61. [Smekhova IE, Perova YuM, Kondratieva IA, Rodygina AN, Turetskova NN. Dissolution studies and modern ways to equivalence evaluation of drug products. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv = Drug Development and Registration*. 2013;1(2):50–61 (In Russ.)]
13. Конюшкова АН, Савченко АЮ, Давыдова КС, Раменская ГВ, Кукес ВГ. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA. *Ремедиум*. 2011;(5):54–6. [Konyushkova AN, Savchenko AYU, Davydova KS, Ramenskaya GV, Kukes VG. Review of the requirements for bioequivalence studies of generic drugs. FDA guidelines. *Remedium = Remedium*. 2011;(5):54–6 (In Russ.)]
14. Лекарственное средство, обладающее противогрибковой активностью. Патент Российской Федерации, № 2397765; 2010. [Medication possessing antifungal activity. Patent of the Russian Federation, No. 2397765; 2010 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Бунятян Наталья Дмитриевна, д-р фарм. наук, проф., главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, заведующий кафедрой фармацевтической технологии и биотехнологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>

Сысуюев Борис Борисович, д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>

Сокова Елена Андреевна, канд. мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела взаимодействия лекарственных средств и рациональной фармакотерапии Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доцент кафедры клинической фармакологии и преподавтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Евтеев Владимир Александрович, младший научный сотрудник отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Статья поступила 04.07.2018
После доработки 10.10.2018
Принята к печати 19.11.2018

AUTHORS

Natalia D. Bunyatyan, Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Chief Research Associate of the Clinical Pharmacology Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Head of the Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology of Sechenov First Moscow State Medical University, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0003-0936-5551>

Boris B. Sysuev, Dr. Sci. (Pharm.), Assistant Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Technology and Biotechnology of Sechenov First Moscow State Medical University, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-9933-1808>

Elena A. Sokova, Cand. Sci. (Med.), Assistant Professor, Leading Research Associate of the Department of Drug Interactions and Rational Pharmacotherapy of the Clinical Pharmacology Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Assistant Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases of Sechenov First Moscow State Medical University, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6389-2099>

Vladimir A. Evteev, Junior Research Associate of the Department of Personalised Medicine and Clinical Pharmacogenetics of the Clinical Pharmacology Centre of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, **ORCID:** <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>

Article was received 4 June 2018
Revised 10 October 2018
Accepted for publication 19 November 2018