

УДК 615.014.2

ТЕХНОЛОГИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ АЛЬТЕРНАТИВЫ ПРИ СОЗДАНИИ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

А.А. Спасов, В.А. Косолапов

*ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации*

В статье рассматривается разработка лекарственных препаратов с использованием технологии фармацевтической альтернативы. Одним из возможных направлений является синтез, изучение и внедрение новых солей, эфиров или комплексов оригинальных лекарственных средств. Примерами внедренных лекарственных препаратов, являющихся фармацевтической альтернативой ранее зарегистрированных препаратов, являются амлодипина малеат, клопидогрел безилат, мексидол и этоксидол, периндоприла аргининовая соль и др. Это делает разработку лекарственных препаратов с использованием альтернативных солей одного и того же компонента перспективным путем создания новых лекарств, при этом особого внимания требует изучение биоэквивалентности, а также терапевтической эквивалентности вновь создаваемых солей.

Ключевые слова: воспроизведенное лекарственное средство, фармацевтическая альтернатива, фармацевтический эквивалент.

DOI 10.19163/1994-9480-2018-3(67)-3-7

DRUG DEVELOPMENT BASED ON PHARMACEUTICAL ALTERNATIVES

A.A. Spasov, V.A. Kosolapov

FSBEI HE «Volgograd State Medical University» of Public Health Ministry of the Russian Federation

The article discusses the development of drugs using technology of pharmaceutical alternatives. One of the possible directions is the synthesis, investigation and implementation of the new salts, esters or complexes of original drugs. Examples of the introduction of drugs, which are the pharmaceutical alternatives to previously registered drugs, are amlodipine maleate, clopidogrel besylate, mexidol, perindopril arginine salt, and others. This makes the development of drugs using alternative salts of the same component perspective by creating new drugs, with special attention is required to study the bioequivalence and therapeutic equivalence of newly developed salts.

Key words: generic drug, pharmaceutical alternatives, pharmaceutical equivalents.

Согласно терминологии воспроизведенное лекарственное средство (ЛС) (генерик) имеет такой же качественный и количественный состав действующих веществ в такой же лекарственной форме, что и референтное (оригинальное) ЛС, с подтвержденной биоэквивалентностью или терапевтической эквивалентностью и выведенное на рынок по истечении срока патентной защиты оригинала [16 в ред. 17]. В документах ВОЗ ввиду различной в разных странах трактовки термина «генерик» рекомендуется использовать термин «мультиисточниковый лекарственный препарат» (англ. multisource). Создание воспроизведенных лекарственных препаратов активно практикуется фармацевтическими компаниями во всем мире. Но даже с учетом доказанной биоэквивалентности генерики могут отличаться от оригинальных средств.

Генерические препараты могут разрабатываться по принципам «фармацевтической эквивалентности» или «фармацевтической альтернативы». Между этими терми-

нами при их кажущемся сходстве есть принципиальные отличия. Генерические препараты – эквивалентные или альтернативные – имеют такой же состав активных ингредиентов, как и оригинальное лекарственное средство. Однако «фармацевтическим эквивалентом» в соответствии с Директивами Европейского агентства лекарственных средств (ЕАЛС) считается препарат, идентичный оригинальному по содержанию активных ингредиентов, лекарственной форме, пути введения, силе или концентрации, качеству, чистоте и принадлежности (например, хлордiazепоксид гидрохлорид, 5 мг, капсулы) [21], а также по морфологии субстанции. В то время как «фармацевтической альтернативой» лекарства они считаются, если «они содержат один и тот же активный компонент, но в различной химической форме (соли, эфиры, комплексоны, клатраты), либо различные по дозировке или по силе» (например, соли амлодипина безилат и малеат, карбенициллин и его фениловый эфир карфециллин, тетрациклина гидрохлорид, 250 мг капсулы и тетрациклина фосфат комплекс

250 мг капсулы). Аналогичное определение фармацевтических альтернатив приводилось в 37-м издании (2017 г.) Оранжевой книги администрации лекарств и пищевых продуктов США (FDA) «Одобрённые лекарства с оценками терапевтической эквивалентности» – «медикаменты, содержащие одно и то же действующее вещество, но в различных формах солей/эфиров/комплексных соединений, дозировке или по силе» [33].

