

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ГЕНЕРИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ В СОВРЕМЕННОЙ СИСТЕМЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

**О.А. Тарасенко**

*Национальный фармацевтический университет (Харьков)*

Здоровье нации является одним из самых важных объектов инвестирования. В последние десятилетия в мире наблюдается устойчивая тенденция к росту затрат на здравоохранение. В свете того, что в развитых странах происходит относительное старение популяции, а появляющиеся медицинские технологии очень дорогостоящие, здравоохранение требует все больших затрат. Лидером по объему затраченных средств в этой сфере являются США – на душу населения приходится около \$ 8 тыс. в год. Согласно данным, опубликованным Управлением по регистрации Центра поддержки программ «Medicare» и «Medicaid» в США, к 2012 г. за последние четыре года расходы на здравоохранение в США выросли на 3,7% и достигли \$ 2,8 трлн., что составляет в среднем \$ 8,915 на человека [30]. Расходы на здравоохранение в странах Европейского Союза составляют, как правило, 6–10% внутреннего валового продукта [35]. В Украине и России – для сравнения – общие расходы на здравоохранение соответствуют 3,5% и 5,3% внутреннего валового продукта [1, 3].

Согласно данным экспертов ВОЗ лекарственные препараты занимают 80–85% среди всех видов медицинской помощи. По данным аналитической системы исследования рынка «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компании «Proxima Research» общий объем розничных продаж товаров всех категорий «аптечной корзины» по итогам 2011 года составил 27,2 млрд. грн., превысив показатели предыдущего года на 15,9% в денежном и лишь на 0,1% в натуральном выражении [27].

Однако, как отмечается в документах ВОЗ, «ни одна страна мира не может позволить себе удовлетворить все потребности населения в медицинских услугах и в этих условиях оптимизация использования имеющихся ресурсов становится глобальной проблемой». Попытки жесткого регулирования цен на лекарства в условиях рыночной экономики успеха, как правило, не приносят. Кроме того, общие расходы на медикаменты в результате регулируемого ценообразования могут даже повышаться, поскольку дешевизна лекарств нередко стимулирует

их чрезмерное потребление. Именно поэтому государственные органы здравоохранения как индустриальных стран, так и развивающихся государств, а последнее время – и государств с переходной экономикой, поощряют выход на рынок лекарств – аналогов существующих препаратов, а именно генерических препаратов. Доля этих фармацевтических продуктов в национальном фармацевтическом рынке растет практически во всех странах и составляет почти до 50% и более.

В 2008 г. генерические препараты составляли более чем 63% всех назначенных лекарств в США, что привело к снижению фактических затрат на 13% [32, 39]. Не стала исключением и Украина, где в последние годы удельный вес генериков составил около 90%. Проведенными в данной области исследованиями было показано, что экономия средств на генериках связана не только со снижением затрат на их производство, но и с повышением приверженности больных к терапии [36].

Общепринятым в мире является поэтапное внедрение политики государства в отношении препаратов-генериков. Определены 4 этапа: генерическая замена не разрешена, генерическая замена разрешена, генерическая замена поощряется, генерическая замена является обязательной. В настоящее время Украина находится на том этапе, когда генерическая замена разрешена, а каждый врач (и даже провизор) имеет право самостоятельно сделать генерическую замену лекарственных средств [7].

Согласно заявлению о генерической замене лекарственных средств (41-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Гонконг, сентябрь 1989 г.) генерической заменой называют отпуск лекарств, коммерческое название которых отличается от той, которое выписано врачом, а химический состав и дозировка действующего вещества идентичны [40]. При этом крайне необходимо, чтобы и врачи, и провизоры, и потребители были полностью уверены в качестве генериков [1]. Мероприятия по контролю качества должны проводиться в процессе регистрации, лицензирования, инспекции и, при необходимости, включать подтверждение биоэквивалентности. В каждом государстве должен быть опубликован перечень лекарственных средств, допущенных для генерической замены с учетом требований доказательной медицины.

С точки зрения доказательной медицины каждое клиническое решение должно базироваться на четко доказанных научных фактах [4, 23]. Под практикой доказательной медицины понимают использование данных, полученных при клинических испытаниях, в ежедневной клинической практике.

*Понятия «инновационный препарат» и «бренд» рассматриваются как синонимы.*

Инновационный (оригинальный) препарат – это впервые синтезированное (не имеющее аналогов) и прошедшее полный объем доклинических и клинических исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок. По определению ВОЗ инновационный препарат – это препарат, впервые получивший разрешение на маркетинг (как правило, патентованный препарат) на основании документов, подтверждающих его эффективность, безопасность, качество (в соответствии с требованиями, установленными на момент получения разрешения) [1, 9]. По определению ЕМЕА (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Европейское агентство по лекарственным средствам) – это лекарственный препарат, разрешенный к использованию на рынке на основании полного досье (включающего химические, биологические, фармацевтические, фармакологические, токсикологические и клинические данные) [26].

