

Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России

*Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Сеницина О.А.,
Спешилова С.А., Демарина С.М., Шитов Л.Н.*

Кафедра клинической фармакологии Ярославской государственной медицинской академии
ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», г. Ярославль

Резюме. В обзоре рассмотрены основные проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. Проведен анализ основных причин неудач при выполнении исследований по биоэквивалентности и фармакокинетике.

Ключевые слова: дженерики, биоэквивалентность, биоаналитика.

The problems of undertaking bioanalytical part of bioequivalence studies of medicines in Russia

Khokhlov A.L., Lileeva E.G., Sinitsina O.A., Speshilova S.A., Demarina S.M., Shitov L.N.

The Department of clinical pharmacology of the Yaroslavl state medical Academy

The GBUZ YO «Yaroslavl regional clinical narcological hospital»

Summary. In the review of the main problems holding bioanalytical part of bioequivalence studies of medicines in Russia. The analysis of the major causes of failure when performing studies of bioequivalence and pharmacokinetics.

Keywords: generic drugs, bioequivalence, bioanalytica.

Автор, ответственный за переписку:

Лилеева Елена Георгиевна — к.м.н., e-mail: elileeva2006@yandex.ru

Перспективы европейского рынка воспроизведения лекарственных средств в настоящее время многообещающи, во-первых, на дженерики ориентируются государственные и страховые системы возмещения, самые крупные и влиятельные плательщики на фармацевтических рынках Европы, во-вторых, в ближайшие 2 года истекает срок патентной защиты и эксклюзивности для ряда оригинальных препаратов [10, 12]. Так в 2014 году закончится срок патентной монополии 93 молекул. Это означает открытие новых ниш для воспроизведённых лекарственных средств и общий рост сегмента дженериков.

Оценка биоэквивалентности (или фармакокинетической эквивалентности) лекарственных средств (ЛС) в настоящее время считается одним из основных видов медико-биологического контроля качества дженериков — ЛС, содержащих одно и то же лекарственное вещество в одинаковой дозе и в той же лекарственной форме, что и оригинальное ЛС. В России до 80% лекарственных препаратов относится к категории генерических. В идеале дженерик должен обладать доказательной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным [6, 7]. Несмотря на то, что в основе обоих лежит одно и то же действующее вещество, в настоящее время существуют проблемы выбора между оригинальным препаратом и дженериком. Решить эту

проблему однозначно нельзя, можно лишь приблизиться и этому способствует проведение исследований по биоэквивалентности [1, 2].

В нашей стране актуальность исследований биоэквивалентности генерических лекарственных средств обусловлена как экономическими (генерики значительно дешевле оригинальных лекарственных средств), так и медицинскими аспектами (объективное исследование эквивалентности генерических и оригинальных лекарственных средств с позиции доказательной медицины) [5, 8]. В России ежегодно проводится более 80 исследований биоэквивалентности. Федеральный закон Российской Федерации №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» также предусматривает необходимость проведения исследований биоэквивалентности воспроизведённых лекарственных средств [6]. Вне зависимости от производителя к дженерикам, точно так же, как и к оригинальным препаратам, предъявляются следующие требования: качество, эффективность и безопасность. Исследование биоэквивалентности позволяет «уровнять в правах» оригинальный фармацевтический продукт и более дешёвый генерический препарат [2, 12].

В исследовании должны быть включены испытуемые в количестве достаточном для обеспечения статистической значимости исследования. При этом мощность статисти-

ческого теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80% для выявления 20% различий между показателями сравнения. ЛС считаются биоэквивалентными, если полученные результаты не выходят за рамки доверительного интервала — $AUC_{\text{тест}}/AUC_{\text{референс}} = 80-125\%$, $C_{\text{max(тест)}}/C_{\text{max(референс)}} = 75-133\%$. А если находятся на уровне верхней границы доверительного интервала, то нельзя исключить, что при курсовой терапии возможно нарастание равновесной концентрации, и ЛС (антидиабетические ЛС, α - и β -стимуляторы, иммуносупрессоры и т.д.), имеющие чёткую взаимосвязь между показателями фармакокинетики и фармакодинамики, могут вызвать нежелательные лекарственные реакции [3].