Субстанции могут также отличаться по морфологии (например, глибенкламид кристаллический и микронизированный (манинил) с повышенной эффективностью [18]). При этом возможно варьирование размера частиц (микрометры или нанометры), варьирование формы частиц, изменение способа организации частиц в ансамбль, варьирование структуры (полиморфизм, алломорфизм), приготовление солей, сольватов, молекулярных комплексов, смешанных кристаллов (со-кристаллов) [31], приготовление полифазных систем, варьирование пространственного распределения фаз в полифазной системе. В случае полиморфизма одно и то же вещество кристаллизуется в разных структурах, например жесткие молекулы – разные упаковки (глицин), гибкие молекулы – конформационный полиморфизм (сульфатазол, хлорпропамид, серин), полиморфизм, сопровождающийся перераспределением электронной плотности, цвиттер-ионной или валентной изомерией (пироксикам).

Альтернативные соли лекарственных средств, по сути, являющиеся инновационными химическими соединениями. Однако при этом процедура их регистрации упрощена, если имеются данные о клиническом использовании других солей и установлено, что новая соль не влияет на основные фармакокинетические и фармакодинамические показатели действующего вещества [34]. Сегодня синтез альтернативных солей лекарственных средств используется для оптимизации физико-химических свойств соединений. Соответственно форма соли может повлиять на основные фармакокинетические и фармакодинамические параметры и клиническую эффективность и безопасность в целом. Поэтому при создании альтернативных солей/эфиров/комплексных соединений при регистрации необходимы не только данные о биоэквивалентности, но также проведение дополнительных доклинических и клинических исследований [34].

При разработке альтернативных форм солей/эфиров/комплексных соединений одного и того же активного компонента и возможности разработки лекарственного средства с использованием альтернативной формы необходимо является сравнительное изучение биодоступности и токсичности альтернативных форм для выяснения роли солеобразующего компонента в возможном изменении этих показателей [4]. В разных странах используются различные методы оценки биоэквивалентности [26], хотя в целом по рекомендациям ВОЗ биоэквивалентность изучается в рандомизированных перекрестных исследованиях в группах клинически здоровых

добровольцев. Считается, что оценка высвобождения препарата более чувствительна при использовании однократной дозы сравниваемых препаратов [23].

Сравниваются основные фармакокинетические параметры, такие как площадь под фармакокинетической кривой (AUC), максимальная концентрация в плазме (C max), период полувыведения ($T_{1/2}$) и др. Биоэквивалентными считаются препараты в случае, если доверительные интервалы AUC и Cmax для соотношений генерик/оригинальный препарат лежат в пределах от 0,8 до 1,25 [21, 33].

Имеется целый ряд примеров использования фармацевтической альтернативы при создании генерических препаратов.

Одним из примеров создания фармацевтической альтернативы является разработка антагониста кальциевых каналов амлодипина в виде малеата. В большинстве европейских стран патент на амлодипин в форме безилата истек в 2004 г., в США он был продлен до 2007 г. Помимо оригинального амлодипина, в ряде стран Европы, а также в Корее [29] и Южной Африке появились препараты, содержащие в качестве действующего вещества амлодипина малеат. При этом ряд работ демонстрирует отсутствие биоэквивалентности малеиновой и безилатной соли амлодипина [24, 34], что обусловлено низкой стабильностью малеата [23] и образованием продуктов деградации и примесей [25]. Начиная с 2007 г. во всем мире стали также использоваться генерики амлодипина безилата.

