

УДК 615.33.07

Проблема качества генериков и оценка их соответствия оригинальным препаратам

С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов

Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия

В настоящее время на российском фармацевтическом рынке генерики составляют от 78 до 95% всех лекарственных препаратов, являясь одним из основных способов снижения стоимости лечения. Главной проблемой, связанной с генериками и значительно влияющей на эффективность и безопасность терапии, является их фармацевтическое качество, а также взаимозаменяемость с оригинальным препаратом. Данная статья посвящена вопросам, касающимся оценки соответствия генериков оригинальному препарату. Рассматриваются такие понятия, как фармацевтическая, фармакокинетическая

(биологическая) и терапевтическая эквивалентность. Приведены результаты сравнительных анализов фармацевтического качества и исследований эквивалентности генериков и оригинального препарата для некоторых антибиотиков (цефтриаксон, цефотаксим, кларитромицин, азитромицин, меропенем). Также обсуждаются проблемы, связанные с государственным регулированием экспертизы качества и регистрации зарубежных и отечественных генерических препаратов в России.

Ключевые слова: генерик, качество, эквивалентность, биодоступность, антибиотики.

Quality of Generic Drug Products and Equivalence to Original Drug Products

S.K. Zyryanov, Yu.B. Belousov

Russian State Medical University, Moscow, Russia

Generic drugs account for 78 to 95% of drug products on the Russian pharmaceutical market and represent a common way of decreasing treatment cost. The main problem of generic drugs is a pharmaceutical quality and comparability between generic and original drug products, which has a significant impact on efficacy and safety of treatment. This paper addresses the issues concerning assessment of generic drugs and their correspondence to original drug product. The key definitions, such as pharmaceutical, pharmacokinetic (bioequivalence) and

therapeutic equivalence, are considered. Results of comparative pharmaceutical quality analyses and equivalence studies using several antibiotics (ceftriaxone, cefotaxime, clarithromycin, azithromycin, meropenem) are provided. The problems of governmental regulation of quality control and submission for obtaining marketing authorization for generic drug products in Russia are discussed.

Key words: generic, quality, equivalence, bioavailability, antibiotics.

Контактный адрес:
Сергей Кенсаринович Зырянов
Тел.: (499) 2612590
Эл. почта: serguei_kensarin@hotmail.ru

В условиях неуклонного роста фармацевтического рынка и уровня потребления лекарств качество лекарственных препаратов представляет собой важный аспект оказания эффективной медицинской помощи.

По состоянию на 2009 год потребление лекарственных средств на душу населения в России в стоимостном выражении составляло 82 долл. США (по данным DSM Group), в то время как аналогичный показатель в Великобритании составил 223 долл. США, в Испании – 346 долл. США, во Франции – 459 долл. США. Несмотря на то что уровень потребления в России ниже, чем в развитых государствах, следует отметить, что в последние годы фармрынки стран с формирующейся рыночной экономикой росли значительно более высокими темпами, чем рынки развитых стран и весь мировой фармрынок. Согласно данным IMS Health, среди стран БРИК наиболее высокая динамика фармрынка была характерна для Китая и России, в которых продажи лекарственных средств (ЛС) выросли соответственно на 25,7 и 20,2%. При этом следует отметить, что по потреблению ЛС на душу населения российский рынок существенно превосходит как китайский, так и индийский рынки.

Значительную долю в растущем рынке лекарственных препаратов занимают генерики. В условиях, когда, по мнению экспертов ВОЗ, ни в одной стране нет достаточных средств на здравоохранение, использование генериков является одним из главных способов снижения стоимости лечения и одним из наиболее эффективных инструментов оптимизации бюджетов здравоохранения. В Европе в 2004 г. объем продаж генериков составил \$11,2 млрд, а среднегодовой уровень роста за период 2000–2004 гг. – 18,7%. Согласно оценкам исследовательской компании «PMR», на фармацевтическом рынке Центральной и Восточной Европы в 2008 г. соотношение сегментов генерических и оригинальных препаратов по объему продаж (госпитальные закупки и аптечные продажи) в денежном выражении составило 58 и 42% соответственно. На российском фармацевтическом рынке доля генериков является одной из самых высоких и, по различным данным, составляет от 78 до 95%, в то время как в США аналогичный показатель составляет 12%, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Великобритании – 55% [1].