В исследованиях биоэквивалентности наиболее часто применяется перекрёстный дизайн, который не позволяет разделить внутрисубъектную и межсубъектную вариабельность.

- Разница между исследуемыми ЛС обычно планируется на уровне 5% (при отсутствии информации о предыдущих исследованиях или пилотных исследованиях). Нельзя устанавливать 0% (размер выборки не может быть установлен E9-CPMP/ICH/363/96).
- Ожидаемое отклонение не рекомендуется устанавливать более 20% (максимально допустимая разница).
- Ожидается, что в исследованиях биоэквивалентности обнаружатся межиндивидуальные различия между субъектами с точки зрения обмена веществ (например, медленные метаболизаторы и неблагоприятные события, связанные с крайне высокими уровнями лекарств в плазме).
- Перекрёстные исследования построены таким образом, что каждый субъект выступает в роли представителя основной группы и группы сравнения.

При исследованиях биоэквивалентности допускается отклонение основных показателей дженерика на 15-20% от показателей оригинального препарата. Если разрешить использовать в качестве препаратов сравнения дженерики, то с каждой последующей копией разница будет возрастать [3]. В связи с этим исследования биоэквивалентности имеют большое экономическое и клиническое значение.

Исследования по биоэквивалентности и фармакокинетики на кафедре клинической фармакологии ЯГМА проводятся с 2011 года в соответствии со ст.21 Конституции Российской Федерации (РФ), Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ, Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (Хельсинки, 1964 г. с дополнениями), внесены изменения и дополнения в соответствии с последним изданием Руководства по исследованию биоэквивалентности в странах Европейского Союза.

В процессе проведения исследований по биоэквивалентности и фармакокинетики мы столкнулись со

следующими биоаналитическими проблемами проведения исследований.

1. Некорректный дизайн фармакокинетического исследования

1.1. Недостаточная статистическая мощность исследования

Одной из проблем, возникающих при планировании исследований биоэквивалентности, является оценка размера выборки, необходимого для обеспечения достаточной статистической мощности исследования. В соответствии с действующими методическими рекомендациями МЗ РФ, мощность статистического теста для проверки биоэквивалентности должна поддерживаться на уровне не меньше 80%. Как правило, спонсоры стремятся проводить исследования на минимальном числе добровольцев с целью сокращения финансовых затрат. При этом следует иметь в виду, что занижение размера выборки может привести к драматическим последствиям: если статистическая мощность исследования будет недостаточной, то может быть ошибочно отвергнута гипотеза о том, что сравниваемые препараты являются биоэквивалентными. Иными словами, если препарат характеризуется выраженной внутрииндивидуальной вариабельностью фармакокинетических параметров, то гипотеза о биоэквивалентности может быть отвергнута именно в силу изменчивости фармакокинетики, а не из-за объективных различий в биодоступности действующего вещества из лекарственной формы. При этом увеличение объёма выборки будет способствовать нивелированию рассматриваемой вариабельности, и биоэквивалентность будет подтверждаться. В соответствии с методическими рекомендациями МЗ РФ [7], оценка необходимого числа испытуемых (n) проводится по следующей формуле:

$$n = 2 \cdot \frac{CV^2 \cdot (t(f, \alpha) + t(f, \beta))^2}{\Omega^2}$$

где CV — коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности фармакокинетических параметров действующего вещества исследуемых препаратов;

t — значение критерия Стьюдента;

$f = n - 1$ — для случая, когда доверительные интервалы вычисляются на основе парного критерия Стьюдента (данные показатели определяются по результатам итерационной процедуры с первоначальной оценкой значения t для бесконечного числа степеней свободы);

Ω — величина, равная отношению ϵ и μ (ϵ — величина допустимых различий между средними значениями; μ — генеральное среднее показателя сравнения), согласно действующим рекомендациям не должна превышать 0,2 или 20%.