Очень часто на практике мы сталкиваемся с тем, что понятия инновационный и брендовый препарат отождествляют. Однако нужно понимать, что бренд – это в основном маркетинговый термин; это набор признаков, которые влияют на принятие потребителем решения о покупке. Чтобы стать брендом, товар должен удовлетворять нужду потребителя, причем лучше, чем аналогичные товары-конкуренты. Оригинальный препарат действительно имеет больше шансов стать брендом. Но построение бренда – сложный, долгий и дорогостоящий процесс, поэтому не любой оригинальный препарат может стать брендом.

*Генерический препарат – точная копия инновационного препарата (бренда).*

Термин «генерик» возник в 70-е годы XX века. Смысл его заключается в том, что препараты-аналоги необходимо называть родовым (генерическим) именем, в то время как оригинальное лекарственное средство должно продаваться под специальным торговым наименованием. Это было призвано облегчать распознавание оригинального лекарственного средства среди препаратов-аналогов.

По определению ВОЗ генерическим препаратом называется фармацевтически эквивалентный или фармацевтически альтернативный лекарственный препарат, используемый в медицинской практике взаимозаменяемо с инновационным

(оригинальным) препаратом, который может быть или не быть терапевтически эквивалентным ему; производится, как правило, без лицензии от компании-разработчика и реализуется после истечения срока действия патента или других исключительных прав [28].

По определению ЕМЕА лекарственный препарат является по существу аналогичным оригинальному препарату, если он соответствует критериям одного и того же количественного и качественного состава в отношении активных субстанций, имеет одну и ту же лекарственную форму и является биоэквивалентным. В целом, эти определения совпадают, основное различие заключается в оценке значимости и необходимости проведения исследований по терапевтической эквивалентности для доказательства их соответствия по эффективности и безопасности [31].

В отношении генерика применяют также термин «воспроизведенное лекарственное средство». Следует отметить, что в документах ВОЗ ввиду различной трактовки в разных странах термина «генерик» рекомендуется использовать термин «мультиисточниковый лекарственный препарат» [18, 22].

Основные требования, выдвигаемые к генерическим препаратам, следующие:

- содержание такого же активного ингредиента, как и в оригинальном препарате;
- наличие той же биодоступности;
- выпуск в такой же лекарственной форме;
- сопоставимость по качеству, эффективности и безопасности;
- отсутствие патентной защиты;
- стоимость ниже, чем у оригинального препарата;
- соответствие фармакопейным требованиям, производство в условиях GMP («Good Manufacturing Practice», Надлежащая производственная практика);
- наличие тех же показаний к применению и мер предосторожности.

Процесс создания оригинальных (инновационных) лекарственных средств трудоемкий и длительный, требующий затрат, наличия развитой материально-технической инфраструктуры. Фармацевтические фирмы вкладывают огромные средства на разработку новых лекарств, из них немалая доля приходится на прогнозирование, выявление, изучение побочного действия потенциального лекарственного препарата. Если в начале 90-х годов затраты на разработку и создание одного лекарственного средства составляли около \$200 млн., то сегодня

для выведения на рынок инновационного лекарственного препарата необходимы суммы порядка \$1 млрд. Пользуясь монопольным правом на продукт, которое гарантируется патентным законодательством, фирмы-разработчики поддерживают достаточно высокие цены на инновационные лекарственные средства. Цена патентованного лекарственного средства может в десятки и сотни раз превышать издержки производства. При этом только около 15% затрат приходится на работы, связанные с синтезом лекарственного вещества, около 40% – на его последующее доклиническое и клиническое изучение и до 30% – на внедрение в производство и продвижение на рынок. Продвижение препарата – необходимая стадия работы любого фармпроизводителя. Это неотъемлемая часть мер, предпринимаемых компаниями для повышения доходов от продажи своей продукции, особенно, если учесть, что крупным научно-производственным фармацевтическим корпорациям требуется возмещать огромные суммы, затраченные ими на исследование и разработку новых лекарственных средств.

Учитывая то, что создание и изучение свойств генериков существенно менее затратно по сравнению с оригинальным препаратом, генерик всегда дешевле. Для производства генериков необходимы активные лекарственные субстанции, стоимость которой приблизительно составляет половину себестоимости производства.

Несмотря на заинтересованность в применении более рентабельного препарата, связанную с экономической выгодой, производство и использование генериков влечет за собой множество спорных вопросов и определенных трудностей.