В последние годы ведется изучение и разработка генерических препаратов на основе различных солей антиагрегантного средства клопидогрела [20, 28]. При изучении биоэквивалентности двух солей клопидогрела бисульфата (Плавикс, Санофи Авенсис) и безилата (Плавид, ХанАл Фармасьютикал) было установлено, что фармакокинетические и фармакодинамические различия между оригинальным клопидогрелом бисульфатом и генериком в форме безилата не имели статистической значимости, оба препарата хорошо переносились [22].

В России был разработан препарат мексидол – сукцинатная соль эмоксипина [2, 8]. Эмоксипин (3-окси-6-метил-2-этилпиридина гидрохлорид), структурный аналог витамина B₆, обладает антиоксидантными свойствами, повышает мозговую кровоток, тормозит свертывание крови, оказывает антиглюкокортикоидное действие, увеличивает выброс серотонина [5, 13]. Был синтезирован эмоксипин в форме сукцината, что позволило создать более эффективный препарат мексидол, превосходящий эмоксипин по антиоксидантной [10], противоишемической активности, обладающий выраженными противогипоксическими свойствами [5]. Мексидол (мексикор) нашел широкое применение в различных областях клинической медицины: неврологии, психиатрии, кардиологии, офтальмологии, хирургии, стоматологии, эндокринологии и др. [1, 12]. Также была создана малатная соль эмоксипина под названием этокси-дол [11], и показано, что малат, как субстрат цикла

Кребса, способен восстанавливать цитохром b5 в присутствии НАДН, что привело к усилению противоишемических свойств исходного вещества [14].

Была разработана и внедрена в практику аргининовая соль ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла (Престариум А, Нолипрел А), являющегося альтернативной солью оригинального периндоприла в виде трет-бутиламиновой соли [32]. Создание новой соли было обусловлено низкой стабильностью трет-бутиламиновой соли в странах с жарким климатом и высокой влажностью и необходимостью использовать различную упаковку в странах с умеренным и жарким климатом. Было установлено, что аргининовая соль периндоприла биоэквивалентна трет-бутиламиновой соли демонстрирует как минимум одинаковую антигипертензивную активность, имеет более высокую биодоступность, а также более высокую стабильность по сравнению с трет-бутиламиновой солью [9, 32].

Создание препаратов на основе различных солей широко используется при внедрении средств на основе микро- и макроэлементов. В медицинской практике используются неорганические и органические соли магния. Работы по изучению биодоступности различных солей магния показали, что биодоступность органических солей магния (Mg аспарагината, Mg пидолата, Mg цитрата, Mg глюконата и Mg лактата) была выше, чем неорганических (Mg оксида, Mg хлорида, Mg сульфата, Mg карбоната) [6, 19]. Величина биодоступности органических солей магния также может зависеть и от роли хелатирующих агентов. В различных исследованиях было выявлено, что некоторые органические кислоты повышают абсорбцию ионов магния в кишечнике и сокращают их потери с мочой, поэтому, используя меньшие дозы магния, можно получить хороший терапевтический эффект [30]. Так, L-аспарагиновая кислота способствует поступлению калия и магния внутрь клетки [7] и повышает его биодоступность. Пиридоксин (витамин B6) способствует повышению всасывания магния в кишечнике, улучшает его транспорт в клетки и процессы внутриклеточного накопления, потенцирует фармакологические эффекты магния [3]. Был разработан комплекс магния L-аспарагината с пиридоксином (МагнеВитол), превосходящий по показателю биодоступности другие соли магния и комплексы солей магния с пиридоксином [15].

Таким образом, разработка генерических препаратов с использованием альтернативных солей одного и того же компонента является перспективным путем создания новых лекарств. При этом особого внимания требует изучение биоэквивалентности, а также терапевтической эквивалентности вновь создаваемых солей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А. Антиоксидант мексидол. Основные нейроспихотропные эффекты и механизм действия // Психофармакология и биологическая наркология. – 2001. – № 1. – С. 2–12.