Наиболее важным показателем, входящим в приведённую выше формулу, является коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров лекарственного вещества (CV). Источником информации о величине данного коэффициента могут быть результаты ранее выполненных аналогичных исследований, либо результаты пилотного исследования. Рекомендуется критически подходить к данным литературы о величине CV; желательнее не ограничиваться результатами какого-то одного из аналогичных исследований, целесообразно сопоставить величины CV полученные разными авторами.

Однако даже при адекватном размере выборки могут возникнуть неточности, связанные с ситуационной изменчивостью фармакокинетических параметров. Влияние лекарственных и наркотических средств обсуждалось ранее. Другим важным фактором ситуационной изменчивости фармакокинетики, прежде всего, абсорбции действующего вещества из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), является приём пищи. Как правило, протоколы исследований биоэквивалентности требуют воздерживаться от приёма пищи в течение 10 часов до приёма препарата, а завтрак добровольцы получают через 4 часа после приёма препарата. Однако строгий контроль за соблюдением добровольцами указанных требований не всегда возможен. При этом выраженность влияния приёма пищи не одинакова для разных препаратов и определяется их физико-химическими свойствами; основными предикторами скорости и полноты всасывания в данной ситуации выступают кислотность среды в ЖКТ, зависящая от

приёма пищи, а со стороны молекулы лекарственного вещества — наличие ионогенных функциональных групп, ионизирующихся в зависимости от pH среды. В особой степени это касается веществ амфотерного характера, молекулы которых одновременно содержат функциональные группы как кислотного, так и основного характера (например, фторхинолоны, пипемидовая кислота, цетиризин, ПАСК и др.). На рис. 1 приведён график logD для пипемидовой кислоты. Данный физико-химический показатель характеризует зависимость способности вещества переходить из водной в органическую фазу (коэффициент распределения) от pH среды и позволяет сделать ориентировочную оценку скорости и полноты всасывания вещества в ЖКТ в зависимости от кислотности среды. В случае пипемидовой кислоты видно, что значения logD меняются на всём диапазоне pH, характеризуясь наличием максимума в нейтральной области и снижением — в кислой и щелочной областях. Для сравнения приведён преднизолон — практически неионогенная молекула, для которой значения logD не меняются на протяжении всего физиологического диапазона pH, снижаясь только в сильнощелочной области.

Проблема, касающаяся взаимодействия лекарственных веществ с компонентами пищи, широко известна и изложена в литературе [1].

Определённой спецификой характеризуется работа с лекарственными веществами, молекулы которых являются нестабильными. Прежде всего, это касается молекул, содержащих сложноэфирную группу, быстро подвергающуюся гидролизу при воздействии ферментов — эстераз. Примерами таких препаратов могут слу-