Генерик, или воспроизведенный лекарственный препарат, является лекарственным продуктом, обладающим доказанной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным лекарственным продуктом аналогичного состава и выпускаемым иным производителем (но не разработчиком оригинального

препарата) без лицензии разработчика.

Как правило, генерики имеют более низкую стоимость. Это обусловлено отсутствием затрат компаний-производителей генериков на разработку и изучение оригинальной структуры лекарства и проведение дорогостоящих клинических испытаний, а также гораздо более низкой стоимостью продвижения воспроизведенного препарата на рынок. Поэтому, на первый взгляд, широкое использование генериков в медицинской практике позволяет при меньших материальных затратах оказать лекарственную помощь большему количеству пациентов. Однако применение генерического препарата вместо оригинального может быть оправдано лишь в том случае, если врач убежден, что это не снизит эффективность лечения и тем более не будет угрожать жизни пациента. По данным исследований ВОЗ, 10–20% генерических лекарственных препаратов, отобранных для проведения исследований по контролю качества, не смогли пройти такую проверку. Почти половина ЛС, выпускаемых в странах СНГ, произведена на основе китайских субстанций (по данным RBC daily). В России, где большинство генериков и/или субстанций для их производства произведены в развивающихся странах азиатского региона, проблема качества таких препаратов стоит особенно остро. Это обусловлено удешевленным технологическим процессом синтеза и производства, не соответствующим правилам *надлежащей производственной практики* (GMP), и использованием более дешевых и менее очищенных химических веществ и субстанций [2]. При изготовлении генериков в этих странах используются модифицированные методы синтеза, которые могут приводить к образованию токсичных примесей, продуктов деградации и т.д. Для выявления этих нарушений требуется химико-аналитическая экспертиза субстанции. Очевидно, что для того чтобы воспользоваться экономическим преимуществом генериков, не уступающих по качеству, безопасности и эффективности брендам, необходима действенная система контроля их качества и внедрение в практику научно обоснованных критериев оценки эффективности и безопасности генерических препаратов, которые производятся различными фирмами.

Согласно современным представлениям, одним из важнейших понятий в лекарственной терапии, на котором основывается соответствие генерика и препарата-бренда, является понятие эквивалентности. Выделяют фармацевтическую, фармакокинетическую и терапевтическую эквивалентность. Формулировки данных понятий представлены в руководствах FDA (Управление по контролю за

пищевыми продуктами и лекарственными средствами США) и ЕМЕА (Европейское агентство по оценке лекарственных средств).

Фармацевтическая эквивалентность лекарственных препаратов предполагает, что оригинальный бренд и генерик содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ. Допускаются лишь отличия по использованным вспомогательным средствам - наполнителям, красителям, особенностям покрытия (FDA) [3].

Лекарственные препараты **фармацевтически эквивалентны**, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов (ЕМЕА) [4].

Биоэквивалентные (фармакокинетически эквивалентные) лекарственные препараты — это фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях (FDA) [3].

Два лекарственных препарата **биоэквивалентны**, если они фармацевтически эквивалентны или альтернативны и если их биодоступность (скорость и степень всасывания) после введения в одинаковой молярной дозе сходна в такой степени, что их эффективность и безопасность в основном одинаковы (ЕМЕА) [4].

Таким образом, биологическая (фармакокинетическая) эквивалентность на практике - это определение скорости и степени всасывания оригинального лекарства и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма. Два лекарственных препарата являются биоэквивалентными, если они обеспечивают одинаковую биодоступность ЛС. Относительная биодоступность - это относительное количество ЛС, которое достигает системного кровотока (степень всасывания), и скорость, с которой этот процесс происходит (скорость всасывания). После введения двух лекарственных веществ (оригинального препарата и генерика) в одинаковой молярной дозе их биодоступность должна быть сходна в такой степени, чтобы эффективность и безопасность данных препаратов существенно не различались. Однако исследования биоэквивалентности (фармакокинетической эквивалентности) — это не альтернатива испытаниям фармацевтической эквивалентности, поскольку

фармацевтическая эквивалентность не гарантирует эквивалентности фармакокинетической. Согласно рекомендациям ВОЗ, биоэквивалентность генерика следует определять по отношению к оригинальному лекарственному препарату. Если он не представлен на национальном рынке, то его берут из указанного в перечне (первичный рынок), где, по мнению компании-производителя, он более всего отвечает требованиям, предъявляемым к качеству, безопасности, эффективности и маркировке [5].

