

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

© Коллектив авторов, 2016  
УДК 615.014

**ОРИГИНАЛЬНЫЕ И ВОСПРОИЗВЕДЕННЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ:  
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

А.В. ЩУЛЬКИН<sup>1,2</sup>, Н.М. ПОПОВА<sup>1</sup>, И.В. ЧЕРНЫХ<sup>1</sup>

Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань (1)  
Городская клиническая больница №11, г. Рязань (2)

Статья посвящена современным проблемам контроля качества, эффективности и безопасности воспроизведенных лекарственных препаратов. Даны определения ряду терминов – референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, фармацевтическая, фармакокинетическая, терапевтическая эквивалентность, согласно действующему законодательству Российской Федерации (Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ с изменениями от 13.07.2015). Описаны требования к оценке фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности генериков референтным лекарственным препаратам. Приведены подходы Администрации по контролю пищевых продуктов и лекарств (США) к исследованию терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов.

*Ключевые слова:* референтный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность.

**THE ORIGINAL AND GENERIC DRUGS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**

A.V. SHULKIN<sup>1,2</sup>, N.M. POPOVA<sup>1</sup>, I.V. CHERNYKH<sup>1</sup>

Ryazan State Medical University, Ryazan (1)  
City clinical hospital №11, Ryazan (2)

Article is devoted to modern problems of quality control, efficiency and safety of the generic drugs. Definitions are given to a number of terms – reference drug, generic drugs, pharmaceutical, pharmacokinetic, therapeutic equivalence, according to the current legislation of the Russian Federation (The federal law «About the address of medicines» of April 12, 2010 No 61-FZ with changes from 7.13.2015). Requirements to an assessment of pharmaceutical, pharmacokinetic and therapeutic equivalence of generics to reference drugs are described. Approaches of Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products (USA) are given to research of therapeutic equivalence of drugs.

*Keywords:* reference drug, generic drug, pharmaceutical equivalence, bioequivalence, therapeutic equivalence.

В последнее время на отечественном фармацевтическом рынке фиксируется значительное увеличение количества воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) [1, 2]. По данным статистики их доля составляет 77% и лишь 23% приходится на оригинальные лекарственные средства. В тоже время, в США доля генериков составляет всего 12%, в Японии – 30%, а в Германии – 35% [3].

Постоянное увеличение количества воспроизведенных лекарственных препаратов требует повышенного внимания к контролю их качества, эффективности и безопасности. В настоящее время процесс регистрации оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств в Российской Федерации регламентируется Российским Федеральным законом (ФЗ) «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ и Федеральным законом от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств».

Согласно ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «О внесении изменений в ФЗ «Об обращении лекарственных средств» понятие «оригинальное лекарственное средство» заменяется на «референтный лекарственный препарат». Под данным термином подразумевается лекарственный препарат, впервые зарегистрированный в Российской Федерации, качество, эффективность и безопасность которого доказаны на основании результатов доклинических и клинических исследований лекарственных средств, проведенных в соответствии с требованиями «частей 6,7 статьи 18» настоящего ФЗ в отношении лекарственных препаратов для медицинского применения либо в соответствии с требованиями «статьи 12» настоящего ФЗ в отношении лекарственных средств для ветеринарного применения. Референтный лекарственный препарат используется для оценки биоэквивалентности или терапевтической эквивалентности, качества, эффективности и безопасности

воспроизведенного или биоаналогового (биоподобного) лекарственного препарата (в редакции ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ, от 13.07.2015 № 241-ФЗ) [4].

Согласно ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ воспроизведенный лекарственный препарат – это лекарственный препарат, который имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ (фармацевтическая эквивалентность), выпускаемый в той же лекарственной форме, что и референтный лекарственный препарат, биоэквивалентность (фармакокинетическая эквивалентность) или терапевтическая эквивалентность которого референтному лекарственному препарату подтверждена соответствующими исследованиями [4].