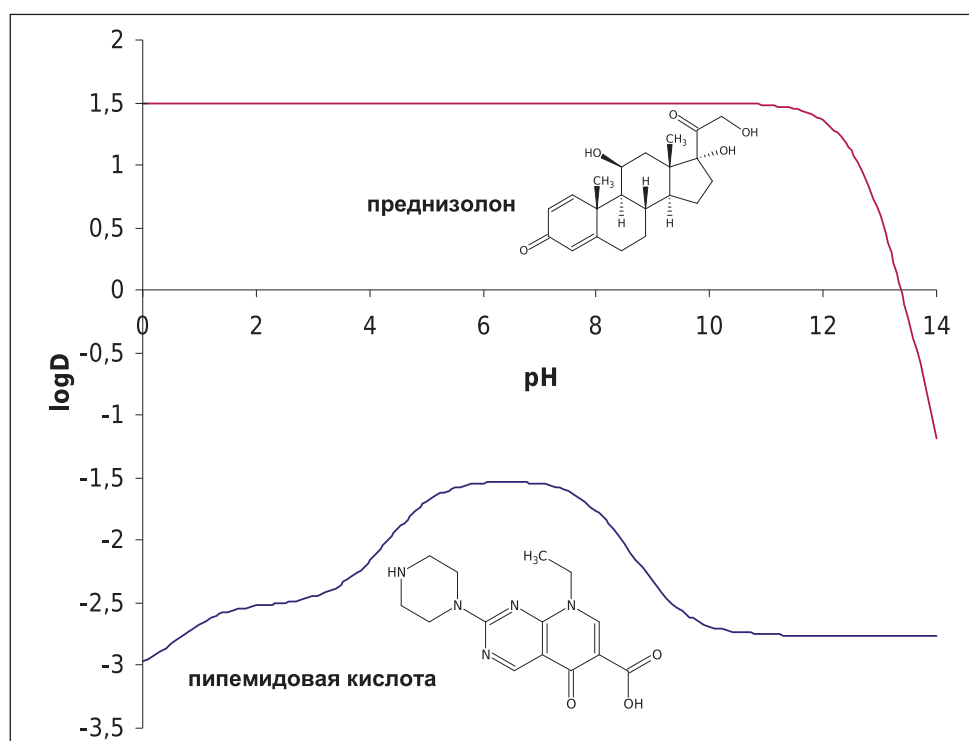


Рис. 1. Кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности преднизолона и пипемидовой кислоты

жить ацетилсалициловая кислота, клопидогрел, осельтамивир и др. Подобные вещества быстро подвергаются метаболизму; для веществ, являющихся пролекарствами, целесообразна оценка биоэквивалентности по стабильным фармакологически активными метаболитам. Более сложными являются ситуации, когда фармакологической активностью обладает нативная молекула нестабильного вещества: в этом случае исследователь должен обеспечить сохранность вещества при хранении проб плазмы (сыворотки) до момента проведения анализа (использование центрифуги с охлаждением при отделении плазмы, немедленная глубокая заморозка, добавление консервантов — ингибиторов эстераз), либо анализ должен проводиться незамедлительно после отбора пробы, что, как правило, затруднительно ограничениями технического и организационного плана.

1.2. Недостаточная частота отбора проб во временном диапазоне, соответствующем моменту достижения максимальной концентрации (C_{max})

При планировании моментов времени отбора проб крови необходимо учитывать не только среднее значение времени достижения максимальной концентрации ($T_{C_{max}}$), но и диапазон вариации данного параметра. Недостаточная частота отбора проб в области максимума может быть причиной пропуска момента времени достижения максимальной концентрации и, как следствие, получения ошибочных результатов, указывающих на отсутствие биоэквивалентности. В особой степени рассматриваемая проблема касается следующих случаев:

- лекарственные препараты, содержащие действующие вещества с быстрым всасыванием и/или быстрым выведением;

- лекарственные формы быстрого и пролонгированного действия.

В качестве примера ниже приведены кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности препаратов ибупрофена с ускоренным всасыванием. При этом можно отметить выраженные отличия между тестируемым (Т) и референтным (R) препаратами по параметрам C_{max} и $T_{C_{max}}$. Одной из причин такого расхождения между фармакокинетическими параметрами препаратов может быть слишком большой временной интервал между отборами крови в области максимума. Введение дополнительной точки (1,5 часа) позволило бы выполнить более объективное сравнение препаратов по уровням C_{max} . Учитывая более медленное всасывание действующего вещества из препарата Т, можно предположить, что при его приёме максимальная концентрация достигалась в течение промежутка времени с 1 до 2 ч (см. рис. 2).

Следует отметить, что в действующих методических рекомендациях по оценке биоэквивалентности лекарственных препаратов параметр $T_{C_{max}}$ не входит в число основных критериев биоэквивалентности. Целесообразно рассмотреть возможность включения $T_{C_{max}}$ в число показателей, характеризующих биоэквивалентность лекарственных препаратов с ускоренным или пролонгированным высвобождением действующего вещества.