*История появления генериков и процедура их внедрения на рынок.* История создания фармацевтической законодательной базы насчитывает долгие годы пути к защите пациента от недоброкачественных, а порой и просто опасных лекарств. Она изобилует драматическими происшествиями и кризисами общественного доверия к безопасности лекарств и продуктов питания.

На переломе XIX и XX столетий в обращении находились тысячи так называемых «патентованных» лекарств. В состав многих из них входили наркотические вещества: опиум, морфин, кокаин, но об этом на этикетках не было ни единого указания, а рекламные материалы содержали порой нелепые обещания. При этом действительно эффективным являлось, очевидно, лишь небольшое число лекарственных препаратов. Таким образом, на лекарственном рынке возникла ситуация, требующая усиления регуляторной деятельности органов здравоохране-

ния. Первым появившимся документом, призванным предотвратить подделку фирменной продукции, был Национальный формуляр, опубликованный в 1888 году Американской фармацевтической ассоциацией [24, 25]. В 1906 году был принят Закон о доброкачественности пищевых продуктов и медицинских препаратов. Он способствовал созданию одного из первых государственных контрольных органов в области производства пищевых продуктов и лекарственных средств, сейчас известного как FDA (Food and Drug Administration, Управление по надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) и также разрешал конфискацию нелегальных (фальсифицированных) пищевых продуктов и лекарственных средств [25, 29].

До 1938 г. не существовало правового барьера в виде предварительного контроля перед выходом лекарственных средств на рынок, и препараты могли выпускаться в продажу лишь по желанию их спонсоров, т. е. разработчиков или производителей. В ответ на трагедию с применением сульфаниламида – почти 100 пациентов погибли после лечения суспензией сульфаниламида, содержащей ядовитый диэтиленгликоль – Конгресс США принял Акт о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах [25]. Закон обозначил продукцию, представленную после 1938 г., как впервые созданные лекарственные средства, и требовал подтверждения их безопасности до появления в продаже. Данный закон существенно расширил полномочия FDA по надзору за косметическими препаратами и терапевтическим оборудованием, ужесточил стандарты на пищевую продукцию и разрешил в случае нарушения правил осуществлять принудительную остановку производства в качестве карательной меры в дополнение к уже действующей конфискации продукции. Однако требования FDA не распространялись на идентичные или подобные лекарственные препараты, выпускаемые после истечения срока действия патента на оригинальное средство, проще говоря, на генерики. Отсутствие контроля качества воспроизводимых лекарственных средств привело к значительной вариации в их безвредности [29].

Дальнейшее развитие законодательная база получила в 1951 году благодаря поправке Дарема-Хамфри к Акту о пищевых продуктах, лекарственных и косметических средствах. В соответствии с ней лекарства были разделены на два класса: рецептурные и безрецептурные. По сути, данный документ был первой попыткой урегулирования порядка замены в аптеке выписанных врачом лекарственных средств и предотвращения использования низ-



кокачественной продукции [14, 24]. Рецептурные лекарственные препараты были определены как опасные для самолечения, что предусматривает их применение лишь под наблюдением врача.

Следующим толчком к усовершенствованию правового регулирования качества лекарственных препаратов послужила драма с талидомидом в 60-е годы XX столетия. Общее количество случаев врожденных уродств, связанных с данным препаратом, насчитывает более 10 тысяч. В результате законы, принятые в США и странах Европейского экономического сообщества, стали обязывать производителей фармацевтической продукции не только обеспечивать безвредность своей продукции, а и подтверждать эффективность препаратов, прежде чем они попадут на рынок. Производителям было предписано в обязательном порядке проводить испытания новых лекарств на животных перед апробацией на людях. Ответственность за качество изучения эффективности новых лекарственных средств ложилась на исследователей, проводивших клинические исследования. Также в обязанности исследователей и производителей вводилась необходимость сообщения в регуляторные органы о случаях выявления негативного побочного эффекта лекарств. Попутно следует отметить и то, что в поправках 1962 г. впервые в мире появилось требование изготавливать лекарственные средства в соответствии с правилами GMP.

В истории с талидомидом интересным является тот факт, что на рынок США он допущен не был усилиями женщины-ученого Фрэнсис Келси, за что она получила награду «За выдающиеся заслуги перед Отечеством» – высшую награду, которую могут получить государственные служащие.

Для получения разрешения на маркетинг генерических версий одобренных FDA препаратов производителям также необходимо было предоставить результаты исследований эффективности и безопасности, которые неизбежно повторяли проведенные инновационными компаниями. По мнению специалистов регуляторных органов это приводило к необоснованной потере времени и средств, затрудняло регистрацию генериков и способствовало монополизации рынка инновационными препаратами.

