

# Взаимозаменяемость лекарств с позиций фармацевтического соответствия и клинической эффективности и безопасности

Верлан Н.В., Ковальская Г.А., Жукова Д.Я., Кочкина Е.О., Солодухина О.А.

*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск*

**Резюме.** В статье представлен обзор по проблеме взаимозаменяемости лекарственных средств (ЛС) — одной из наиболее спорных тем, стоящей достаточно остро ввиду большого количества препаратов различных производителей на рынке. Специалисту, чтобы грамотно решить вопрос о возможности взаимозаменяемости оригинального препарата и дженерика, необходимы данные о фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности каждого дженерика оригинальному ЛС. Для проведения фармакотерапии в клинических условиях нужны сведения о сравнительной терапевтической эффективности и переносимости дженерических ЛС оригинальному препарату, полученные в результате исследований, выполненных по жёстко регламентированному протоколу.

**Ключевые слова:** оригинальное лекарство, дженерик, эквивалентность, взаимозаменяемость, эффективность, безопасность

## **The interchangeability of drugs from line items of pharmaceutical compliance and clinical efficiency and safety**

Verlan N.V., Kovalskaya G.A., Zhukova D.Ya., Kochkina E.O., Solodukhina O.A.

Irkutsk state medical academy of continuing education, Russian Federation, Irkutsk

**Abstract.** Questions of replacement of original medicines with generic are discussed. The sintesation of identical medicine is a complex challenge from the technological point of view. It is caused by distinctions in production of substances, influence of the variable pharmaceutical factors giving change of the size of particles, a different amorphous forms, a deviation of structure and quantitative content of impurity. Auxiliary substantiation characteristics of a production process of ready dosage forms matter. Data on pharmacokinetic equivalence of each generic to original are necessary. For carrying out pharmacotherapy original medicine which receive as a result of the researches executed under the regulated protocol needs data on comparative therapeutic efficiency and shipping the generic of drugs.

**Keywords:** original medicine, generic, equivalence, interchangeability, efficiency, safety

Автор, ответственный за переписку:

Солодухина Ольга Алексеевна — ассистент кафедры клинической фармакологии ИГМАПО, 664049, г. Иркутск, мкр. Юбилейный, 100, тел. +79148985076; e-mail: olgasolod@yandex.com

Количество ЛС, находящихся в распоряжении врачей, в настоящее время измеряется десятками и даже сотнями тысяч. В нашей стране зарегистрированы и внесены в Государственный реестр около 3000 ЛС, а общее количество препаратов и различных их комбинаций в разных странах превышает 200 000. Число ЛС особенно быстро возросло за последние годы. Ещё 20–30 лет тому назад 60–80% применяемых в настоящее время препаратов не были известны или их не использовали. Ежегодно список ЛС пополняется на 200–300 единиц; вместе с тем ежегодно исключается из списка разрешённых для клинического применения около 100–200 препаратов, чаще всего по причине высокой токсичности.

Отличительной чертой современного фармацевтического рынка России является преобладание дженерических ЛС как импортного, так и отечественного производства. По доле сегмента воспроизведённых препаратов (более 80%) Россия занимает третье место в мире после Китая и Индии. По оценке международных аналитиков объём продаж дженерических ЛС в развитых странах ограничивается законодательно и составляет в США — 12%, в Японии — 30%, в ФРГ — 35%, во Франции — 50%, в Великобритании — 55%.

При недостатке финансовых ресурсов в системах государственного и страхового финансирования медицинской помощи и дороговизне оригинальных

лекарственных средств, все чаще используются более дешёвые дженерические ЛС. Эффективность политики дженерических замен зависит от качества дженериков и их терапевтической эквивалентности оригинальному препарату. В последние годы в различных странах мира всё чаще поднимается вопрос о «скрытой стоимости дженериков». В официальных материалах Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) подчеркивалась необходимость доказывать качество дженериков при их регистрации и представлять документы, подтверждающие, что препарат произведён с соблюдением принципов Належающей производственной практики (GMP), соответствует критериям качества, снабжён адекватной инструкцией по медицинскому применению и является терапевтически эквивалентным.

При назначении дженерических ЛС врач «*a priori*» рассчитывает на его терапевтическую эквивалентность оригинальному лекарственному средству, эффективность и безопасность которого были доказаны в ходе доклинических и клинических предрегистрационных исследований, а также в пострегистрационных исследованиях и при постмаркетинговом мониторинге безопасности [1—4].