1.3. Энтерогепатическая циркуляция действующих веществ

Дизайн исследования фармакокинетики препаратов, содержащих действующие вещества, подвергающиеся выраженной энтерогепатической циркуляции, должен учитывать возможный дополнительный при-

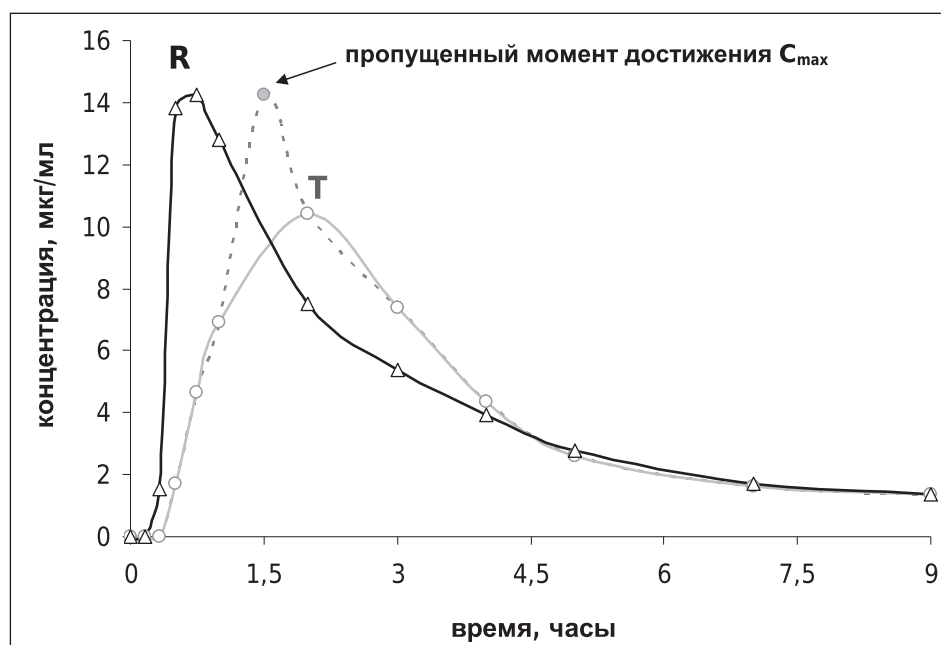


Рис. 2. Кинетические кривые, полученные при исследовании биоэквивалентности экспресс-форм ибупрофена (пояснения см. в тексте)

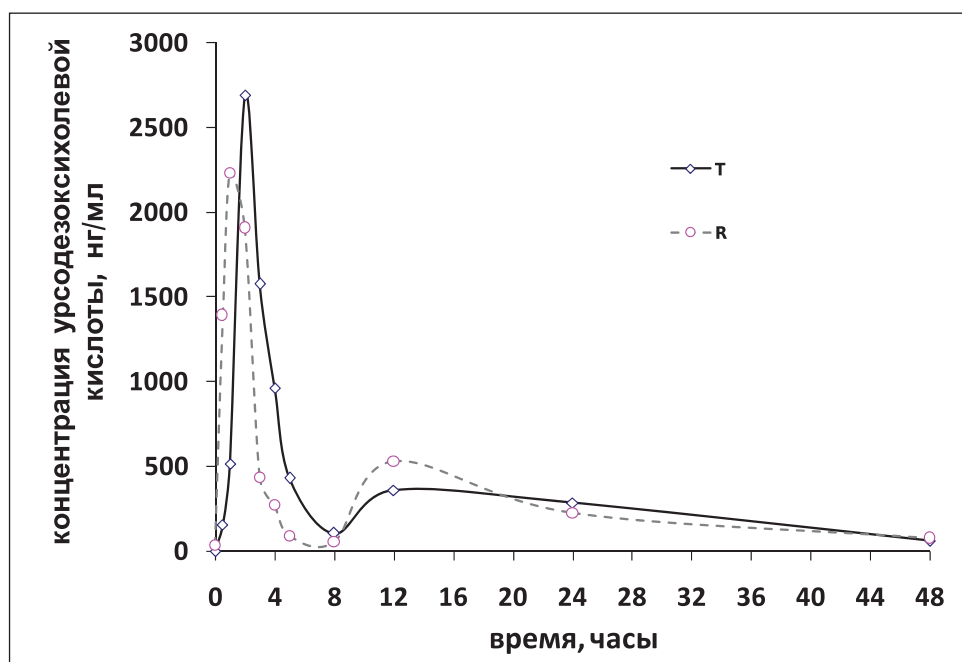


Рис. 3. Кинетические кривые урсодезоксихолевой кислоты — вещества, подвергающегося enteroгепатической циркуляции

рост концентрации в терминальной части фармакокинетической кривой. В частности, указанное нарастание концентрации может повлиять на расчёт таких фармакокинетических параметров, как k_{el} и $AUC_{0-\infty}$.