2. Глушков Р.Г., Южаков С.Д., Алексеев М.В. и др. Новые потенциальные антигипоксические средства на основе 2-этил-3-(N,N-диметилкарбамойлокси)-6-метилпиридина // Хим. Фарм. Ж. – 2011. – Т. 45, № 3. – С. 3–8.

3. Громова О.А., Торшин И.Ю. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М.: Миклош, 2012. – 456 с.

4. Духанин А.С., Шимановский Н.Л. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты: мифы и реальность // Международный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 81–88.

5. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологий ЦНС. – М., 1995. – 272 с.

6. Иежица И.Н., Кравченко М.С., Харитонов М.В., Спасов А.А., Озеров А.А. Сравнительная биодоступность некоторых органических солей магния и магниесодержащих препаратов в условиях алиментарной гипомagneзиемии // Вестник ВолгГМУ. – 2007. – Т. 24, № 4. – С. 39–41.

7. Лабори А. Регуляция обменных процессов. Теоретические, экспериментальные, фармакологические и терапевтические аспекты. – М.: Медицина, 1970. – 384 с.

8. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестн. Рос. Акад. Мед. Наук. – 1999. – № 3. – С. 18–25.

9. Карпов Ю.А. Комбинированная терапия артериальной гипертензии – приоритетное направление в коррекции пространственного фактора риска // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – Т. 8, № 8. – С. 119–121.

10. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и др. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 3. – С. 25–27.

11. Кулес В.Г., Шумянцева В.В., Булко Т.В., Арчаков А.И. Влияние антиоксидантного препарата этоксида на электрохимическое восстановление цитохромов P450, 3A4, 2C9, 2D6 // Лекарственные препараты и рациональная фармакотерапия. – 2013. – № 3. – С. 7–13.

12. Оковитый С.В., Смирнов А.В. Антигипоксанты // Эксперим. и клин. фармакология. – 2001. – Т. 64, № 3. – С. 76–80.

13. Погорелый В.Е., Гаевый М.Д. Изучение действия эмоксипина, лития оксидбутирата и пикамилона на кровообращение ишемизированного мозга // Эксперим. и клин. фармакология. – 1999. – № 6. – С. 26–28.

14. Сернов Л.Н., Снегирева Г.В., Гацура В.В. Влияние интермедиатов цикла Кребса на размеры зоны некроза и течение ранних постокклюзионных аритмий // Фармакол. и токсикол. – 1989. – № 6. – С. 47–49.

15. Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н. и др. Сравнительная фармакологическая активность органических и неорганических солей магния в условиях системной алиментарной гипомagneзиемии // Вестник российской академии медицинских наук. – 2010. – № 2. – С. 29–37.

16. Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.10 «Об обращении лекарственных средств».

17. Федеральный закон № 429-ФЗ от 22.12.2014 О внесении изменений в ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

18. Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R. Efficacy and safety of reformulated, micronized glyburide tablets in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial // Clin Ther. – 1993. – Vol. 15 (5). – P. 788–796.

19. Coudray C. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach // Magnes. Res. – 2005. – Vol. 18, № 4. – P. 215–223.

20. E Tsoumani M. et al. Clopidogrel generic formulations in the era of new antiplatelets: a systematic review // Current vascular pharmacology. – 2014. – Vol. 12. – № 5. – P. 766–777.

21. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, July 2001.

22. Kim S.D. et al. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized,

open-label, crossover study in healthy Korean male subjects // *Clinical therapeutics*. – 2009. – Vol. 31. – № 4. – P. 793–803.

23. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 2875–2890.

24. Mignini F., Tomassoni D., Traini E. et al. Single-dose, randomized, crossover bioequivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers // *Clin. Exp. Hypertens.* – 2007. – Vol. 29. – P. 539–552.

25. Murakami T., Fukutsu N., Kondo J. et al. Application of liquid chromatography-two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy using pre-concentration column trapping and liquid chromatography-mass spectrometry for the identification of degradation products in stressed commercial amlodipine maleate tablets // *J. Chromatogr. A*. – 2008. – Vol. 1181. – P. 67–76.