Терапевтически эквивалентными лекарственные препараты могут считаться только в том случае, если они фармацевтически эквивалентны, оказывают одинаковый клинический эффект и имеют одинаковый профиль безопасности при использовании пациентами в соответствии с инструкцией (FDA) [3].

Лекарственный препарат **терапевтически эквивалентен** другому препарату, если он содержит ту же активную субстанцию или лекарственное вещество и, по результатам клинических исследований, обладает такой же эффективностью и безопасностью, как и препарат сравнения, чья эффективность и безопасность уже установлены (ЕМЕА) [4].

Самым объективным способом доказательства терапевтической эквивалентности является проведение клинических исследований. Однако это неизбежно приводит к значительному удорожанию воспроизведенного препарата. Наиболее доступным методом установления терапевтической эквивалентности в настоящее время продолжает считаться установление биоэквивалентности. Однако следует отметить, что подтверждение биоэквивалентности не всегда свидетельствует о терапевтической эквивалентности сравниваемых препаратов, например в тех случаях, когда при производстве исследуемого препарата использованы вспомогательные вещества, которые могут изменить профиль его безопасности.

Вопрос качества антибиотиков, самой многочисленной группы лекарственных средств, представляет отдельный интерес. В условиях неуклонного роста антибиотикорезистентности нозокомиальных и внебольничных возбудителей [5, 6] очень часто ранний выбор соответствующего антибиотика при жизнеугрожающей инфекции является решающим фактором, снижающим риск летального исхода. Особенно остро данная проблема стоит в ОРИТ, а также в отделениях с высоким уровнем потребления антибиотиков, что обусловлено рядом факторов, таких как: частота и длительность назначения антимикробных препаратов; концентрация наиболее тяжелых больных в помещениях с относитель-

но небольшой площадью; количество пациентов с острой и хронической патологией, нуждающихся в продолжительном лечении [7–14]. Поэтому обилие на фармацевтическом рынке генерических антибиотиков создает определенные сложности для клиницистов при выборе терапии, так как назначение неэффективных антибактериальных препаратов, особенно при выборе эмпирической терапии в экстренных случаях при тяжелых нозокомиальных инфекциях, зачастую может приводить не только к дополнительному риску летального исхода, но также способствует селекции резистентных штаммов, что, как известно, представляет опасность не только для пациента, у которого они были выделены, но также и для других людей.

При исследовании эквивалентности антибактериальных препаратов важное значение имеет изучение всех ее видов. Поскольку значительная часть химиотерапевтических средств выпускается в лекарственных формах для парентерального введения и, следовательно, при введении в организм непосредственно попадает в системный кровоток, минуя ЖКТ, изучение биодоступности в данной ситуации не проводится, и поэтому абсолютно необходимым является изучение фармацевтической эквивалентности. Кроме того, немаловажным при изучении химической идентичности двух ЛС является выявление микробной контаминации, посторонних частиц, продуктов разрушения, остатков растворителя, а также загрязнение неорганическими веществами, поскольку все вышеуказанные примеси могут представлять потенциальную угрозу для здоровья пациента. Различные твердые частицы постоянно присутствуют в окружающей среде, причем даже там, где созданы асептические условия. Загрязнение лекарственных веществ может произойти во время их производства, транспортировки или хранения, а также при непосредственном использовании в клинических условиях, например возможность попадания частиц стекла при вскрытии ампулы, частиц резины или пластика, из которых изготовлены пробки флаконов или шприцы. Наличие примесей, особенно в препаратах для парентерального использования, признается чрезвычайно опасным. Твердые микроскопические частицы примесей могут приводить к развитию нежелательных реакций различной тяжести: от скрытых легочных гранулем, локальных инфарктов в тканях до тяжелых дыхательных расстройств и летального исхода [15–17].

При исследовании фармацевтической эквивалентности 34 генериков цефтриаксона оригинальному препарату Роцефин (F. Hoffmann La Roche, Швейцария) было проведено 17 количественных

и качественных фармацевтических тестов для оценки физической и химической чистоты препарата, описанных в Американской и Европейской Фармакопеях [18]. Результаты этой работы показали существенную разницу в показателях фармацевтического качества генерических препаратов цефтриаксона при сравнении их с брендом. В 18 случаях были нарушены стандарты качества, установленные Европейской и Американской Фармакопеями, в 100 случаях – фармацевтические стандарты компании F. Hoffmann La Roche. У одного генерика были выявлены отклонения по 10 показателям. Наиболее частыми отклонениями, обнаруженными при тестировании генериков цефтриаксона, были нарушение прозрачности раствора и наличие примеси тиотриазина, что может свидетельствовать о разложении активного вещества и, таким образом, является индикатором фармацевтического качества. У 4 протестированных генериков была нарушена стерильность упаковки. По количеству посторонних примесей в 18 из 34 исследованных препаратов содержание их превышало таковое в Роцефине в 5 раз, а в 11 препаратах – более чем в 10 раз.