Но, как показывает клиническая практика, оригиналы и дженерики существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте и выраженности вызываемых ими неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Федеральным законом от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» установлен порядок производства и контроля качества ЛС, определены основные оценочные критерии ЛС (качество, эффективность и безопасность), а также сформулированы основные термины и понятия в сфере обращения ЛС. ВОЗ, Федеральным агентством США по пищевым продуктам и медикаментам (FDA) принято определение, отражающее основные особенности обращения данных препаратов.

**Оригинальный препарат (инновационный препарат, «бренд»)** — *впервые синтезированное и прошедшее полный цикл исследований ЛС, активные ингредиенты которого защищены патентом на определённый срок (обычно 12—20 лет).*

Отличительные характеристики оригинальных препаратов:

- высокие показатели качества, эффективности и безопасности;
- патентование химической формулы, методов синтеза и производства;
- полный спектр доклинических и клинических исследований;
- информативная инструкция;
- производство осуществляется только по правилам GMP;
- высокая стоимость за упаковку.

Разрабатываются и производятся оригинальные ЛС ведущими фармацевтическими компаниями стран Западной Европы, США и Японии, иногда Центральной и Восточной Европы.

Единственным недостатком оригинальных ЛС является их высокая стоимость, в которой 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом новой субстанции, 80% — на его последующее экспериментальное и клиническое изучение, а также расходы на производство по стандарту GMP, затраты на обучение врачей и провизоров, на мониторинг эффективности и безопасности в начальной стадии продвижения на фармацевтический рынок и на маркетинг.

В мире зарегистрировано около 500 производителей инновационных лекарственных средств, они производятся в странах высокого уровня промышленного и социального развития, чётко взаимодействуют между собой и придерживаются единых правил в своей деятельности.

По истечении срока патентной защиты любая фармацевтическая компания может приобрести право на производство собственной версии оригинального препарата, т.е. создать дженерик. Создание дженериков существенно менее затратное, чем разработка оригинального препарата, поскольку стоимость не включает расходы, связанные с длительными экспериментальными и клиническими испытаниями.

**Дженерический (генерический) препарат** — *воспроизведённое лекарственное средство, взаимозаменяемое с его патентованным аналогом (оригинальным препаратом) и выведенное на рынок по окончании срока патентной защиты оригинала.*

Отличительные характеристики дженерических препаратов:

- копирование оригинального препарата, т.к. фирма-патентообладатель передаёт неполное досье на оригинал;
- как правило, более низкие показатели качества, эффективности и безопасности;
- появление на рынке после окончания срока патентной защиты оригинального препарата;
- отсутствие доклинических и клинических исследований;
- как правило, малоинформативная инструкция (за исключением ЛС высокого уровня качества, эффективности и безопасности);
- допускается в обращение на основании оценки регистрационного досье сокращённого объёма и данных биоэквивалентности;
- производство не всегда осуществляется по правилам GMP;
- невысокая стоимость за упаковку.

Формальные требования для производства оригинальных и дженерических ЛС должны быть сходными и соответствовать принципам и правилам

GMP, которые в международном масштабе регламентируют жёсткие стандарты организации производства и контроля качества ЛС, включая производственные помещения, оборудование, сырьё, персонал, методы контроля и т.д.

Дженериковая компания выпускает препараты по собственной технологии, поскольку фирмаразработчик этого ЛС, как правило, указывает в патенте лишь приблизительную схему синтеза химического вещества, а секреты производства тщательно охраняет независимо от патента и передаёт только при заключении лицензионного договора. Кроме того, при производстве дженериков предприятия используют субстанции, вспомогательные вещества, упаковочные материалы различного происхождения, производственное оборудование и технологии, отличающиеся от оригинальных, поэтому они могут отличаться по своим фармакокинетическим и фармакодинамическим свойствам от оригинальных препаратов. Кроме того, и качество дженериков неодинаково и зависит от уровня производства.

Дженерические препараты производятся фармацевтическими предприятиями стран Центральной и Восточной Европы, Азии, Латинской Америки, СНГ. Производителей дженериков во всём мире насчитывается несколько десятков тысяч, они функционируют в совершенно различных экономических и регуляторных условиях — от США до стран, не имеющих контрольно-разрешительной системы, и действуют чаще всего разрозненно.