Соответственно, можно выделить три вида эквивалентности генерика референтному лекарственному препарату: фармацевтическая, фармакокинетическая (биоэквивалентность) и терапевтическая.

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами, если они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют одинаковые лекарственную форму и способ введения. Однако фармацевтический эквивалент может отличаться от референта по составу вспомогательных веществ. Например, таблетированные лекарственные формы содержат несколько типов вспомогательных веществ: накопитель (лактоза, микрокристаллическая целлюлоза); связывающее вещество (поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза); дезинтегратор/разрыхлитель (плаздон XL, натрия кроскармеллоза); лубрикатор (магния стеарат, натрия стеарилфумарат); глиант (тальк, коллоидный SiO<sub>2</sub>). Изменение состава вспомогательных веществ может существенно изменить фармакокинетику лекарственного препарата, что в свою очередь может привести к изменению его режима дозирования, профилю безопасности и эффективности. Поэтому для регистрации воспроизведенного лекарственного препарата обязательными являются исследования биоэквивалентности.

Оценка биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) в настоящее время является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (генерических) лекарственных препаратов.

Согласно пункту 45 ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ исследование биоэквивалентности лекарственного препарата – это вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ, количества лекарственного препарата, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенной лекарственной форме и дозировке, соответствующих форме и дозировке референтного лекарственного препарата [4]. При получении положительных результатов считается, что проведение широких клинических испытаний не обязательно, поскольку терапевтическое действие активного ингредиента препарата – генерика известно и соответствует таковому у референтного препарата. Исследование биоэквивалентности позволяет «уровнять в правах» оригинальный фармацевтический продукт и более дешевый генерический препарат.

При изучении биоэквивалентности учитываются три основных фармакокинетических параметра:

- площадь под фармакокинетической кривой – AUC (area under curve);
- максимальная концентрация вещества в плазме крови –  $C_{max}$ ;
- время достижения максимальной концентрации от приема препарата –  $T_{max}$ .

Считается, что отношение  $C_{max}$  и AUC генерического препарата к референтному препарату должно лежать в интервале 80,00-125,00% при 90-процентном доверительном интервале [5].

Однако данные требования не всегда выполняются. Например, у оригинального отечественного препарата мексидол

(этилметилгидроксипиридина сукцинат), разработанного в НИИ фармакологии им. В.В. Закусова РАМН в середине 80-х годов, по данным Государственного реестра лекарственных средств на 2015 год в России зарегистрировано 10 генериков [1].

В нашем исследовании на 14 половозрелых кроликах-самцах породы Шиншилла мы сравнили фармакокинетические параметры референтного препарата мексидола («Фармасофт») и его генерика мексиприма («STADACIS») после их перорального введения в дозе 100 мг/кг массы (3 таблетки/кролик, без нарушения целостности оболочки таблеток) с применением оригинальной методики, разработанной нами [6, 7].

Полученные нами в эксперименте на кроликах результаты свидетельствуют о том, что мексидол по сравнению с мексипримом полнее и быстрее всасывается из желудочно-кишечного тракта, что проявляется достоверно более высоким (в среднем на 26,1%) значением максимальной концентрации этилметилгидроксипиридина сукцината и меньшим временем ее достижения (мексидол – 30 минут, мексиприм – 1 час). Общий клиренс, период полувыведения и среднее время удерживания этилметилгидроксипиридина сукцината достоверно не различались после введения мексидола и мексиприма, что свидетельствует о схожем выведении исследуемых препаратов из организма животных [7].

Полученные результаты согласуются и с информацией, указанной в инструкциях препаратов мексидол и мексиприм. Так, максимальная концентрация этилметилгидроксипиридина сукцината в плазме крови при приеме мексидола внутрь в дозах 400-500 мг составляет 3,5-4,0 мкг/мл, а при приеме мексиприма – 50-100 нг/мл.