В другом исследовании проводилось сравнение содержания твердых частиц в генериках цефотаксима различных производителей и в оригинальном препарате Клафоран, а также оценивалось воздействие твердых частиц примесей на микроциркуляцию в ишемизированных тканях животных, поскольку подтвердить потенциальную опасность вредного влияния примесей на организм человека в контролируемых клинических исследованиях по этическим соображениям невозможно [15]. Исследователями было установлено, что оригинальный цефотаксим и генерики значительно отличаются по составу и количеству содержащихся в них примесей [16]. Экстраполируя результаты экспериментов, проведенных на животных, исследователи пришли к выводу, что у пациентов с нарушениями микроциркуляции (травма, хирургические операции, сепсис) введение генериков цефотаксима, содержащих большое количество примесей, может способствовать дальнейшему снижению функциональной активности микроциркуляторного русла и приводить к развитию тяжелых осложнений (респираторный дистресс-синдром, полиорганная недостаточность).

Не меньшие проблемы существуют с фармацевтической эквивалентностью и биоэквивалентностью антибактериальных препаратов, применяемых внутрь. В одной из работ были представлены данные сравнительного анализа качества оригинального кларитромицина (Клацид, Abbott)

и 40 его генериков из 13 различных стран мира [19]. У 28 генериков количество высвобождающегося при растворении активного вещества было значительно ниже, чем у оригинального, хотя все они имели соответствующую спецификацию. У 24 из 40 был превышен рекомендованный 3% лимит примесей и порог содержания ($>0,8\%$) 6,11-ди-О-метил-эритромицина А – соединения, ответственного за возникновение нежелательных реакций. В дальнейшем, при сравнительном исследовании 65 генериков кларитромицина из 18 стран было снова продемонстрировано, что большинство из них не были эквивалентны оригинальному препарату по вышеописанным показателям [20].

Изучение фармацевтических свойств наиболее популярных в России генериков азитромицина показало, что общее количество примесей в копиях в 3,1–5,2 раза превышает таковое в оригинале (Сумамед, Pliva), в том числе неизвестных примесей – в 2–3,4 раза [21]. Важно, что изменение фармацевтических свойств препарата-генерика снижает его биодоступность и в конечном итоге приведет к изменению его специфической антибактериальной активности, уменьшению концентрации в тканях и ослаблению терапевтического эффекта. Так, в случае с азитромицином одна из копий при кислотном значении pH 1,2 в тесте растворимости, моделирующем пик отделения желудочного сока, растворялась лишь на $\frac{1}{3}$, а другая – слишком рано – на 10-й минуте, что не позволит препарату полностью всосаться в кишечнике. Еще один генерик азитромицина терял способность к растворению при pH 4,5.

Примером несоответствия качества представленных на отечественном фармрынке генериков оригинальному препарату может являться недавно проведенное в НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО Смоленской государственной медицинской академии Минздравсоцразвития сравнительное исследование качества оригинального меропенема (Меронем, AstraZeneca UK Ltd.) и одного из представленных на отечественном рынке генерика (Меропенем Спенсер, Cooper Pharma Ltd.) [22]. Было показано, что образцы препарата «Меропенем Спенсер» характеризовались недопустимо долгим временем растворения содержимого флакона и содержали различное количество нерастворимых примесей. Растворение содержимого флаконов «Меропенем Спенсер» занимало от 20 мин до 3 часов, а через 4 часа после разведения во флаконах содержались видимые на глаз нерастворенные частицы, тогда как для полного растворения «Меронема» требовалось менее 5 мин.