26. Nakai K., Fujita M., Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common // *Yakugaku Zasshi*. – 2000. – Vol. 120. – P. 1193–1200.

27. New amlodipine (Amloc) product available in South Africa // *Cardiovasc. J. S. Afr.* – 2005. – Vol. 16 (1). – P. 61.

28. Ntulas I. V. et al. Salts of Clopidogrel: Investigation to Ensure Clinical Equivalence: A 12-Month Randomized Clinical Trial // *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. – 2016. – Apr 14. pii: 1074248416644343.

29. Park S. et al. Results of a multicenter, 8-week, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in Korean patients with mild to moderate hypertension // *Clinical therapeutics*. – 2005. – Vol. 27. – № 4. – P. 441–450.

30. Revúsová V. Poruchy hospodárenia s madnéziom // *Dzúrik R. Poruchy vnútorného prostredia*. – Osveta Martin, 1984. – P. 149–160.

31. Surov A.O., Solanko K.A., Bond A.D., Bauer-Brandl A., Perlovich G.L. Polymorphism of felodipine co-crystals with 4,4'-bipyridine // *CrystEngComm*. – 2014. – Vol.16. – P. 6603–6611.

32. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril // *Current medical research and opinion*. – 2007. – Vol. 23. – № 5. – P. 953–960.

33. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Orange Book – Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 27th edn, 2017.

34. Verbeeck R.K., Kanfer I., Walker R.B. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy // *European journal of pharmaceutical sciences*. – 2006. – Vol. 28. – № 1. – P. 1–6.

REFERENCES

1. Voronina T.A. Antioksidant meksidol. Osnovnye nejropsihotropnye ehf-fekty i mekhanizm dejstviya [Antioxidant mexidol. Major neuropsychotropic effects and mechanism of action]. *Psihofarmakologiya i biologicheskaya narko-logiya* [Psychopharmacology and biological narcology], 2001, no. 1, pp. 2–12. (In Russ.; abstr. in Engl.).

2. Glushkov R.G., YUzhakov S.D., Alekseev M.V. i dr. Novye potencial'nye antigipoksicheskie sredstva na osnove 2-ehil-3-(N,N-dimetilkarbamoiloksi)-6-metilpiridina [New potential antihypoxic agents based on 2-ethyl-3-(N, N-dimethylcarbamoxyloxy)-6-methylpyridine]. *Him. Farm. Zh* [Chem. Farm. J.], 2011, Vol. 45, no. 3, pp. 3–8. (In Russ.; abstr. in Engl.).

3. Gromova O.A., Torshin I.YU. Magnij i piridoksin: osnovy znaniy [Magnesium and pyridoxine: the basics of knowledge]. Moscow: Miklosh, 2012, 456 p.

4. Duhanin A.S., SHimanovskij N.L. Original'nye i vosproizvedennye lekarstvennye preparaty: mify i real'nost' [Original and Reproduced Medicines: Myths and Reality]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* [International Medical Journal], 2014, no. 1, pp. 81–88. (In Russ.; abstr. in Engl.).

5. Dyumaev K.M., Voronina T.A., Smirnov L.D. Antioksidanty v profilaktike i terapii patologij CNS [Antioxidants in the prevention and therapy of CNS pathologies]. M., 1995. 272 p.

6. Iezhica I.N., Kravchenko M.S., Haritonova M.V., Spasov A.A., Ozerov A.A. Sravnitel'naya biodostupnost' nekotoryh organicheskikh solej magniya i magnijsoderzhashchih preparatov v usloviyah alimentarnoj gipomagneziemii [Comparative bioavailability of some organic salts of magnesium and magnesium-containing drugs in conditions of alimentary hypomagnesemia]. *Vestnik VolgMU* [Journal of Volgograd State Medical University], 2007, Vol. 24, no. 4, pp. 39–41. (In Russ.; abstr. in Engl.).