Выявленные различия могут быть связаны с разницей в технологии производства препаратов (степень измельчения, различный уровень компрессионного давления при прессовании таблеток), а также с наличием неодинаковых вспомогательных веществ, как в составе ядра таблеток, так и в их оболочке. Возможно также на-

личие ряда неодинаковых свойств применяемой фирмами фармацевтической субстанции (примеси, иная кристаллическая структура).

Следует отметить, что исследование биоэквивалентности выполняется на здоровых добровольцах, при этом фармакокинетические параметры изучаемого препарата могут иметь существенные различия от таковых у больных. Кроме того, при изучении биоэквивалентности препараты вводят однократно, а при их курсовом применении параметры фармакокинетики могут существенно изменяться. Также при исследовании биоэквивалентности не всегда есть возможность детектировать метаболиты лекарственных препаратов, которые могут обладать собственной фармакологической активностью [8].

Несмотря на важность показателей биоэквивалентности при регистрации генерика, основным критерием взаимозаменяемости лекарственных препаратов в реальной клинической практике является терапевтическая эквивалентность (хотя ее определение и не обязательно при регистрации большинства воспроизведенных лекарственных препаратов).

Согласно пункту 46 ФЗ от 22.12.2014 № 429-ФЗ (ред. от 13.07.2015) исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов – вид клинического исследования, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении [4].

Наиболее подробно подходы к определению терапевтической эквивалентности описаны в США. Согласно подходу Администрации по контролю пищевых продуктов и лекарств (Food and Drug Administration (FDA)), терапевтически эквивалентными признаются те лекарственные препараты, которые удовлетворяют следующим общим критериям.

Препараты должны:

- быть признаны эффективными и безопасными;
- быть фармацевтически эквивалентными, включая соответствие по количеству активных ингредиентов, их чистоте, качеству, идентичности;
- соответствовать стандартам биоэквивалентности и при участии в исследовании не менее 24-36 добровольцев;
- правильно промаркированы;
- произведены в соответствии с требованиями GMP (Good Manufacturing Practice) [9].

Таким образом, необходимо отметить, что воспроизведенные лекарственные препараты на современном этапе являются важным звеном системы лекарственного обеспечения населения. Однако отклонения при разработке и производстве генериков могут существенно отразиться на их качестве, эффективности и безопасности. Поэтому для принятия решения об их взаимозаменяемости с референтными лекарственными препаратами необходимо проведение качественных клинических исследований по оценке биоэквивалентности, а в идеале и терапевтической эквивалентности.

#### Литература

1. Государственный реестр лекарственных средств [Официальный сайт]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения: 12.11.2015).
2. Титов Д.С., Правкин С.К. Изучение характера и продолжительности влияния производного сульфаниламидов II поколения – гликвидона на функциональную активность лекарственного транспортера гликопротеина-P // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2016. №1. С. 98-103.
3. Доклад Министра здравоохранения Вероники Скворцовой о состоянии конкуренции на рынках лекарственных препаратов и медицинских услуг. Стенограмма заседания Правительства РФ от 21.11.2013. [Электронный ресурс]. – Код доступа:

- <http://government.ru/meetings/8325/stenogram> (дата обращения: 12.11.2015).
- Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 13.07.2015) «Об обращении лекарственных средств» (с изм. и доп., вступ. в силу с 24.07.2015) [Электронный ресурс]. – Код доступа: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350) (дата обращения: 12.11.2015).
  - Миронов А.Н., ред. Руководство по экспертизе лекарственных средств. М.: Гриф и К, 2013. Т. 1. 328 с.
  - Черных И.В., Щулькин А.В., Гацаного М.В., Мыльников П.Ю. Разработка ВЭЖХ методики количественного определения этилметилгидроксипиридина сукцината в плазме крови крыс и кроликов // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. №1. С. 62-66.
  - Щулькин А.В., Якушева Е.Н., Черных И.В. Сравнение фармакокинетических параметров препарата мексидол с препаратом этилметилгидроксипиридина сукцината // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2014. Т. 114, №11-2. С. 40-43.
  - Духанин А.С., Шимановский Н.Л. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность // Международный медицинский журнал. 2014. №1. С. 81-88.
  - Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). June 2010. [Электронный ресурс]. – Код доступа: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf> (дата обращения: 12.11.2015).
  - Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [State Register of Medicinal Products]*. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 12 November 2015). (in Russian)
  - Titov DS, Pravkin SK. Izuchenie haraktera i prodolzhitel'nosti vliyaniya proizvodnogo sul'fonilmocheviny II pokoleniya – glikvidona na funkcional'nyuyu aktivnost' lekarstvennogo transportera glikoproteina-P [Explore the nature and withdrawal period of sulfonylurea II generation derivative – gliquidone on functional activity of the drug transporter P-glycoprotein]. *Nauka molodyh (Eruditio Juvenium) [Science of the young (Eruditio Juvenium)]*. 2016; 1: 98-103. (in Russian)
  - Doklad Ministra zdравоохранeniya Veroniki Skvortsovoj o sostoyanii konkurencii na rynkah lekarstvennyh preparatov i medicinskih uslug. Stenogramma zasedaniya Pravitel'stva RF ot 21 November 2013 [Report of the Minister of Health Veronika Skvortsova on the state of competition in the pharmaceutical and health care markets. Transcript of the meeting of the RF Government of 11.21.2013]*. (in Russian). Available at: <http://government.ru/meetings/8325/stenogram> (accessed 12 November 2015).
  - Federal'nyj zakon ot 12 April 2010 № 61-FZ (red. ot 13 July 2015) «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» (s izm. i dop., vstup. v silu s 24 July 2015) [Federal Law of 12.04.2010 N 61-FZ (ed. From 07.13.2015) «On Circulation of Medicines» (rev. and ext., joined. in force from 07.24.2015)]*. (in Russian). Available at: [http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_99350](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350) (accessed 12 November 2015).
  - Mironov AN, red. *Rukovodstvo po ehkspertize lekarstvennyh sredstv [Guidance on the examination of drugs]*. М.: Гриф и К; 2013. Т. 1. 328 p. (in Russian)
  - Chernykh IV, Shchulkin AV, Gatsanoga MV, Myl'nikov PYu. Razrabotka HPLC metodiki kolichestvennogo opredeleniya etilmetilgидроксиπиридина sukcinata v plazme krovi krysa i krolikov [Development of HPLC method of ethylmethyl-

### References

- Gosudarstvennyj reestr lekarstvennyh sredstv [State Register of Medicinal Products]*. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru>



- hydroxypyridine succinate quantification in rat and rabbit plasma]. *Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald]*. 2015; 1: 62-66. (in Russian)
7. Shchul'kin AV, Yakusheva EN, Chernykh IV. Sravnenie farmakokineticheskikh parametrov preparata meksidol s preparatom ehtilmetilgidroksipiridina sukcinata [A comparative study of mexidol and mexiprim pharmacokinetic parameters]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry n.a. S.S. Korsakov]*. 2014; Vol. 114. (11-2): 40-43. (in Russian)
  8. Duhanin AS, Shimanovskij NL. Original'nye i vosproizvedennye lekarstvennye preparaty: mify i real'nost' [Original and generic drugs: myths and realities]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal [International medical journal]*. 2014; 1: 81-88. (in Russian)
  9. *Guidance for Industry Bioequivalence Recommendations for Specific Products. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER)*. June 2010. Available at: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm072872.pdf> (accessed 12 November 2015).

---

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Щулькин Алексей Владимирович – к.м.н., ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: [alekseyshulkin@rambler.ru](mailto:alekseyshulkin@rambler.ru)

Попова Наталья Михайловна – к.м.н., старший преподаватель кафедры фармакологии с курсом фармации факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: [p34-66@yandex.ru](mailto:p34-66@yandex.ru)

Черных Иван Владимирович – к.б.н., ассистент кафедры общей химии с курсом биоорганической и органической химии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России, г. Рязань.

E-mail: [ivchernykh88@mail.ru](mailto:ivchernykh88@mail.ru)