Из приведенных фактов вытекает совершенно очевидный вывод: генерики, которые по терапевтической эффективности уступают бренду, теряют свое главное преимущество перед ним – меньшую стоимость. Таким образом, для клинициста крайне важны данные об аналогичности генерика и оригинального препарата. В руководстве ВОЗ по регистрационным требованиям, предъявляемым для определения взаимозаменяемости генерических лекарственных препаратов, также указывается, что «невозможность гарантировать взаимозаменяемость лекарственных препаратов может нанести вред здоровью и безопасности пациентов». В США все сведения о лицензированных FDA лекарственных препаратах общедоступны и представлены в справочнике «Orange Book», в котором все генерики разделены на группы «А» и «В» [3]. Генерики с кодом «А» могут являться заменой оригинальному лекарственному средству, так как к ним относятся только те препараты, которые прошли клинические исследования на терапевтическую эквивалентность и терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными препаратами, рекомендуемыми ВОЗ для сравнения. Генерики с кодом «В», не прошедшие клинические испытания на терапевтическую эквивалентность, не могут быть адекватной заменой оригинальному препарату или другому генерику с кодом «А» и поэтому не рекомендуются к назначению Американской ассоциацией врачей [3].

В Российской Федерации существует обширная нормативная база, регламентирующая государственный контроль за изготовлением, качеством, оборотом и порядком использования лекарственных средств, а также организацию экспертизы качества лекарственных средств, однако и она не в полной мере гарантирует качество доступных на отечественном фармрынке генериков. Так, до последнего времени для успешной регистрации генерического препарата фармкомпания достаточно было составить упрощенное досье продукта, содержащее сведения о его фармацевтической (ЛС для парентерального введения) или фармакокинетической (твердые лекарственные формы для приема внутрь) эквивалентности уже зарегистрированному оригинальному препарату, в то время как сведения о терапевтической эквивалентности, т.е. об аналогичной эффективности и безопасности, которые могут быть получены исключительно при проведении масштабных и очень дорогих клинических исследований, как правило, не предоставлялись. Зачастую производители ограничиваются предъявлением данных по оригинальному препарату, умалчивая о том, кем и когда они были получены. Кроме того,

согласно международным стандартам, формальные требования для производства генерических и оригинальных препаратов должны быть сходными, а также соответствовать требованиям GMP. Но, по данным Минздравсоцразвития России, на данный момент из более чем 400 российских предприятий, имеющих лицензии на производство лекарственных препаратов, лишь 30 работают по стандартам GMP [23].

В связи с вышеизложенным, в России крайне актуально создание централизованной базы данных для врачей и провизоров о взаимозаменяемости оригинальных и воспроизведенных ЛС. Доступность объективной информации об эквивалентности генериков позволила бы специалистам уверенно использовать взаимозаменяемые лекарства, принимая во внимание их экономические преимущества, а следовательно, и повысить качество медицинского обслуживания населения РФ.

Однако следует отметить, что на практике проведение сравнительных клинических исследований с целью доказательства терапевтической эквивалентности генериков и оригинальных препаратов является крайне затруднительным или невозможным в связи с необходимостью включения большого числа пациентов и, следовательно, высокой стоимостью и длительностью подобных исследований. Определение терапевтической эквивалентности является строго необходимым лишь для так называемых «сложных» лекарственных средств: биотехнологических, генноинженерных, вакцинных и многокомпонентных препаратов природного происхождения. С целью оценки качества генериков «простых» пероральных лекарственных препаратов, как правило, проводятся *in vivo* исследования биоэквивалентности, позволяющие сравнить фармакокинетические профили препаратов в биологических тканях и жидкостях, или *in vitro* исследования растворимости, которые позволяют предсказать параметры биодоступности с помощью оценки скорости высвобождения активного вещества из лекарственной формы.

Оценка качества препаратов для внутривенного введения, которые, по определению, обладают 100% системной биодоступностью, состоит, в основном, в доказательстве их фармацевтической эквивалентности оригинальным лекарственным средствам. Основными показателями фармацевтической экви-

валентности являются одинаковое содержание и стабильность активного вещества, а также сходство качественного и количественного состава примесей. В настоящее время эти показатели чаще всего исследуются с помощью методов *высокоэффективной жидкостной хроматографии* (ВЭЖХ) или *газовой хроматографии* (ГХ), которые общепризнанно являются наиболее точными и производительными методами качественного и количественного анализа субстанций и сложных смесей органических соединений.

Конечно, данные о фармацевтической эквивалентности не дают гарантии биоэквивалентности. Однако при желании вывести на рынок очередной генерик в условиях перенасыщения рынка производителю необходимо стремиться предоставить такие данные. Только после предъявления реальных доказательств равенства воспроизведенного лекарства с оригинальным уместны рассуждения по поводу фармакоэкономической пользы использования первого.