Результаты проведенных исследований показали, что ответ на воздействие лекарственного препарата более тесно связан с концентрацией лекарственного вещества в плазме, нежели с принятой дозой. Это стало толчком для обращения пристального внимания на вопросы биоэквивалентности лекарственных средств [33].

Впервые требования к оценке биоэквивалентности были выдвинуты в США в конце 70-х годов XX века [16, 15]. Был принят закон о ценовой конкуренции на лекарственные средства и восстановление срока действия патентов, регламентирующий сокращенную заявку о получении разрешения на маркетинг (ANDA) [34]. В дальнейшем схожие требования появились у регулирующих органов других стран. Генерическим компаниям при подаче заявки позволили полагаться на данные биоэквивалентности как косвенное доказательство безопасности и эффективности. Для получения официальной регистрации на рынке фармацевтических товаров необходимо предоставить только информацию о биоэквивалентности без проведения клинических испытаний. В 1991 г. в Канаде и в 1994 г. в Нидерландах (Гаага) при официальной поддержке ВОЗ были проведены международные конференции, посвященные развитию стандартов и требований к регистрации и контролю качества за выпускаемыми генерическими препаратами. На основе высказанных предложений в 1993 и 1994 г. в Женеве в рамках ВОЗ были проведены три консультативных совещания, в которых участвовали представители фармацевтической промышленности, включая производителей генерических препаратов и представителей органов по контролю за лекарственными препаратами. Результатом этой работы стало создание руководства по оценке качества генерических препаратов, основная идея которого заключается в том, что генерические препараты должны соответствовать таким же стандартам качества, эффективности и безопасности, как уже применяемые оригинальные (патентованные) препараты.

Еще одним фактором, замедляющим процесс выведения на рынок генерических лекарственных средств, было то, что компании не могли начать процесс получения разрешения на маркетинг, прежде чем истечет срок патентной защиты оригинального препарата. В США согласно «положению Болар» процесс получения разрешения на маркетинг генерического препарата позволили начинать до истечения срока действия патентной защиты на оригинальный [8]. Для поддержания баланса между быстрым выведением на рынок генериков и сохранением заинтересованности инновационных компаний в создании новых препаратов произошли изменения и в статусе патентной защиты оригинальных лекарственных средств. Сегодня в соответствии с соглашением TRIPS (Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights, Соглашение по торговым аспектам прав интеллектуальной собственности) минимальный срок действия патентной защиты составляет 20 лет

со дня принятия на рассмотрение документов, прилагаемых к заявке на получение патента. Законодательство Украины в области защиты интеллектуальной собственности было полностью гармонизировано с TRIPS с принятием Закона Украины от 22.05.2003 г. № 850-15 «О внесении изменений в некоторые законодательные акты Украины относительно правовой защиты интеллектуальной собственности» [5]. Новые регуляторные нормы ЕМЕА (2004) предусматривают эксклюзивное обращение оригинального препарата на рынке в течение 10 лет, независимо от того, сколько времени потребовалось для его разработки, и на протяжении этого срока генерики на рынок не допускаются.

Облегчение процедуры разрешения на маркетинг привело к увеличению доли генериков на фармацевтическом рынке практически всех стран мира.

Западные эксперты рассматривают присутствие генериков на рынке в качестве инструмента конкуренции, за счет которой раскручивается спираль прогрессирования фармацевтического рынка: после истечения срока патента на свой оригинальный препарат компания-производитель зачастую утрачивает монополию в соответствующей рыночной нише, ее оригинальный препарат становится лишь первым среди равных, а не единственным. Действует замкнутый цикл: чтобы окупить инвестиции в разработку и выведение на рынок инновационных препаратов, нужны сверхприбыли, которые можно получить только за счет инновационных препаратов-монопольщиков, и обеспечить их производство, необходимы вложения в разработки. Если бы не было генериков, а значит и конкуренции, то отсутствовал бы рычаг давления, заставляющий компании выводить на рынок новые препараты, не имеющие конкурентов в течение многих лет.

Исследование биоэквивалентности в настоящее время — ключевой параметр, определяющий возможность регистрации воспроизведенного лекарственного средства в США, Канаде, Японии, Европейском Сообществе [20, 28]. Как отметила Кэтлин Джегер, главный исполнительный директор Ассоциации генерических препаратов (Generic Pharmaceutical Association), представляющей интересы производителей и дистрибьюторов генериков, многие проведенные исследования подтверждают, что генерические лекарственные средства, содержащие те же действующие вещества, что и оригинальные (имеющие фармацевтическую и биоэквивалентность), обладают таким же терапевтическим эффектом, при этом они существенно снижают стоимость лечения.