Дженерические ЛС имеют широкое распространение во всем мире, что является требованием времени и позволяет значительно снизить расходы на ЛС, достигающие в некоторых странах 30–40% от общего бюджета здравоохранения. Дженериковые замены рекомендуют ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся разработкой системы рационального использования ЛС.

С точки зрения фармакоэкономики меньшая цена дженерического ЛС ещё не является гарантией снижения стоимости лечения. Для того чтобы доказать фармакоэкономические преимущества дженерика нужно, прежде всего, доказать его сопоставимость с оригинальным препаратом как по критериям количественного и качественного состава фармацевтической субстанции, так и по критериям терапевтической эффективности и безопасности. Таким образом, встаёт вопрос о качестве дженериков. Проблема качества дженериков существует практически повсеместно в мире, однако в России она приобретает особую актуальность по целому ряду причин. Одна из основных — отсутствие ограничения на регистрацию дженериков. В результате их количество по одной и той же субстанции исчисляется десятками и даже сотнями. Именно рынок дженериков порождает огромное количество

синонимов и проблему ранжирования их по качеству и выбора. В ряде стран с развитой системой контроля качества, эффективности и безопасности ЛС число дженериков инновационного препарата в большинстве случаев не превышает 4–5. В России же отдельные оригинальные препараты имеют значительное количество копий. Зарегистрировано около 100 дженериков нифедипина, атенолола и ципрофлоксацина, около 50 — нитроглицерина, ацетилсалициловой кислоты и парацетамола, а число комбинированных дженериков двух последних ЛС превышает три сотни наименований.

Существуют и другие причины проблем с дженериками. Так, отсутствует сертификация фармацевтических субстанций, нет базы данных по качеству дженериков, которые могли бы оказать неоценимую помощь практикующему врачу. В настоящее время отсутствует база данных о качестве, эффективности и безопасности оригинальных и дженерических ЛС, поэтому их правильная оценка и выбор оптимального варианта вызывают затруднения у специалистов. Клинические исследования дженериков, как правило, являются открытыми, неконтролируемыми и непродолжительными. Проведение рандомизированных, сравнительных исследований между многочисленными дженериками, находящимися на фармацевтическом рынке России, практически невозможно в связи с незаинтересованностью в их проведении большинства производителей.

Немногочисленные клинические исследования, сравнивающие эффективность и переносимость оригинальных ЛС и дженерических ЛС, давали неоднозначные результаты: в некоторых из них соответствие было довольно полным, в других, напротив, выявлены достаточно существенные различия в терапевтическом действии и частоте побочных эффектов между оригинальным препаратом и дженериком. Необходимо, чтобы о качестве дженериков были осведомлены не только специалисты, но и конечный потребитель — пациент. Это повысило бы комплаентность, придало пациенту уверенности в положительном прогнозе лечения [7, 8].

Кроме того, несовершенство действующего законодательства негативно отражается на лекарственном обеспечении фармацевтических и, особенно, медицинских организаций. В условиях дефицита финансовых средств основным критерием доступности ЛС является их стоимость, что может быть фактором риска приобретения и использования неэффективных и опасных ЛС.

С 1 июля 2013 г. в силу вступил приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1175 н «Об утверждении порядка назначения и выписывания лекарственных препаратов, а также форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения». С этого момента лечащий врач в РФ в выданном рецеп-

те обязан указывать только международное непатентованное наименование (МНН), а не торговое наименование препарата. Если раньше в выборе конкретного препарата определяющую роль могла играть лояльность лечащего врача к тому или иному ЛС, то сегодня этим фактором становятся личные предпочтения покупателя наряду с рекомендациями специалиста аптеки.

В настоящее время при оценке качества, эффективности и безопасности ЛС используются следующие виды эквивалентности: фармацевтическая эквивалентность, биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

**Фармацевтическая эквивалентность.** Согласно определению ВОЗ, лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и одинаковой лекарственной форме, отвечающие требованиям одних и тех же или сходных стандартов качества и предназначены для одного пути введения.

Оценка фармацевтической эквивалентности сводится не только к идентичности молекул субстанций, но и касается таких аспектов, как организация и контроль качества производства (стандарт GMP), инструкция по применению, этикетирование [10].