7. Labori A. Regulyaciya obmennyh processov. Teoreticheskie, ehksperimental'nye, farmakologicheskie i terapevticheskie aspekty [Regulation of metabolic processes. Theoretical, experimental, pharmacological and therapeutic aspects]. Moscow: Medicina, 1970. 384 p.

8. Luk'yanova L.D. Novye podhody k sozdaniyu antigipoksantov metabolicheskogo dejstviya [New approaches to the creation of antihypoxants of metabolic action]. *Vestn. Ros. Akad. Med. Nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 1999, no. 3, pp. 18–25. (In Russ.; abstr. in Engl.).

9. Karpov YU.A. Kombinirovannaya terapiya arterial'noj gipertonii – priori-tetnoe napravlenie v korekcii rasprostranennogo faktora riska [Combined therapy of arterial hypertension is a priority in the correction of a common risk factor]. *Kar-diovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular therapy and prevention], 2009, Vol. 8, no. 8, pp. 119–121. (In Russ.; abstr. in Engl.).

10. Klebanov G.I., Lyubickij O.B., Vasil'eva O.V. i dr. Antioksidantnye svoystva proizvodnyh 3-oksipiridina: meksidola, ehmoksipina i proksipi-na [Antioxidant properties of 3-hydroxypyridine derivatives: mexidol, emoxipin and pro-xypin]. *Voprosy medicinskoj himii* [Questions of medical chemistry], 2001, no. 3, pp. 25–27. (In Russ.; abstr. in Engl.).

11. Kukes V.G., SHumyancheva V.V., Bulko T.V., Archakov A.I. Vliyanie antioksi-dantnogo preparata ehtoksidola na ehlektrohimicheskoe vosstanovlenie cito-hromov R450, 3A4, 2S9, 2D6 [Effect of the antioxidant preparation of ethoxydol on the electrochemical reduction of cytochromes P450, 3A4, 2C9, 2D6]. *Lekarstvennye preparaty i racional'naya farmakoterapiya* [Drugs and rational pharmacotherapy], 2013, no. 3, pp. 7–13. (In Russ.; abstr. in Engl.).

12. Okovityj S.V., Smirnov A.V. Antigipoksanty [Antihypoxants]. *Ehksperim. i klin. farma-kologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 2001, Vol. 64, no. 3, pp. 76–80. (In Russ.; abstr. in Engl.).

13. Pogorelyj V.E., Gaevyj M.D. Izuchenie dejstviya ehmoksipina, litiya oksibutirata i pikamilona na krovoobrashchenie ishemizirovannogo mozga [The study of the effects of emoxipin, lithium oxybutyrate and picamilone on the circulation of the ischemic brain]. *Ehks-perim. i klin. farmakologiya* [Experimental and Clinical Pharmacology], 1999, no. 6, pp. 26–28. (In Russ.; abstr. in Engl.).

14. Sernov L.N., Snegireva G.V., Gacura V.V. Vliyanie intermediatov cikla Krebsa na razmery zony nekroza i techenie rannih postokklyuzionnyh arit-mij [Influence of intermediates of the Krebs cycle on the size of the necrosis zone and the course of early post-clastic arrhythmias]. *Farmakol. i toksikol* [Pharmacology and Toxicology], 1989, no. 6, pp. 47–49. (In Russ.; abstr. in Engl.).

15. Spasov A.A., Petrov V.I., Iezhica I.N. i dr. Sravnitel'naya farmakologi-cheskaya aktivnost' organicheskikh i neorganicheskikh solej magniya v usloviyah sistemnoj alimentarnoj gipomagneziemii [Comparative pharmacological activity of organic and inorganic magnesium salts under conditions of systemic alimentary hypomagnesemia]. *Vestnik rossijskoj akademii medicinskih nauk* [Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences], 2010, no. 2, pp. 29–37. (In Russ.; abstr. in Engl.).

16. Federal'nyj zakon no. 61-FZ ot 12.04.10 «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» [Federal Law No. 61-FZ of 12.04.10 «On the circulation of medicinal products»].

