

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

**«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Завідувач кафедри**

проф. Зупанець І.А.

РОБОЧА ПРОГРАМА НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

МЕТОДИ ВИВЧЕННЯ БІОЕКВІВАЛЕНТНОСТІ

**напрямок
підготовки**

1202 «Фармація»

спеціальність

8.12020102 – клінічна фармація (1,0 в)

факультет

медико-фармацевтичний факультет

2015 – 2016 навчальний рік

Робоча програма навчальної дисципліни «Методи вивчення біоеквівалентності» для студентів за напрямом підготовки 1202 «Фармація», спеціальності 8.12020102 – клінічна фармація (1,0 в)

Розробники: Зупанець І.А., завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, Заслужений діяч науки і техніки України, д.мед.н., професор;
Шебеко С.К., доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ, канд. фарм. наук, доцент

Робочу програму схвалено на засіданні кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ.

Протокол від « 2 » вересня 2015 року № 1

Завідувач кафедри

Зупанець І.А.

© Зупанець І.А., Шебеко С.К.,
2014 рік
© НФаУ, 2014 рік

1. Опис навчальної дисципліни

Найменування показників	Галузь знань, напрям підготовки, освітньо-кваліфікаційний рівень	Характеристика навчальної дисципліни
		вечірня форма навчання
		1,0
Кількість кредитів – 2,5	1202 «Фармація»	Нормативна
Модулів – 1	Спеціальність: 8.12020102 – клінічна фармація	Рік підготовки
Змістових модулів – 1		6-й
		Семестр
Загальна кількість годин – 90	Освітньо-кваліфікаційний рівень: магістр	XI
		Лекції
8 год.		
Тижневих годин для денної форми навчання: аудиторних – 1,44 самостійної роботи студента – 3,56		Практичні, семінарські
		18 год.
Лабораторні		
Самостійна робота		
64 год.		
Індивідуальні завдання		
–		
Вид контролю		
залік		

Примітка.

Співвідношення кількості годин аудиторних занять до самостійної і індивідуальної роботи становить (%):

для денної форми навчання – 29% на 71%

2. Мета та завдання вивчення навчальної дисципліни

«Методи вивчення біоеквівалентності» як предмет має своєю метою підготовку фахівців-клінічних провізорів, які володіють достатнім обсягом теоретичних знань та практичних навичок для проведення разом зі спеціалістами інших напрямків (хіміками, клінічними фармакологами, лікарями та ін.) роботи з забезпечення якості клінічних досліджень нових лікарських препаратів.

Головними завданнями при вивченні теоретичного та практичного курсу методів вивчення біоеквівалентності є:

- формування цілісної системи теоретичних основ планування і проведення клінічних досліджень з вивчення біоеквівалентності ліків;
- освоєння основних принципів доказової медицини та використання отриманих даних у процесі клінічної апробації ліків, навичок аналізу і передачі інформації про фармакокінетичні властивості лікарських препаратів;
- засвоєння системи етично-правових засад процесу вивчення біоеквівалентності лікарських препаратів та їх відповідного документального супроводження;
- освоєння основних принципів медичної деонтології, етичних правил поведінки провізора в клініці, взаємин провізора і лікаря, провізора і хворого;
- вивчення та оцінка фармакодинамічних і фармакокінетичних параметрів лікарських засобів, факторів, що сприяють їх зміні;
- освоєння загальної методології вибору оптимальної дози, шляху і режиму введення лікарського препарату для забезпечення ефективного і безпечного проведення вивчення біоеквівалентності;
- вивчення факторів, що, з урахуванням фармакодинамічних особливостей лікарського препарату, підвищують ризик розвитку його побічної дії та ускладнень;
- освоєння методів і критеріїв передбачення окремих видів побічної дії та ускладнень дії окремого лікарського препарату при вивченні біоеквівалентності;
- придбання навичок проведення консультативної роботи серед лікарів з питань, що стосуються клінічної апробації ліків, умов їх проведення;
- придбання навичок проведення консультативної роботи серед широких верств населення з усіх питань, що стосуються клінічної апробації ліків і умов їх проведення.