### *Оригинальный препарат или генерик?*

Ориентация на использование генериков, даже в условиях низкой платежеспособности населения, оправдана только в том случае, если они морально не устарели и имеют доказанную эквивалентность оригинальному препарату. Изменение способа лечения только на основании финансовых соображений может иметь серьезные негативные последствия для здоровья пациентов, особенно тех, кто требует постоянного лечения. Нельзя допускать, чтобы решения относительно способа лечения принимались под влиянием неправильной или заведомо ложной информации.

Таким образом, основная проблема генерика — доказательство подобия оригинальному препарату. В совместном заявлении Международной фармацевтической федерации (FIP) и Международной федерации фармацевтических производителей и ассоциаций (IFPMA), принятом в 2000 г., говорится, что замена оригинального лекарственного средства на воспроизведенное должна проводиться только в том случае, когда генерик соответствует принятым международным стандартам, включая биоэквивалентность, с целью гарантирования качества всех препаратов на рынке [2].

Согласно современным представлениям «идеальный» генерик должен иметь аналогичные оригинальному препарату эффективность и безопасность при фармакотерапии, то есть быть одинаковым в терапевтическом плане. Исследование генерического лекарственного средства идет по пути доказательства его терапевтической взаимозаменяемости с оригинальным.

ВОЗ определяет терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и генерика если они фармацевтически эквивалентны (или являются фармацевтически альтернативными) и после введения в одинаковой молярной дозе их эффект в отношении эффективности и безопасности совершенно одинаков при одинаковом способе назначения и при одних и тех же показаниях [18]. Согласно рекомендациям экспертов это может быть продемонстрировано с помощью соответствующих исследований, включающих биоэквивалентность, фармакодинамические исследования (например, для лекарственных средств местного действия), клинические испытания в ограниченном объеме или исследования *in vitro* (dissolution test, тест на растворение).

В соответствии с правилами FDA, терапевтически эквивалентными препараты будут являться при соблюдении пяти условий:

- препараты должны быть признаны эффективными и безопасными;
- они должны быть фармацевтически эквивалентными;
- они должны быть биоэквивалентными;
- соответствующим образом промаркированы;
- произведены в соответствии с требованиями GMP [11, 21].

Из вышесказанного понятно, что требования, предъявляемые к лекарствам при подтверждении их эквивалентности, затрагивают и такие аспекты, как контроль качества производства (соответствие стандартам GMP), за инструкциями к лекарствам, за этикетированием и т.д. Обязательное проведение специальных клинических исследований, подтверждающих терапевтическую эквивалентность оригинального препарата и генерика, не предполагается. На основании полученных данных составляется и постоянно обновляется список, который принято называть «Оранжевой книгой» («Orange Book», Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluation, FDA). Если с помощью доступных инструментов удалось решить проблему доказательства терапевтической эквивалентности воспроизведенного препарата инновационному, то ему присваивается код терапевтической эквивалентности, начинающийся с буквы «А», если имеются какие-то сомнения относительно качества предоставленных данных, то код начинается с буквы «В». Большинство генериков получают обозначение АВ – различия между препаратами потенциально возможны, но эквивалентность подтверждается результатами адекватно выполненных *in vitro* или/и *in vivo* исследований [11].

С точки зрения ЕМЕА исследований по изучению биоэквивалентности и идентичности состава генерического препарата достаточно для возможности перенесения данных об эффективности и безопасности, полученных для оригинального препарата, на генерик, при этом проведение специальных исследований по терапевтической эквивалентности также не предполагается [37].

Неоднозначность в трактовке результатов, отсутствие четких определений терапевтической эквивалентности приводит к неуверенности, как врачей, так и пациентов в правильности выбора тех или иных препаратов генерического ряда [13]. Тем не менее, все определения терапевтической эквивалентности предусматривают фармацевтическую эквивалентность / альтернативность и проведение одного из исследований:

- изучения биоэквивалентности на людях (сравнительное фармакокинетическое исследование);
- сравнительного исследования фармакодинамики на людях;
- сравнительных клинических испытаний;
- теста растворения *in vitro*.