Примером вещества, имеющего значимую enteroгепатическую циркуляцию, является урсодезоксихолевая кислота — эндогенное соединение, составляющее часть общего пула желчных кислот организма млекопитающих. Нами было выполнено исследование биоэквивалентности препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту; при этом у всех добровольцев отмечено наличие нарастания концентрации действующего вещества в поздние сроки. Пример кинетических кривых приведён на рис. 3.

Как уже было отмечено, дополнительный прирост концентрации в поздние сроки фазы элиминации, а также отсутствие снижения концентрации до нуля (поскольку урсодезоксихолевая кислота является эндогенным веществом) затрудняет оценку параметров k_{el} и $AUC_{0-\infty}$. Рассматриваемая задача решалась нами в соответствии с принципами, изложенными ниже. При расчёте значений $AUC_{0-\infty}$ ($AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + C_t/k_{el}$) использовался участок кривой, линеаризуемый в полулогарифмических координатах, для временных промежутков, более ранних, чем момент проявления кишечно-печёночной циркуляции (т.е. прирост концентраций в поздние моменты времени при расчёте $AUC_{0-\infty}$ не учитывался). При таком подходе расчётное значение концентрации в последней отобранной пробе ($C_{48ч}$), вычисляемое по формуле $C_{48ч} = C_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$ ($t = 48$ ч; C_0 и k_{el} — условное значение концентрации для нулевого момента времени и константа скорости элиминации, получаемые из уравнения регрессии линеаризуемого участка фармакокинетической кривой в

полулогарифмических координатах), во всех случаях было равным нулю, что отражает полную элиминацию экзогенной урсодезоксихолевой кислоты, первоначально поступившей в системный кровоток при абсорбции из капсул тестируемого и референтного препаратов. Соотношение $AUC_{0-t} / AUC_{0-\infty}$, вычисленное с использованием описанного способа расчёта, во всех случаях давало результат, равный 100%.

1.4. Препараты с длительным периодом выведения

Особенностью исследования биоэквивалентности препаратов, содержащих действующие вещества с длительным периодом элиминации, является необходимость отбора проб крови в течение продолжительного периода времени. Это усложняет исследование с организационной и экономической точек зрения, в силу чего разработчики протоколов, как правило, стремятся максимально сократить число повторных визитов добровольцев. При этом возможны неточности в оценке параметра AUC в случаях, когда снижение концентрации до нуля достигается раньше момента отбора последней пробы при недостаточной частоте отбора проб в терминальную фазу элиминации. Примером может служить исследование препаратов стронция ранелата, в котором, в соответствии с протоколом, интервал времени между отбором двух последних проб составляет 2 недели. В данной ситуации возможно завышение значений AUC при расчёте традиционного параметра AUC_{0-t} , для ситуаций, когда достижение нулевой концентрации наступило, например, на неделю раньше отбора последней пробы. Указанная возможность проиллюстрирована на рис. 4.