3. Програма навчальної дисципліни

МОДУЛЬ 1.

Змістовий модуль 1. Методи вивчення біоеквівалентності.

Тема 1. Оригінальні та генеричні лікарські препарати. Поняття еквівалентності ліків та її різновиди. Мета та задачі досліджень з вивчення біоеквівалентності. Шляхи забезпечення якості генеричних препаратів.

Поняття про оригінальні та генеричні лікарські препарати (ЛП). Особливості формування фармацевтичного ринку України. Характеристика оригінальних ЛП, поняття про „бренд”. Подібності та відмінності оригінальних та генеричних ЛП. Проблема взаємозамінності ЛП у терапевтичній практиці. Генерична заміна та її види. Переваги та недоліки генеричної заміни у клінічній практиці. Закордонний досвід генеричної заміни. Поняття еквівалентності ліків та її різновиди. Фактори, що впливають на біоеквівалентність. Мета та задачі досліджень з вивчення еквівалентності ЛП. Проблеми вивчення еквівалентності в Україні. Шляхи забезпечення якості генеричних препаратів. Закордонний досвід у забезпеченні якості генериків, поняття про “Orange Book”.

Тема 2. Види досліджень з вивчення еквівалентності ліків. Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи. Поняття про „біовер”. Тест на розчинення.

Види досліджень з вивчення еквівалентності ліків. Характеристика методів доведення еквівалентності ЛП. Критерії вибору методу при вивченні еквівалентності ліків. Поняття про „біофармацевтичну класифікаційну систему” (БКС). Теоретичні основи БКС. Основні критерії БКС та принципи класифікації речовин. Загальна характеристика класів речовин за БКС. Поняття про „біовер”. Особливості доведення еквівалентності ЛП за процедурою біоверу. Тест на розчинення та особливості його проведення. Вимоги ВООЗ та FDA до проведення тесту на розчинення. Сучасне обладнання для проведення тесту на розчинення, його види та характеристика. Критерії еквівалентності та нееквівалентності кривих розчинення ЛП.

Тема 3. Біоеквівалентність як один з видів клінічних випробувань. Основні документи при вивченні біоеквівалентності. Особливості дизайну та вибір препарату порівняння. Вимоги до волонтерів. Організаційні питання вивчення біоеквівалентності ЛП. Етичні аспекти та стандартизація процесу вивчення біоеквівалентності.

Вивчення біоеквівалентності як один з видів клінічних випробувань. Методологія та особливості проведення клінічних досліджень біоеквівалентності. Організаційні питання вивчення біоеквівалентності. Дизайн клінічного вивчення біоеквівалентності. Виробництво і підготовка досліджуваного лікарського засобу. Моніторинг вивчення біоеквівалентності. Основні документи при вивченні біоеквівалентності. Планування процесу вивчення біоеквівалентності. Характерні особливості плану досліджень. Вибір режиму дозування. Поняття про „препарат порівняння” та принципи його вибору. Вимоги до досліджуваних волонтерів. Загальні принципи роботи із здоровими волонтерами. Дослідження біоеквівалентності на здорових та хворих досліджуваних. Принципи рандомізації волонтерів. Роль клінічного провізора при плануванні дослідження. Методи стандартизації процесу вивчення біоеквівалентності. Стандартні операційні процедури (СОП). Сертифікація устаткування, систем, процесів і методів, які використовуються під час клінічних досліджень біоеквівалентності. Етична оцінка процесу вивчення біоеквівалентності. Етичні правила проведення вивчення біоеквівалентності. Основні положення Гельсінської декларації та Нюрнберзького кодексу. Принципи створення етичних комітетів та регламент їхньої діяльності. Склад і функції. Розмежування медичної практики та дослідження. Аналіз потенційних ризиків, їх ідентифікація та оцінка. Мінімальний ризик та ризик, який перевищує мінімальний. Оцінка очікуваної користі. Експертиза та моніторинг даних. Проблема вивчення еквівалентності препаратів високого ризику, етичні вимоги та особливості дизайну досліджень.