17. Federal'nyj zakon no. 429-FZ ot 22.12.2014 O vnesenii izmenenij v FZ «Ob obrashchenii lekarstvennyh sredstv» [Federal Law No. 429-FZ of December 22, 2014 On Amending the Federal Law «On the circulation of medicines»].

18. Carlson R.F., Isley W.L., Ogrinc F.G., Klobucar T.R. Efficacy and safety of re-formulated, micronized glyburide tablets in patients

with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter, double-blind, randomized trial. *Clin Ther.*, 1993, Vol. 15 (5), pp. 788–796.

19. Coudray C. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes. Res.*, 2005, Vol. 18, no. 4, pp. 215–223.

20. E Tsoumani M. et al. Clopidogrel generic formulations in the era of new antiplatelets: a systematic review. *Current vascular pharmacology*, 2014, Vol. 12, no. 5, pp. 766–777.

21. European Medicines Agency (EMA), Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, July 2001.

22. Kim S.D. et al. Bioequivalence and tolerability of two clopidogrel salt preparations, besylate and bisulfate: a randomized, open-label, crossover study in healthy Korean male subjects. *Clinical therapeutics*, 2009, Vol. 31, no. 4, pp. 793–803.

23. Meredith P. Bioequivalence and other unresolved issues in generic drug substitution. *Clin. Ther.*, 2003, Vol. 25, pp. 2875–2890.

24. Mignini F., Tomassoni D., Traini E. et al. Single-dose, randomized, crossover bio-equivalence study of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in healthy volunteers. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2007, Vol. 29, pp. 539–552.

25. Murakami T., Fukutsu N., Kondo J. et al. Application of liquid chromatography-two-dimensional nuclear magnetic resonance spectroscopy using preconcentration column trapping and liquid chromatography-mass spectrometry for the identification of degradation products in stressed commercial amlodipine maleate tablets. *J. Chromatogr. A.*, 2008, Vol. 1181, pp. 67–76.

26. Nakai K., Fujita M., Ogata H. International harmonization of bioequivalence studies and issues shared in common. *Yakugaku Zasshi*, 2000, Vol. 120, pp. 1193–1200.

27. New amlodipine (Amlod) product available in South Africa. *Cardiovasc. J. S. Afr.*, 2005, Vol. 16 (1), p. 61.

28. Ntalas I. V. et al. Salts of Clopidogrel: Investigation to Ensure Clinical Equivalence: A 12-Month Randomized Clinical Trial. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 2016, Apr 14. pii: 1074248416644343.

29. Park S. et al. Results of a multicenter, 8-week, parallel-group, randomized, double-blind, double-dummy, phase III clinical trial to evaluate the efficacy and tolerability of amlodipine maleate versus amlodipine besylate in Korean patients with mild to moderate hypertension. *Clinical therapeutics*, 2005, Vol. 27, no. 4, pp. 441–450.

30. Revúsova V. Poruchy hospodárenia s madnéziom. *Dzúrik R. Poruchy vnútorného prostredia, Osveta Martin*, 1984, pp. 149–160.

31. Surov A.O., Solanko K.A., Bond A.D., Bauer-Brandl A., Perlovich G.L. Polymorphism of felodipine co-crystals with 4,4'-bipyridine. *Cryst. Eng. Comm.*, 2014, Vol.16, pp. 6603–6611.

32. Telejko E. Perindopril arginine: benefits of a new salt of the ACE inhibitor perindopril. *Current medical research and opinion*, 2007, Vol. 23, no. 5, pp. 953–960.

33. U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Orange Book – Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 27th edn, 2017.

34. Verbeeck R.K., Kanfer I., Walker R.B. Generic substitution: the use of medicinal products containing different salts and implications for safety and efficacy. *European journal of pharmaceutical sciences*, 2006, Vol. 28, no. 1, pp. 1–6.

Контактная информация

Спасов Александр Алексеевич – академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, e-mail: aspasov@mail.ru