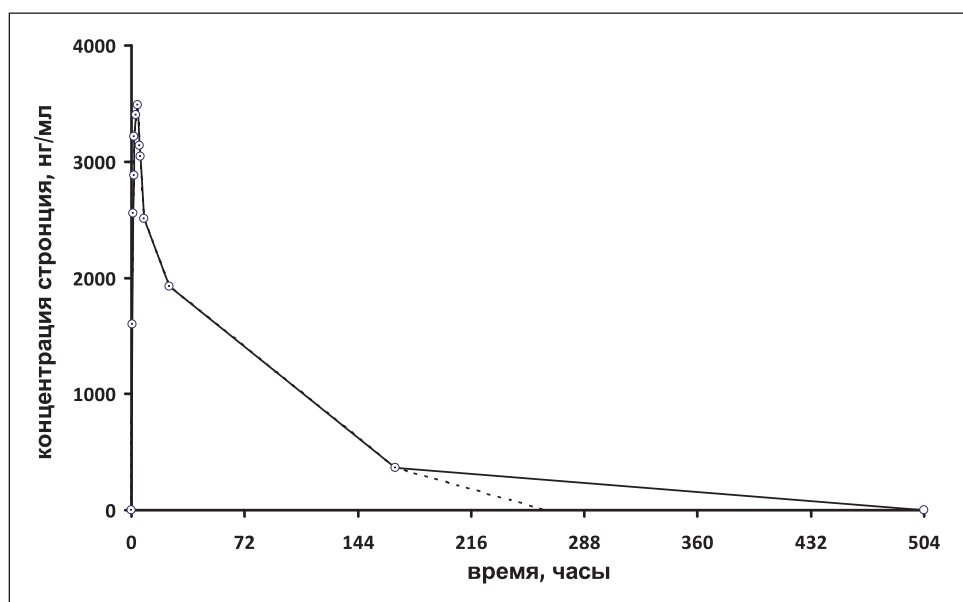


Рис. 4. Кинетическая кривая стронция — вещества с длительным периодом элиминации (пояснения см. в тексте)

В данной ситуации более объективным подходом является расчёт площади под фармакокинетической кривой в интервале времени от 0 до измерения последней ненулевой концентрации (AUC_{last}), что предусмотрено рекомендациями ряда стран [13], но отсутствует в рекомендациях, принятых в Российской Федерации [7].

2. Тестирование добровольцев на предмет употребления наркотических, психотропных и лекарственных веществ

Одним из факторов, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемого лекарственного средства, является приём добровольцем наркотических, психотропных и/или лекарственных веществ. Общеизвестным фактом является способность одних лекарственных веществ влиять на фармакокинетику других; применительно к рассматриваемой проблеме, наибольшее значение имеет ускорение элиминации действующих веществ исследуемых препаратов в результате индукции метаболизирующих их ферментов в результате воздействия таких соединений, как барбитураты, димедрол, фенотиазины, наркотические средства и другие [1].

Вместе с тем, на данный момент отсутствует единый объективный подход к выявлению употребления добровольцем наркотических, психотропных и лекарственных веществ. В табл. 1 приведены перечни групп веществ, на предмет которых осуществляется тестирование мочи добровольцев на этапе скрининга.

Можно констатировать, что между протоколами различных исследований имеются существенные различия по перечню определяемых групп веществ. В ряде протоколов тест на употребление наркотиков предусмотрен, но перечень детектируемых веществ не указан.

Важным моментом, который следует учитывать при планировании клинических исследований фармакокинетики и биоэквивалентности, является наличие широкого спектра соединений, не детектируемых предварительными иммунохимическими тестами. В число таких веществ входит значительное число лекарственных средств, способных оказать существенное влияние на фармакокинетику исследуемых препаратов (например, карбамазепин, парацетамол, димедрол, салицилаты, фенотиазины и многие другие), а также значительное число современных наркотических средств [9]. Следует отметить, что в приведённых выше перечнях определяемых групп веществ присутствует такая позиция, как «опиоиды»; при этом необходимо учитывать, что широко применяемый тест на опиаты (морфин/героин, кодеин) не позволяет выявить такие значимые вещества рассматриваемой группы, как метадон, налбуфин, буторфанол, трамадол и производные фентанила.

Серьёзной проблемой использования предварительных иммунохимических тестов при скрининге добровольцев являются ложноположительные и ложноотрицательные результаты.

Ложноположительные результаты возможны в результате перекрёстного реагирования в отношении некоторых компонентов пищи, т.е. могут возникнуть даже у лиц, не принимавших каких-либо препаратов, что приведёт к необоснованному исключению добровольцев из исследования. Ложноотрицательные результаты могут иметь место из-за недостаточной чувствительности используемых тест-систем; при этом большое значение имеет выявление даже следовых концентраций веществ целевых групп, например, барбитуратов, вызывающих индукцию печёночных ферментов, которая может сохраняться в течение 7-10 дней после приёма [1].