Тема 4. Загальні положення клінічної фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри ЛП. Критерії фармакокінетичної еквівалентності ЛП. Біоаналітичний аналіз у дослідженнях біоеквівалентності ЛП.

Клінічна фармакокінетика: поняття та загальні положення. Основні шляхи уведення лікарських препаратів в організм. Абсорбція лікарських препаратів. Механізми проникнення крізь мембрани. Транспортні механізми та реакції. Фактори, що впливають на ступінь абсорбції. Розподіл в організмі. Зв'язування з білками. Біотрансформація. Виведення лікарських препаратів з організму. Фактори, які впливають на фармакокінетику ліків. Основні фармакокінетичні параметри ЛП, що застосовуються при доведенні еквівалентності ліків, їх характеристика та принципи розрахунків. Критерії фармакокінетичної еквівалентності ЛП. Біоаналітичний аналіз у дослідженнях біоеквівалентності. Види та особливості дослідного біологічного матеріалу. Методи визначення ЛП та їх метаболітів у біологічному матеріалі. Високоєфективна рідинна хроматографія (ВЕРХ) у біоаналітичному аналізі та її різновиди. Сучасне обладнання для ВЕРХ та його характеристика. Основні принципи застосування ВЕРХ у біоаналітичних дослідженнях.

Тема 5. Біологічно подібні лікарські засоби та особливості їх клінічного вивчення. Поняття про «біосиміляри». Методи дослідження еквівалентності біосимілярів.

Біологічно подібні лікарські засоби, роль та місце у сучасній клінічній практиці. Походження та особливості хімічної будови біологічно подібних лікарських засобів. Поняття про «біосиміляри». Порівняльна характеристика біосимілярів та генеричних засобів. Проблеми доведення еквівалентності біосимілярів. Особливості клінічного вивчення біосимілярів. Нормативно-правова база з дослідження біосимілярів. Методи дослідження еквівалентності біосимілярів.

4. Структура навчальної дисципліни

Назви змістових модулів і тем	Кількість годин			
	усього	у тому числі		
		л	п	с.р.
Модуль 1				
Змістовий модуль 1. Методи вивчення біоеквівалентності.				
1. Оригінальні та генеричні ЛП. Поняття еквівалентності ліків та її різновиди. Мета та задачі досліджень з вивчення біоеквівалентності. Шляхи забезпечення якості генеричних препаратів.	11	2	3	6
2. Види досліджень з вивчення еквівалентності ліків. Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи. Поняття про «біоетайпер». Тест на розчинення.	11	2	3	6
3. Біоеквівалентність як один з видів клінічних випробувань. Основні документи при вивченні біоеквівалентності. Особливості дизайну та вибір препарату порівняння. Вимоги до волонтерів. Організаційні питання вивчення біоеквівалентності ЛП. Етичні аспекти та стандартизація процесу вивчення біоеквівалентності.	29	2	3	24
4. Загальні положення клінічної фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри ЛП. Критерії фармакокінетичної еквівалентності ЛП. Біоаналітичний аналіз та статистична обробка у дослідженнях біоеквівалентності ЛП.	20	1	3	16
5. Біологічно подібні лікарські засоби та особливості їх клінічного вивчення. Поняття про «біосиміляри». Методи дослідження еквівалентності біосимілярів.	10	1	3	6
<i>Разом за змістовим модулем 1</i>	81	8	15	58
6. Підсумковий модульний контроль	9	–	3	6
УСЬОГО ГОДИН	90	8	18	64