**Биологическая или фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность).** Биоэквивалентные лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биологическую доступность (БД), т.е. скорость и степень всасывания, при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

Допускаются различия по показателю БД до 15—20%, т.е. между оригинальным и воспроизведёнными препаратами в ряде случаев возможны весьма существенные отличия по ряду фармакокинетических параметров (всасывание, распределение, метаболизм, выведение). В современных инструкциях по медицинскому применению ЛС информация о параметрах БД чаще всего «уравнивает в правах» оригинальное ЛС и дженерики и не даёт представления об их терапевтической эквивалентности и реальной взаимозаменяемости. Сравнительные исследования клинической эффективности оригинального флуконазола и дженериков показали, что из 30 копий флуконазола, существующих на российском рынке, дифлюкан (оригинальный флуконазол) в отношении *S. albicans* в 2—4 раза эффективнее дженерических препаратов (эффект 1 капсулы дифлюкана равен эффекту 2—4 капсул дженериков). Активность дженериков в отноше-

нии изолятов кандид из изучаемого биоматериала составила 40—50% от активности оригинального флуконазола. Кроме того, частота рецидивов после лечения брендовым и дженерическими препаратами составила 7,4 и 17,4%, соответственно [8].

Отклонение средней БД в сторону максимально допустимых значений (получение так называемого «супердженерика») также может быть связано с серьёзными проблемами, в первую очередь с тяжестью и частотой развития НПР, особенно для препаратов с узким терапевтическим диапазоном.

Наличие данных о биоэквивалентности дженерика остаётся главным условием его регистрации, но при этом не гарантирует его терапевтической эквивалентности оригинальному препарату.

Реальная ситуация, сложившаяся с оценкой биоэквивалентности, требует ужесточения и расширения требований к фармакокинетическим исследованиям: обязательно изучение на российской популяции, определение параметров при длительном применении, исследование связи «доза — концентрация — эффект». Планируемое в ближайшие годы уменьшение различий в параметрах с 15—20% до 10—15% позволит уменьшить число «низкосортных» дженериков [6, 14, 15].

Существует несколько причин, вследствие которых даже при доказанной биоэквивалентности оригинального ЛС и дженериков в их терапевтической эквивалентности могут быть существенные различия: биоэквивалентность изучается на здоровых добровольцах, фармакокинетика препарата у которых может сильно отличаться от таковой у больных; не все препараты, особенно обладающие токсичностью, как, например, противоопухолевые средства, можно проверять на здоровых людях, нанося ущерб их здоровью. Чаще всего изучаются разовые дозы препарата; не всегда определяются метаболиты, в том числе фармакологически активные; изучается только основное активное вещество, хотя наполнители могут влиять на эффективность и безопасность; не оценивается наличие посторонних примесей; существует условность самих критериев биоэквивалентности.

Несмотря на то, что данные о биоэквивалентности оригинальному препарату определяют для любого дженерика, поскольку являются необходимым условием его регистрации, они практически недоступны клиницисту. В любом справочнике лекарственных препаратов, предназначенных для практических врачей, содержится достаточно полная информация о дженерическом ЛС, но при этом отсутствует информация о терапевтической эквивалентности оригинальному препарату [9].

Лекарственный препарат терапевтически эквивалентен другому препарату, если он содержит ту же фармацевтическую субстанцию, и по результатам клинических исследований, обладает такой же

эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, эффективность и безопасность которого уже установлены. В части установления требований к терапевтической эквивалентности наиболее обоснованным и проработанным является подход FDA. Так, FDA довольно конкретно описывает все условия терапевтической эквивалентности [5]. Лекарственные препараты должны:

- 1) быть разрешены к применению как эффективные и безопасные;
- 2) являться фармацевтически эквивалентными;
- 3) являться биоэквивалентными;
- 4) иметь надлежащую инструкцию;
- 5) производиться в соответствии с GMP.

Клиническая практика показала, что ЛС, содержащие одни и те же субстанции в одинаковой дозе, но выпускаемые различными производителями, существенно различаются как по терапевтической эффективности, так и по частоте, и выраженности вызываемых ими НПР [2, 12]. Например, в кардиологической практике, известны факты повышения частоты рецидивов фибрилляции предсердий при замене оригинального амиодарона на дженерики и увеличения процента госпитализации пациентов по поводу НПР при их использовании.

Зачастую «дешевизна» дженерика оборачивается для пациента ещё большими дополнительными тратами на использование большей дозировки малоэффективного дженерика, лечение нежелательных побочных эффектов и компенсации более тяжёлого клинического состояния.