Фармацевтическая эквивалентность лекарственных препаратов подразумевает одинаковость активных ингредиентов в одинаковой лекарственной форме, предназначенных для одного способа введения, идентичных по силе действия или концентрации активных веществ и соответствующих действующим стандартам производства [11]. То есть фармацевтическая эквивалентность – это полное соответствие состава и лекарственной формы препаратов, допустимы лишь отличия по использованным вспомогательным средствам (наполнители, красители, особенности покрытия). Однако использование вспомогательных ингредиентов регламентируется на основе рекомендаций ВОЗ, а генерик должен иметь такое же соотношение действующих и вспомогательных компонентов, как и оригинальный препарат [19]. Тем не менее, одного соответствия активных ингредиентов и лекарственной формы не достаточно для утверждения априори биологической и, тем более, терапевтической эквивалентности. Различия во вспомогательных веществах и/или процессах производства играют важную роль в обеспечении стабильности и сохранении внешнего вида продукта, а, следовательно, отличия в содержании наполнителей могут обуславливать несоответствие терапевтического действия и профиля безопасности. Особую важность в обеспечении терапевтической эквивалентности генерика и, соответственно, взаимозаменяемости двух препаратов, фармацевтическая эквивалентность приобретает при изготовлении препаратов для местного применения, парентерального введения и газов. В данном случае изучение биоэквивалентности не предусмотрено, и качество воспроизводимого лекарственного средства напрямую зависит от качества активной субстанции и ответственности производителя. Согласно требованиям ВОЗ производство как генерических, так и оригинальных лекарственных препаратов должно соответствовать принципам и правилам GMP. Качество субстанции оценивается фармакопейными методами, описанными в соответствующей нормативной документации. При этом традиционно проводится анализ по трем основным направлениям: установление подлинности лекарственного препарата, оценка его чистоты и количественное определение. Одним из негативных



факторов является то, что субстанции для генериков часто производятся в странах мало доступных для контроля (Китай, Индия, Вьетнам), и часто связь поставщиков с клиентами осуществляется через множество посредников или перекупщиков, которые могут иметь дело не с одним, а с несколькими производителями одной и той же субстанции.

Отдельно стоит выделить фармацевтическую альтернативность лекарственных средств. Лекарственные препараты являются фармацевтически альтернативными, если они содержат одинаковое количество одной и той же активной субстанции (субстанций), но различаются по лекарственной форме (например, таблетки и капсулы) и/или по химической форме (различные соли, эфиры) [11]. Так как соли могут различаться по своей растворимости в воде и скорости растворения, то синтез альтернативных видов солей лекарственных средств является методом оптимизации их физико-химических свойств [38]. Однако эти же свойства определяют, в какой степени лекарство задерживается в организме, а, следовательно, форма соли может повлиять на его фармакокинетику и фармакодинамику и, как следствие, на клиническую эффективность [17]. В настоящее время не существует никаких надежных способов, которые позволили бы с точностью прогнозировать, как скажется изменение вида соли на состоянии активной субстанции. Поэтому для широкого внедрения в практическую деятельность таких генериков необходимы дополнительные доклинические и клинические испытания [38].

Выбор метода доказательства терапевтической эквивалентности зависит от физико-химических свойств активной субстанции, особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, лекарственной формы и т.д. В настоящий момент для таблетированных генериков общепризнанным является признание терапевтической эквивалентности на основе фармакокинетической эквивалентности (биоэквивалентности) [6, 12]. Поэтому при выборе генерика можно руководствоваться тем, что биоэквивалентность лекарственных веществ является косвенным подтверждением их терапевтической эффективности.

#### Литература

1. Белоусов Ю. Генерики – мифы и реалии / Ю. Белоусов // Ремедиум. – 2003. – № 7-8. – С. 4-9.
2. Выбор препарата сравнения при оценке взаимозаменяемости генерических лекарственных средств / Г. В. Раменская, А. Ю. Савченко, К. С. Давыдова [и др.] // Медицинский альманах. – 2001. – № 3 (16). – С. 40-42.