5. Теми лекцій

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Оригінальні та генеричні ЛП. Поняття еквівалентності ліків та її різновиди. Мета та задачі досліджень з вивчення біоеквівалентності. Шляхи забезпечення якості генеричних препаратів.	2
2.	Види досліджень з вивчення еквівалентності ліків. Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи. Поняття про «біоверейвер». Тест на розчинення.	2
3.	Біоеквівалентність як один з видів клінічних випробувань. Основні документи при вивченні біоеквівалентності. Особливості дизайну досліджень. Вибір препарату порівняння. Вимоги до волонтерів.	1
4.	Організаційні питання клінічного вивчення біоеквівалентності. Етичні аспекти та стандартизація процесу вивчення біоеквівалентності.	1
5.	Загальні положення клінічної фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри ЛП. Критерії фармакокінетичної еквівалентності ліків. Біоаналітичний аналіз та статистична обробка у дослідженнях біоеквівалентності ЛП.	1
6.	Біологічно подібні лікарські засоби та особливості їх клінічного вивчення. Поняття про «біосиміляри». Методи дослідження еквівалентності біосимілярів.	1
Разом		8

6. Теми практичних занять

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
ЗМІСТОВИЙ МОДУЛЬ 1		
1.	Оригінальні та генеричні ЛП. Поняття еквівалентності ліків та її різновиди. Мета та задачі досліджень з вивчення біоеквівалентності. Шляхи забезпечення якості генеричних препаратів.	3
2.	Види досліджень з вивчення еквівалентності ліків. Теоретичні основи біофармацевтичної класифікаційної системи. Поняття про «біоверейвер». Тест на розчинення.	3
3.	Біоеквівалентність як один з видів клінічних випробувань. Основні документи при вивченні біоеквівалентності. Особливості дизайну та вибір препарату порівняння. Вимоги до волонтерів. Організаційні питання вивчення біоеквівалентності ЛП. Етичні аспекти та стандартизація процесу вивчення біо-	3

	квівалентності.	
4.	Загальні положення клінічної фармакокінетики. Основні фармакокінетичні параметри ЛП. Критерії фармакокінетичної еквівалентності ЛП. Біоаналітичний аналіз та статистична обробка у дослідженнях біоеквівалентності ЛП.	3
5.	Біологічно подібні лікарські засоби та особливості їх клінічного вивчення. Поняття про «біосиміляри». Методи дослідження еквівалентності біосимілярів.	3
6.	Підсумковий модульний контроль	3
Разом		18

7. Самостійна робота

№ з/п	Назва теми	Кількість годин
1.	Підготовка до практичних занять змістового модуля 1 – теоретична підготовка та опрацювання практичних навичок	30
2.	Підготовка до підсумкового контролю засвоєння модуля	6
Самостійне опрацювання тем, які не входять до плану аудиторних занять модуля		
3.	Клінічний етап розробки лікарських засобів. Сучасні правила проведення та планування клінічних випробувань. Принципи доказової медицини. Доказова медицина у вивченні біоеквівалентності ЛП. Оцінка існуючої інформації щодо досліджуваного препарату. Методи та критерії аналізу та відбору медико-фармацевтичної інформації. Систематичні огляди та мета-аналіз.	9
4.	Стандартизація процесу вивчення біоеквівалентності. Технології контролю. Критерії вірогідності, надійності, об'єктивності. Критерії включення та виключення з дослідження. Раціональні підходи до вибору доз, лікарської форми, препарату порівняння. Стандартні операційні процедури.	9
5.	Статистична обробка результатів дослідження біоеквівалентності. Методи обробки результатів – описові статистичні значення, параметричні, непараметричні, категорійні. Особливості застосування статистичних методів обробки результатів вивчення біоеквівалентності. Інтерпретація результатів випробувань. Екстраполяція та узагальнення.	10
Разом		64

8. Методи навчання

Засоби подання інформації: мультимедійні засоби навчання (інтерактивні дошки, мультимедійні проектори, комп'ютери), графопроектор, аудиторні дошки, телевізійна техніка (телевізори, відеодвійки), таблиці, підручники, посібники, навчально-методичні практикуми та рекомендації, довідники, роздатковий матеріал.