Проблема взаимозаменяемости ЛС — одна из наиболее спорных тем, и стоит она достаточно остро ввиду большого количества препаратов различных производителей на рынке. Дженерик полезен и пациенту, и здравоохранению, если он полностью эквивалентен оригинальному препарату и обладает при этом лучшими фармакоэкономическими характеристиками.

По определению ВОЗ, взаимозаменяемый лекарственный препарат — это препарат, который является терапевтически эквивалентным при сопоставлении с препаратом сравнения и на который препарат сравнения можно заменить в клинической практике. Соответствие эффективности и безопасности инновационного и воспроизведённого лекарства обеспечивает их взаимозаменяемость в клинической практике, т.е. терапевтическую эквивалентность.

Особое внимание следует обратить на то, что не всегда препаратом сравнения должен быть оригинальный препарат, это может быть и дженерический препарат, показавший высокий терапевтический эффект или доказавший терапевтическую эквивалентность при сравнении с оригинальным ЛС.

На сегодняшний день проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и дженериков и дженериков между собой ещё плохо изучена, поэтому специалисты ВОЗ рекомендуют подразделять дженерические ЛС на две категории:

**Категория А (код А)** — препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения. Код «А» присваивается дженерикам, прошедшим клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и имеющим отличия биоэквивалентности от оригинала не более 3—4%. Дженерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному ЛС по финансовым соображениям.

**Категория В (код В)** — дженерики, которые по разным причинам на данный момент нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения. Код «В» присваивается дженерикам, не прошедшим клинические испытания на терапевтическую эквивалентность. Дженерическое ЛС с кодом «В» не может быть автоматической заменой оригинальному препарату или другому дженерику с кодом «А».

Кроме того, FDA издаёт важный документ, имеющий официальное название «Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations», которое можно перевести примерно как «Разрешённые к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности». Коротко этот документ принято называть «Оранжевой книгой». В США подобная классификация дженерических ЛС публикуется и находится в свободном доступе в ежегодных справочниках и на сайте FDA («OrangeBook» — <http://www.fda.gov/cder/ob/default.htm>).

Действительно, если лекарственные средства производятся не по стандартам GMP, они не могут быть однородными от серии к серии. И это сказывается на всех параметрах препарата: на качестве, эффективности и безопасности. Поэтому доказанная терапевтическая эквивалентность для одной серии не будет означать, что вся продукция в последующем будет соответствовать её стандартам.

Таким образом, в «Оранжевой книге» для каждого лекарства конкретного производителя в определённой его форме и дозировке приводится соответствующий код терапевтической эквивалентности, который может служить ориентиром при замене одного препарата на другой. При этом их терапевтическую эквивалентность необходимо доказывать для каждого конкретного препарата каждого конкретного производителя и в каждом конкретном случае.

В настоящее время стандарт GMP внедрён лишь на относительно небольшом количестве отече-

ственных фармацевтических предприятий; в стране зарегистрировано достаточно много препаратов зарубежных производителей, на заводах которых не внедрены правила GMP. И, безусловно, наиболее простым решением проблемы эффективного и безопасного лечения был бы допуск на фармацевтический рынок РФ только качественных дженериков с достаточным информационным оснащением, поскольку для практикующего врача большое значение имеет наличие полной и объективной информации о ЛС.

Для лечащего врача очень важно иметь источник достоверной информации о ЛС, в том числе о том, какой препарат является оригинальным, а какой дженерик относится к группе «А» и является качественным, а какой к группе «В» и не может быть заменой оригинальному ЛС и более качественному дженерику.

В России такой классификации нет, поэтому ориентироваться в выборе дженериков крайне сложно. В настоящее время наши врачи не имеют информации о том, какое торговое наименование соответствует оригинальному препарату, а какое дженерическому, необходим справочник ЛС, где это было бы указано. Врачей необходимо обеспечивать непредвзятой и доказательной информацией в отношении ЛС. Как показывает опыт, практические врачи в нашей стране недостаточно ориентируются в проблеме дженерической замены [1, 2].

Каждый специалист, чтобы грамотно решить вопрос о возможности дженерической замены оригинального препарата, должен иметь следующие сведения:

- чёткое название оригинального ЛС и перечень его дженериков (встречается в специальных справочниках крайне редко);
- данные фармацевтической и биоэквивалентности каждого дженерика оригинальному ЛС;
- данные о сравнительной терапевтической эквивалентности дженерических ЛС оригинальному препарату, полученные в результате исследования на небольших группах пациентов, выполненных по жёстко регламентированному протоколу.