3. Гордиенко С. Реформа здравоохранения в Украине. От теории к реальной практике / С. Гордиенко // Новости медицины и фармации. – 2010. – № 9 (325). – С. 6-7.
4. Добрава В.Є. Теоретичні підходи до оцінки та розрахунку невизначеностей результатів клінічних випробувань / В.Є. Добрава, І.А. Зупанець // Клінічна фармація. – 2011. – № 4. – С. 18-21.
5. Закон України «Про охорону прав на винаходи і корисні моделі» [Електронний ресурс] : № 3687-ХІІ, редакція від 05.12.2012 / Верховна Рада України. – Режим доступу до ресурсу : <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/card/3687-12>.
6. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців в Україні: метод. рек. / І.А. Зупанець, А.М. Морозов, В.В. Ніколаєва [та ін.] – Київ, 2011. – 32 с.
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014 «Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності». – Київ, 2014. – 62 с.
8. Пиличева А.В. Положение Болар (Bolar provision) / А.В. Пиличева // Вестник гражданского права. – 2013. – Том 13, № 2. – С. 92-107.
9. Черных В.П. Бренды и генерики: в чем их различие / В.П. Черных, И.А. Зупанець, С.Б. Попов // Фармацевт практик. – 2003. – № 3. – С. 16-18.
10. Access to therapeutic products: The regulatory process in Canada [Electronic recourse] // Health Canada, Health Products and Food Branch. – 2006. – Mode of access: [www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/access-therapeutic\\_acces-therapeutique\\_e.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/pubs/access-therapeutic_acces-therapeutique_e.pdf).
11. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations [Electronic recourse]. - [32th ed.]. - U.S. Department of Health and Human Services, 2012. – 1298 p. – Mode of access: <http://www.fda.gov/ucm/groups/fdagov-public/@fdagov-drugs-gen/documents/document/ucm071436.pdf>.
12. Bioavailability and bioequivalence: an FDA regulatory overview / M. L. Chen, V. Shah, R. Patnaik [et al.] // Pharm Res. – 2001. – Vol. 18, № 12. – P. 1645-1650.
13. Biopharmaceutics Coordinating Committee. Where are we now and where do we go next in terms of scientific basis of regulation of BA and BE? / R.L. Williams, W.P. Adams, M.-L. Chen [et al.] // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. – 2000. – Vol. 25, № 7. – P. 12-15.
14. Bobinmyer-Hornecker J.R. Optimizing generic medication use / J.R. Bobinmyer-Hornecker // U.S. Pharm. – 2011. – Vol. 36 (6). – P. 22-28.
15. Brodie B.B. Bioavailability of drugs / B.B. Brodie, W.M. Heller. – New York: Karger. – 1973. – 134 p.
16. Chow S-C. History of bioequivalence studies / S-C. Chow, J-P. Liu // Design and Analysis of Bioavailability and Bioequivalence Studies. – 2009. – Vol. 3. – P. 3-8.
17. Davies G. Changing the salt, changing the drug / G. Davies // Pharm. J. – 2001. – Vol. 266. – P. 322-323.

18. Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Multisource (generic) pharmaceutical products: guidelines on registration requirements to establish interchangeability [Electronic recourse]. – WHO, 2006. – Mode of access: [http://whqlibdoc.who.int/trs/who\\_trs\\_937\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/who_trs_937_eng.pdf)

19. Genazzani A.A. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint / A.A. Genazzani, F. Pattarino // *Drugs R.D.* – 2008. – Vol. 9. – P. 65-72.

20. Guidance for Industry: bioavailability and bioequivalence for orally administered drug products – general considerations / [Guidance for Industry]. – U.S. Department of Health and Human Services, 2003. – 26 p.

21. Guidance for industry: bioequivalence recommendations for specific products [Electronic recourse]. – U.S. Department of Health and Human Services, 2010. – Mode of access: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm075207.htm>

22. Guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products // WHO Technical Report Series. – 2002. – № 902. – P. 161-180.

23. Guyatt G.H. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? Evidence-Based Medicine Working Group / G.H. Guyatt, D.L. Sackett, D.J. Cook // *JAMA.* – 1993. – Vol. 270 (21). – P. 2598-2601.

24. Historical overview of generic medication policy / F.J. Ascione, D.M. Kirking, C.A. Gaither [et al.] // *J. Am. Pharm. Assoc.* – 2001. – Vol. 41. – P. 567-577.

25. Hornecker J.R. Generic drugs: history, approval process, and current challenges / J.R. Hornecker // *U.S. Pharm.* – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 26-30.

26. Innovative drug development approaches. Final report from the EMEA [Electronic recourse] // European Medicines Agency. – 2007. – Mode of access: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/10/WC500004913.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004913.pdf).

27. Lekhan V. Ukraine: Health system review / V. Lekhan, V. Rudi, E. Richardson // *Health Systems in Transition.* – 2012. – Vol. 12, no 8. – P. 1-183.

28. Marketing authorization of pharmaceutical products with special reference to multisource (generic) products: a manual for National Medicines Regulatory Authorities (NMRAs). – [2-nd ed.]. – WHO, 2011. – 148 p.

29. Meyer G.F. History and regulatory issues of generic drugs / G.F. Meyer // *Transplant Proc.* – 1999. – Vol. 31. – P. 10S-12S.

30. National Health Expenditures 2012 Highlights Управление по регистрации [Electronic recourse] // Centers for Medicare & Medicaid Services. – 2013. – Mode of access: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/NationalHealthExpendData>

31. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence: CPMP/EWP/QWP/1401/98 [Electronic recourse] // EMEA. – 2000. – Mode of access: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)

32. Patients' perceptions of generic medications / W.H. Shrank, E.R. Cox, M.A. Fischer [et al.] // *Health Aff.* – 2009. – Vol. 28. – P. 546-556.