Засоби лекційної демонстрації і натурального показу: мультимедійні засоби навчання (інтерактивні дошки, мультимедійні проектори, комп'ютери), графопроектор, аудиторні дошки, телевізійна техніка (телевізори, відеодвійки).

Електронні видання навчального призначення.

Відеонавчальні матеріали.

Глобальна мережа Internet.

9. Методи контролю

Оцінювання дисципліни

При оцінюванні знань студентів надається перевага стандартизованому методу контролю – тестуванню та контролю практичних навичок.

Максимальна кількість балів, що присвоюється студентам при засвоєнні модулю (залікового кредиту) — 100, в тому числі за поточну навчальну діяльність (поточний контроль) – 60 балів, за результати підсумкового контролю – 40 балів.

Мінімальна кількість балів, що присвоюється студентам при засвоєнні модулю (залікового кредиту) — 60, в тому числі за поточну навчальну діяльність (поточний контроль) – 36 балів, за результати підсумкового контролю – 24 бали.

Поточний контроль включає оцінку теоретичних знань, практичних навичок та самостійну роботу. Поточний контроль здійснюється на кожному лабораторному занятті відповідно конкретним цілям, під час індивідуальної роботи викладача зі студентом для тих тем, які студент опрацьовує самостійно і вони не належать до структури лабораторного заняття.

Бали за контроль змістового модулю		
традиційна оцінка	бали змістового модулю 1	бали поточного контролю
5 – відмінно	27-30	54-60
4 – добре	23-26	45-53
3 – задовільно	18-22	36-44
2 – незадовільно	1-17	1-35

Студенти, які за результатами поточної навчальної діяльності набрали мінімум 36 балів, допускаються до підсумкового модульного контролю.

Підсумковий модульний контроль здійснюється по завершенні вивчення модулю. До підсумкового модульного контролю допускаються студенти, які виконали всі види робіт, передбачених навчальною програмою, та при вивченні модулю набрали кількість балів не меншу за мінімальну. Форма проведення підсумкового модульного контролю стандартизована і включає контроль теоретичної підготовки (25 балів) і практичної підготовки (контроль практичних умінь та навичок — 15 балів), у формі тестового колоквиуму і рішення ситуаційних завдань. Максимальна кількість балів підсумкового контролю дорівнює 40.

Бали за підсумковий модульний контроль (залік)	
традиційна оцінка	бали
5 – відмінно	36-40
4 – добре	31-35
3 – задовільно	24-30
2 – незадовільно	0-23

Підсумковий модульний контроль вважається зарахованим, якщо студент набрав не менше 24 балів.

Студент може отримати додаткові бали за наукову роботу (до 10 балів), а також штрафні бали.

10. Розподіл балів, які отримують студенти

Поточне опитування, тестування та самостійна робота					Підсумк. контроль	Сума
Модуль 1						
Змістовий модуль 1					24-40	60-100
T1	T2	T3	T4	T5		
—	9-15	9-15	9-15	9-15		

T1, T2 ... T5 – теми змістових модулів.

Шкала оцінювання: національна та ECTS (Європейська система трансферу оцінок англ. *European Community Course Credit Transfer System*)

Оцінка А, В, С, D, Е виставляється лише студентам, яким зараховані усі модулі з дисципліни. Кількість балів з дисципліни, яка нарахована студентам, конвертується у 4-бальну шкалу таким чином:

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка за національною шкалою	
	для екзамену, курсового проекту (роботи), практики	для заліку
90-100 A	відмінно	зараховано
82-89 B	добре	
74-81 C		
64-73 D	задовільно	
60-63 E		
35-59 F	незадовільно з можливістю повторного складання	не зараховано з можливістю повторного складання
1-34 FX	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни	не зараховано з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

Оцінка з дисципліни FX, F виставляється студентам, яким не зараховано хоча б один модуль з дисципліни після завершення її вивчення.

Оцінка FX («2») виставляється студентам, які отримали мінімальну кількість балів за поточну навчальну діяльність, але не склали модульний підсумковий контроль. Вони мають право на повторне складання підсумкового модульного контролю не більше 2 разів під час зимових канікул та впродовж 2 (додаткових) тижнів після закінчення весняного семестру за графіком, затвердженим ректором.