Группы веществ, на предмет которых осуществляется тестирование мочи добровольцев (на этапе скрининга) на употребление наркотических, психотропных и лекарственных веществ

Действующие вещества	Скрининг на предмет наркотических, психотропных и лекарственных веществ
Аминосалициловая кислота	группы веществ не указаны
Валсартан	амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
Вориконазол	группы веществ не указаны
Гранисетрон	группы веществ не указаны
Моксонидин	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Оланзапин	амфетамины, барбитураты, бензодиазепины, каннабис, кокаин, опиаты, фенциклидин
Оланзапин	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Пипемидовая кислота	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Пирацетам + циннаризин	морфин/героин, марихуана, амфетамин
Прамипексол	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Розувастатин	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Стронция ранелат	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Такролимус	группы веществ не указаны
Урсодезоксиколовая кислота	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды
Эрлотиниб	кокаин, каннабис, амфетамины, барбитураты, опиоиды

Как правило, клинические центры не располагают возможностями для контроля качества закупаемых тест-систем.

В силу вышеизложенного, целесообразным является выполнение скрининга на предмет употребления добровольцами наркотических, психотропных и лекарственных веществ в специализированных химико-токсикологических лабораториях, располагающих возможностью выявления всего спектра актуальных

соединений с использованием объективных подтверждающих методов. В связи с этим, исследования биоэквивалентности имеют большое фармацевтическое, экономическое и клиническое значение. Пути решения проблемы в необходимости обоснования количества добровольцев в исследованиях биоэквивалентности и строгом контроле за качеством исследований биоэквивалентности как на клиническом, так и лабораторном этапах.

Литература

1. Белоусов, Ю.Б., Гуревич К.Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия». — М.: Литерра, 2005. 288с.
2. Белоусов Ю.Б., Зырянов С.К. Проблема эквивалентности оригинальных и воспроизведенных ЛС с позиции клинического фармаколога / Ю.Б. Белоусов // Вестник НЦ ЭСМП. 2007. — №1. — С. 12-17.
3. Белоусов Ю.Б. Этическая экспертиза биомедицинских исследований. Практические рекомендации. — М.: ООО «Издательство ОКИ», 2005 г.
4. Гуськова Т.А. Этическая экспертиза безопасности клинических исследований воспроизведенных лекарственных средств (короткое сообщение). // Разработка и регистрация лекарственных средств. № 3, 2013 г.
5. Давыдова К.С., Раменская Г.В., Кукес В.Г. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств. // Ремедиум. 2010. — №7. — С. 16-38.
6. Национальный стандарт РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005);
7. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств. Методические рекомендации. — М.: 2008, с.32.
8. Петров В.И., Недогада С.В., Сабанов А.В. Воспроизведенные лекарственные препараты: проблемы оценки и выбора. // Вестник НЦ ЭСМП.- 2007. №1. — С. 32-36.
9. Шитов Л.Н., Волков А.В., Пеньков И.П., Джурко Ю.А., Сухоручкин Н.В., Ершов М.Б., Ионова Е.Б., Шмелёв А.Г. Немедицинское использование опиоидного анальгетика налбуфина в контексте изменения структуры потребления наркотических средств и психотропных веществ. // Наркология. — 2012. — №8. — С. 76-80.
10. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
11. Individual Product Bioequivalence Recommendations, U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, May 2007.
12. Mirsha V., Gupta U., Jain NK. Biowaiver: an alternative to in vivo pharmacokinetic bioequivalence studies. // Pharmazie. 2010. -N.65 (3). — P. 155-161.
13. Oishi M., Chiba K., Fukushima T., Tomono Y., Suwa T. Different truncation methods of AUC between Japan and the EU for bioequivalence assessment: influence on the regulatory judgment. // Drug Metab Pharmacokinet. 2012;27(6):658-62.