33. Rani S. Bioequivalence: An overview of statistical concepts / S. Rani, A. Pargal // *Indian J. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 36, № 4. – P. 209-216.

34. The drug price competition and patent term restoration act of 1984 [Electronic recourse] // U.S. Food and Drug Administration. – 2003. – Mode of access: <http://www.fda.gov/newsevents/testimony/ucm115033.htm>.

35. The European health report 2012: charting the way to well-being / [WHO Regional Office for Europe]. – WHO, 2013. – 175 p.

36. The implications of choice: prescribing generic or preferred pharmaceuticals improves medication adherence for chronic conditions / W.H. Shrank, T. Hoang, S.L. Ettner [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2006. – Vol. 133. – P. 332-337.

37. The rules governing medicinal products in the European Union [Electronic recourse]. – Mode of access: <http://www.eubusiness.com/topics/pharma/homepage/legislation>.

38. Verbeeck R.K. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy / R.K. Verbeeck, I. Kanfer, R.B. Walker // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2006. – Vol. 28. – P. 1-6.

39. Weinberg M.A. How is the quality of a generic drug evaluated? / M.A. Weinberg // *U.S. Pharm.* – 2009. – Vol. 34 (6). – P. 31-38.

40. World Medical Association Statement on Generic Drug Substitution Adopted by the 41 st World Medical Assembly Hong Kong, September 1989 and rescinded at the WMA General Assembly, Santiago 2005 [Electronic recourse] // World Medical Association. – 2005. – Mode of access: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/20archives/d9/in-dex.html>.

## Резюме

**Тарасенко О.О.** Оригінальні та генеричні препарати в сучасній системі охорони здоров'я.

Згідно з даними експертів ВООЗ лікарські препарати займають 80-85% серед всіх видів медичної допомоги. Частота застосування генеричних препаратів досить висока в усіх країнах світу, що обумовлено можливістю зниження фактичних витрат на охорону здоров'я. У зв'язку з цим основною проблемою генерика є доказ його подоби оригінальному препарату. У статті розкриваються такі поняття як «інноваційний препарат», «бренд» і «генерик», наведені історичні етапи появи генериків і процедура їх. В роботі аналізуються трактування визначень терапевтичної еквівалентності генерика регуляторними ор-



ганами різних країн (FDA, ВООЗ, ЕМЕА). Окрему увагу приділено питанням фармацевтичної альтернативності лікарських засобів. У висновку наведено основні підходи до доказу взаємозамінності двох препаратів.

**Ключові слова:** інноваційний препарат, генерик, процедура впровадження генерика на ринок, підходи до доказу взаємозамінності двох препаратів.

#### Резюме

**Тарасенко О.А.** *Оригинальные и генерические препараты в современной системе здравоохранения.*

Согласно данным экспертов ВОЗ лекарственные препараты занимают 80-85% среди всех видов медицинской помощи. Частота применения генерических препаратов достаточно высока во всех странах мира, что обусловлено возможностью снижения фактических затрат на здравоохранение. В связи с этим основной проблемой генерика является доказательство его подобия оригинальному препарату. В статье раскрываются такие понятия как «инновационный препарат», «бренд» и «генерик», приведены исторические этапы появления генериков и процедура их внедрения на рынок. В работе анализируются трактовки определений терапевтической эквивалентности генерика регуляторными органами различных стран (FDA, ВОЗ, ЕМЕА). Отдельное внимание уделено вопросам фармацевтической альтернативности лекарственных средств. В заключении приведены основные подходы к доказательству взаимозаменяемости двух препаратов.

**Ключевые слова:** инновационный препарат, генерик, процедура внедрения генерика на рынок, подходы к доказательству взаимозаменяемости двух препаратов.

#### Summary

**Tarasenko O.A.** *Original and generic drugs in the modern-term health care system.*

According to the WHO Expert drugs occupy 80-85% of all types of medical care. Frequency of application generates-cal drugs is quite high in all countries of the world, due to the possibility of reducing the actual costs of health care. In this connection, the main problem is the generic proof of its similarity to the original drug. The article describes the concepts such as "innovative drug", "brand" and "generic", given the historical stages of the emergence of generic drugs and the procedure of their introduction to the market. The paper examines the interpretation of the definition of therapeutic equivalence of generic regulatory authorities in different countries (FDA, WHO, EMEA). Special attention is paid to the issues of the pharmaceutical alternative medicines. In the conclusion the main approaches to the proof of the interchangeability of the two drugs.

**Key words:** innovative drug, generic, generic procedure introduction to the market, approaches to the proof of the interchangeability of the two drugs.

*Рецензент: д. фарм. н., проф. Т.С. Сахарова*

## ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