Данные проблемы вызывают у специалистов неуверенность во взаимозаменяемости оригинальных и дженерических ЛС, также определяют субъ-

ективизм выбора конкретного ЛС и зависимость от информации, полученной во время проведения рекламных кампаний или административных решений.

В итоге проблема выбора эффективного и безопасного ЛС стоит по-прежнему остро. Появление у специалистов систематизированной и непрерывно обновляющейся информации об альтернативных ЛС позволило бы значительно повысить качество лечения и обеспечить высокую безопасность фармакотерапии.

Результаты проведённых в последние годы исследований по сравнению оригинальных препаратов и дженериков подтверждают, что их составы серьёзно различаются. Существует несколько причин терапевтической неэквивалентности оригинальных и дженерических ЛС, связанных с производством препаратов: качество субстанций, качество и количество вспомогательных веществ, изменение технологических процессов, оборудование разного уровня, упаковочные материалы и хранение лекарственных препаратов.

Создание идентичного лекарственного препарата представляется достаточно сложной задачей с технологической точки зрения. Это обусловлено различиями в производстве субстанций, приводящими к изменению размера частиц и разному соотношению кристаллических и аморфных форм, различиями состава и количественного содержания примесей, а также различиями во вспомогательных веществах и процессах производства готовых лекарственных форм, т.е. влиянием переменных фармацевтических факторов. Фармацевтические факторы не связаны с физиологическими особенностями организма человека, но могут существенно изменить эффективность и безопасность ЛС [11, 13]. Дженерические ЛС имеют широкое распространение во всём мире, что является требованием времени и позволяет значительно снизить расходы на ЛС. Дженериковые замены рекомендуют ВОЗ и другие международные организации, занимающиеся разработкой системы рационального использования ЛС. Но для решения вопроса о взаимозаменяемости лекарств необходимо проведение большой работы для устранения проблем, связанных с регулированием соответствия дженериков оригинальным препаратам.

## Литература

1. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств с позиции клинического фармаколога. Вестник НЦЭСМП. 2007; 1: 12—17.
2. Верлан Н.В., Двойникова Н.А., Кочкина Е.О., Убеева И.П. Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии: монография — Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2014; 132.
3. Давыдова К.С. Оценка эквивалентности воспроизведенных лекарственных средств. Фармация. 2011; 3: 51—54.
4. Давыдова К.С., Шохин И.Е. и др. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств. Ремедиум. 2010; 7: 16—39.
5. Кутищенко Н.П., Марцевич С.Ю. и др. Что такое терапевтическая эквивалентность воспроизведенного препарата (дженерика), как ее доказать? Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (2): 241—245.
6. Малащенко Е.А. Условия изучения сравнительной кинетики растворения лекарственных средств согласно базе данных (обзор). Разработка и регистрация лекарственных средств. 2013; 3: 76—79.
7. Марцевич Ю.С., Кутищенко Н.П. и др. Оригинальные препараты и дженерики в лечении больных ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2012; 8 (4): 2—7.
8. Раменская Г.В., Савченко А.Ю. и др. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости дженерических лекарственных средств. Медицинский альманах. 2011; 2 (15): 40—42.
9. Рейхарт Д.В. Исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. Фармация. 2010; 3: 5—8.
10. Списер, Ж.-М. Европейская система допуска активных фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ к использованию в производстве лекарственных средств. Вестник Росздравнадзора. 2010; 6: 26—29.
11. Тарловская Е.И. Генерики и оригинальные препараты: взгляд практического врача. Российский Медицинский Журнал. 2008; 5 (16): 30—35.
12. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Проблемы дженерической замены: плюсы и минусы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2009; 1: 63—68.
13. Чекулдаева Л.Е., Обухова С.В. и др. Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов. Триметазидин МВ — эффективная терапия больных ишемической болезнью сердца. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2012; 8 (4): 2—7.
14. Carrillo Norte JA PostigoMota S. Generic drugs: we must cut pharmaceutical spending but undertaking drug quality. Rev Enferm. 2012; 35 (2): 10—19.
15. Hua Z. Lawrence. Dissolution testing for solid oral drug products: theoretical considerations. Amer. Pharm. Rev. 2010; 6: 1—4.