Студенти, які одержали оцінку F по завершенню вивчення дисципліни (не виконали навчальну програму хоча б одного модулю, або не набрали за поточну навчальну діяльність з модулю мінімальну кількість балів) повинні пройти повторне навчання за індивідуальним навчальним планом.

11. Методичне забезпечення

Засоби подання інформації:

мультимедійні засоби навчання

інтерактивні дошки	— 2 шт.
мультимедійні проектори	— 1 шт.
комп'ютери (до проектору та інтерактивних дошок)	— 3 шт.
графопроектор	— 1 шт.
аудиторні дошки	— 3 шт.

телевізійна техніка

телевізори
відеодвійки

Відеонавчальні матеріали.

1. Мультимедійні лекції згідно тематичного плану лекцій.

12. Рекомендована література

Базова

1. Головенко М.Я. Біофармацевтична класифікаційна система / М.Я. Головенко, О.П. Баула, І.Ю. Борисюк. – К. : Авіцена, 2010. – 300 с.
2. Жукова Н.А. Валидация биоаналитического метода : Методические рекомендации / Н.А. Жукова, В.В. Либина, И.В. Кудрис, Н.Н. Падалко. – К. : Министерство здравоохранения Украины, ГП „Государственный экспертный центр”, 2013. – 36 с.
3. Загальні принципи доклінічних та клінічних досліджень біологічно подібних лікарських засобів, які містять в якості активної субстанції білки, отримані за допомогою біотехнологій : Методичні рекомендації / А.М. Морозов, В.В. Ніколаєва, С.С. Распутняк, М.І. Козлов, Я.В. Мальцева. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, ДП „Державний експертний центр”, 2012. – 52 с.
4. Клиническая фармакокинетика. Теоретические, прикладные и аналитические аспекты : Руководство / Под ред. В.Г. Кукеса. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
5. Клинические испытания лекарств / Под. ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : Морион, 2006. – 456 с.
6. Конюшкова А.Н. Обзор требований к исследованиям биоэквивалентности генерических лекарственных средств. Требования FDA / А.Н. Конюшкова, А.Ю. Савченко, К.С. Давыдова и др. // Ремедиум. – 2011. – №5. – С. 54-56.
7. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К. : Морион, 2002. – 160 с.
8. Наказ МОЗ України від 07.09.2009 р. № 663 „Про затвердження Переліку референтних лікарських засобів, що рекомендуються для застосування при доведенні еквівалентності (взаємозамінності) лікарських засобів”.
9. Наказ МОЗ України від 13.02.2006 р. № 66 „Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань”.
10. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2014. – Лікарські засоби. Дослідження біоеквівалентності. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2014. – 60 с.
11. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-8.0:2013. – Лікарські засоби. Подібні біологічні лікарські препарати, що містять як активні речовини протеїни, отримані біотехнологічним шляхом. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2013. – 27 с.
12. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008. – Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, 2009. – 48 с.
13. Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців в Україні : Методичні рекомендації / І.А. Зупанець, А.М. Морозов, В.В. Ніколаєва та ін. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, Український центр науково-медичної інформації та патент-

но-ліцензійної роботи, 2011. – 32 с.

14. Особливості біологічних/біотехнологічних продуктів та біосимілярів : Методичні рекомендації / М.М. Нестерчук, О.П. Баула, Ю.О. Гамазін, Л.В. Дорошук, О.В. Матвєєва. – К. : Міністерство охорони здоров'я України, ДП „Державний експертний центр”, 2013. – 38 с.

15. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств : Методические указания. – М. : Министерство здравоохранения и социального развития РФ, 2008. – 33 с.

16. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н., – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.

17. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств : Методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. // Клиническая фармакокинетика. – 2005. – №1(2) – С. 2-14.

18. Сергиенко В.И. Математическая статистика в клинических исследованиях / В.И. Сергиенко, И.Б. Бондарева. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 304 с.