Принимая во внимание ряд сложностей государственного контроля качества лекарственных средств, рациональной представляется возможность возложения такого рода обязанностей на независимые институты, обладающие необходимыми техническими средствами. Имея реальную и влиятельную силу выводов по результатам исследований, такой контроль позволил бы сравнить характеристики препаратов и привести показатели их качества к одному знаменателю, что значительно повысит как ответственность производителей, так и доверие к прошедшим исследования лекарственным средствам. Первым шагом в получении такого опыта могут служить примеры сравнения фармацевтического качества уже зарегистрированных антибиотиков с возможными кандидатами на вхождение в данный сектор рынка [24]. Следующими шагами на пути доказательства взаимозаменяемости препаратов должны быть изучение биоэквивалентности и, по возможности, сравнительные клинические исследования эффективности и безопасности. Такие полные сведения необходимы также и серьезным производителям воспроизведенных лекарственных средств, поддерживающим положительный имидж своих препаратов, для достоверной и репрезентативной оценки экономической составляющей использования генериков.

Литература

1. Белоусов Ю.Б. Дженерики - мифы и реалии. *Remedium* 2003; (7-8):4-9.
2. Division of Drug Management and Policies. Summary of Counterfeit Drug Database as of April 1999 [unpublished manuscript]. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999.
3. FDA, Orange Book: Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations. 30th edition, 2010.
4. EMEA, CPMP, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, London, July 2001.
5. World Health Organization, 2010, WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations: thirty-fourth report. WHO Technical Report Series No. 957, Geneva.
6. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nat Med* 2004; 10:S122-S129.
7. Allen S. Prevention and control of infection in the ICU. *Curr Anaesth Crit Care* 2005; 16:191-9.
8. Carlet J., Ben Ali A., Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:309-16.
9. Gusmro M.E.N., Dourado I., Fiaccone R.I., Salvador C. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit of a brazilian university hospital: analysis of the time span from admission to disease onset. *Am J Infect Control* 2004; 32:209-14.
10. Kollef M.H. Gram-negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (suppl. 2):S85-S88.
11. Kollef M.H., Fraser V.J. Antibiotic resistance in the intensive care unit. *Ann Intern Med* 2001; 134:298-314.
12. Rosenthal V.D., Guzman S., Orellano P.W. Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control* 2003; 31:291-5.
13. Vincent J.L. Nosocomial infections in adult intensive care units. *Lancet* 2003; 361:2068-77.
14. Wagenlehner F.M.E., Loibl E., Vogel H., Naber K.G. Incidence of nosocomial urinary tract infections on a surgical intensive care unit implications for management. *Int J Antimicrob Agents* 2006; 28:86-90.
15. Lehr H.A., Brunner J., Rangoonwala R., Kirkpatrick C.J. Particulate matter contamination of intravenous antibiotics aggravates loss of functional capillary density in postischemic striated muscle. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:514-20.
16. Wetterich U, Mutschler E. Quality of cefotaxime sodium preparations. *Arzneimittelforschung* 1995; 45:74-80.
17. Wetterich U., et al. The 20th International Congress on Chemotherapy. Sydney, Australia, 1997, poster# 4297.
18. Lambert P.A., Conway B.R. Pharmaceutical quality of ceftriaxone generic drug products compared with Rocephin. *J Chemother* 2003 Aug; 15:357-68.
19. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 13 countries. *Clin Drug Investig* 2000; 19:293-305.
20. Nightingale C.H. A survey of the quality of generic clarithromycin products from 18 countries. *Clin Drug Investig* 2005; 25:135-52.
21. Панюшин Р. Оригинальные и дженериковые препараты: единство или борьба противоположностей? *Фарм вестник* 2003; (16):23.
22. Никулин А.А., Цюман Ю.П., Мартинович А.А., Эйдельштейн М.В., Козлов Р.С. К вопросу о взаимозаменяемости внутривенных форм оригинальных и генерических препаратов: нужны ли сравнительные исследования? *КМАХ* 2010; 12:31-40.
23. Доступно на <http://www.minzdravsoc.ru/health/insurance/3>
24. Meos A., Gvozdev D. Comparative study of ciprofloxacin tablets registered in Estonia to those produced in Russian Federation. 6th World meeting on pharmaceuticals, biopharmaceutics and pharmaceutical technology, 7-10 April 2008, Barcelona, Spain.