19. Смехова И.Е. Тест „Растворение” и современные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов (обзор) / И.Е. Смехова, Ю.М. Перова, И.А. Кондратьева и др. // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2013. – № 2. – С. 50-61.

20. Сучасні проблеми біоетики : Навчальний посібник / В.А. Мороз, В.В. Пропіснова, Д.В. Леонт'єв, І.А. Отрішко, С.К. Шебеко ; За ред. В.А. Мороза. – Х. : Вид-во НФаУ, 2009. – 128 с.

21. Чумак В.Т. Надлежащие биоаналитические исследования биодоступности и биоэквивалентности лекарственных средств : Методические рекомендации / В.Т. Чумак, Н.Я. Головенко, В.П. Антонович. – К. : Министерство здравоохранения Украины, ГП „Государственный фармакологический центр”, 2005. – 34 с.

22. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology - derived proteins as active substance: quality issues (revision 1). – European Medicines Agency, 2014. – 9 p.

Допоміжна

1. Арзамасцев А.П. Эквивалентность воспроизведенных лекарственных средств: фармацевтические аспекты / А.П. Арзамасцев, В.Л. Дорофеев // Ведомости НЦЭСМП. – 2007. – №1. – С. 27-35.

2. Белоусов Ю.Б. Методика планирования и проведения клинических исследований: Учебное пособие / Ю.Б. Белоусов, Д.Ю. Белоусов. – М. : Изд-во общества клинических исследований, 2000. – 580 с.

3. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.1:2005. – Настанова з клінічних досліджень. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності. – К. : Мі-

ністерство охорони здоров'я України, 2005.

4. Рудык Ю.С. К вопросу о терапевтической эквивалентности лекарственных средств / Ю.С. Рудык // Рациональная фармакотерапия. – 2007. – №2. – С. 40-48.

5. Стефанов А.В. Методические рекомендации для исследователей по проведению клинических испытаний лекарственных средств в соответствии с надлежащей клинической практикой : Методические рекомендации / А.В. Стефанов, Т.А. Бухтиарова, В.И. Мальцев, Л.И. Ковтун. – К. : Авиценна, 2003. – 58с.

6. Стефанов А.В. Надлежащие клинические исследования биоэквивалентности лекарственных средств : Методические рекомендации / А.В. Стефанов, Л.И. Ковтун, В.Н. Коваленко. – К. : Авиценна, 2003. – 39 с.

7. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. — М.: Медиа-Сфера, 1999.—352с.

8. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. – 32th edition. – U.S. Department of Health and Human Services, 2012. – 1298 p.

9. Basics of bioethics and biosafety : manual for students of higher schools / V.A. Moroz, V.V. Propisnova, I.A. Otrishko, S.K. Shebeko ; Ed. by V.A. Moroz. – Kharkiv : NPhU : Golden Pages, 2013.– 128 p.

10. Becker, B. J. Meta-analysis of small *n* clinical trials. Presentation to the Institute of Medicine Committee on Strategies for Small-Number-Participant Clinical Research Trials, Sept. 28, Washington, D.C., 2000. – 203 p.

11. Bobinmyer-Hornecker J.R. Optimizing generic medication use // U.S. Pharm. – 2011. – Vol. 36 (6). – P. 22-28.

12. FDA Guidance for Industry “Bioanalytical Method Validation” (May 2001) / FDA Руководство для промышленности «Валидация Биоаналитических методов» (Май 2001).

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

24. Guidance for industry : bioequivalence recommendations for specific products. – U.S. Department of Health and Human Services, 2010. – 7 p.

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

26. Hahn, S., P. R. Williamson, et al. Investigation of within-study selective reporting in clinical research: follow-up of applications submitted to a local research ethics committee // Journal of Evaluation in Clinical Practice. – 2002. – Vol. 8, № 3. – P. 353-359.

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

28. Multisource (Generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability // WHO Technical Report Series. – 2006. – № 937.