

Фармакокинетический подход в вопросе о взаимозаменяемости лекарственных средств

А.В. Соколов^{1,2}, В.Г. Кулес^{1,2}, Н.Д. Бунятян^{1,2}, Т.А. Родина¹,
А.Б. Прокофьев^{1,2}, В.В. Архипов^{1,2}, Л.М. Красных¹, Е.А. Сокова^{1,2}

¹ – ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России, Москва

² – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Контактная информация: д.ф.н., проф. Соколов Андрей Владимирович, sokol.pharm@mail.ru;
д.м.н., проф. Прокофьев Алексей Борисович, elmed@yandex.ru

Статья посвящена вопросам, касающимся оценки соответствия воспроизведенных лекарственных препаратов оригинальному препарату. Рассматриваются такие понятия, как фармацевтическая, фармакокинетическая (биологическая) и терапевтическая эквивалентность. Показано, что в развитых странах для препаратов с узким терапевтическим диапазоном действия рекомендуется ограничить динамический диапазон величиной 0,9-1,1. Также рассматриваются вопросы, связанные с экспертизой качества и регистрацией зарубежных и отечественных воспроизведенных ЛП в России.

Ключевые слова: воспроизведенный лекарственный препарат, взаимозаменяемость, качество, терапевтическая эквивалентность, фармацевтическая эквивалентность, биоэквивалентность.

В соответствии с требованиями ФЗ РФ № 429-ФЗ, с 1 июля 2015 г. в России вводится новый термин: «взаимозаменяемый лекарственный препарат» – «лекарственный препарат с доказанной терапевтической эквивалентностью или биоэквивалентностью в отношении референтного лекарственного препарата, имеющий эквивалентные ему качественный состав и количественный состав действующих веществ, состав вспомогательных веществ, лекарственную форму и способ введения» [12].

Главной проблемой, связанной с воспроизведенными лекарственными препаратами (ЛП) и значительно влияющей на эффективность и безопасность терапии, является, естественно, их взаимозаменяемость с оригинальным препаратом.

Концепция взаимозаменяемости ЛП подразумевает, что только фармацевтически эквивалентные и биоэквивалентные (таким образом, терапевтически эквивалентные) воспроизведенные ЛП могут быть взаимозаменяемыми. Основным критерием качества воспроизведенного ЛП является его терапевтическая эквивалентность, которая может быть продемонстрирована различными способами.

Доказательством терапевтической эквивалентности могут служить результаты полномасштабных доказательных клинических исследований воспроизведенных ЛП, однако стоимость и длительность подобных исследований практически исключают их внедрение в повсеместную практику. В практическом отношении фармакокинетический

подход в демонстрации биоэквивалентности во всем мире является основным и необходимым условием сопоставимости инновационного и воспроизведенного ЛП по эффективности и безопасности. Стоимость подобных исследований хотя и довольно высока, но существенно ниже стоимости проведения полномасштабных клинических испытаний. Это особенно актуально потому, что в РФ процент воспроизведенных ЛП достигает 95%, в других странах этот показатель значительно меньше. К примеру, в Великобритании – не более 50%, в Японии и Германии – 30%, в США – менее 15% [1]. Замена инновационного препарата на воспроизведенный ЛП, как правило, диктуется сравнительно низкой ценой последнего. Однако надо иметь в виду, что меньшая цена воспроизведенного ЛП не всегда является гарантией снижения стоимости лечения. При оценке стоимости лечения воспроизведенным ЛП и оценке ожидаемой экономии при его применении необходимо ориентироваться на уровни показателей реальной клинической эффективности и безопасности: стоимость единицы эффекта, стоимость равнозначного эффекта, расчет зависимости «доза-эффект», затраты на лечение побочных эффектов, которые должны быть сопоставимы с уровнями указанных показателей для оригинального препарата [9, 3]. При этом сопоставимость инновационного и воспроизведенного ЛП обуславливается целым комплексом проблем: качеством проведения сравнительных исследований биоэквивалентности (ИБЭ); качеством применяемых соединений активного вещества; качеством применяемых наполнителей лекарственных форм; количеством обнаруженных микропри-

месей и, следовательно, возможными нежелательными реакциями (НР); производством ЛП в соответствии с теми же или сравнимыми фармакопейными и другими соответствующими стандартами. Для того чтобы воспроизведенный ЛП был качественным, он должен соответствовать фармакопейной статье и производиться по стандартам надлежащей производственной практики (good manufacturing practice, GMP), которая будет гарантировать воспроизводимость состава ЛС от серии к серии [16].

Основой для адекватной замены инновационных лекарств может служить доказанная терапевтическая эквивалентность. Анализ проблем, возникающих при необходимости генерического замещения, и при этом не приводящего к ухудшению качества лечения, достаточно подробно рассмотрен в работе [7]. Авторы подробно анализируют проблемы, связанные с активными компонентами (производство и контроль качества), с определением биоэквивалентности (ширина приемлемого диапазона различий, при котором препараты считаются эквивалентными; показатели, которые учитываются при определении эквивалентности), а также вопросы, связанные с «неактивными» компонентами лекарственного вещества, и др.

Общепризнано, что основой для регистрации воспроизведенного ЛП являются качественно проведенные рандомизированные ИБЭ [5, 6, 8, 22]. При этом исследования по сравнительному изучению близких по действию ЛП должны быть максимально стандартизированы. В работе [17] дана оценка подходов к проведению ИБЭ в различных странах (Австралии, Бразилии, Канаде, Китае, Тайване, Европейском со-

обществе, Японии, Мексике, Сингапуре, Южной Кореи, Швейцарии, США). Важным представляется тот факт, что при ИБЭ ЛС с варьируемыми параметрами фармакокинетики и препаратов с узким терапевтическим диапазоном многие авторы склоняются к введению существенно более узких доверительных интервалов (ДИ): вместо общепринятых 0,8-1,25 предлагается ввести ДИ 0,9-1,11. На наш взгляд, введение такого диапазона существенно повысило бы качество воспроизведенного ЛП и во многом помогло бы решить проблему взаимозаменяемости ЛП с узким терапевтическим диапазоном.

Обязательным компонентом ИБЭ по сравнительному изучению близких по действию ЛП должен быть контроль качества выполненной рандомизации. Однако даже при условии грамотно проведенных ИБЭ, далеко не всегда гарантируется терапевтическая эквивалентность препаратов [24, 25]. Почему это происходит? – На это существует несколько причин. При анализе публикаций по биоэквивалентности препаратов для лечения артериальной гипертензии (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II, блокаторы медленных кальциевых каналов, β -адреноблокаторы), гиперхолестеринемии (статины), остеоартрита (анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), медленно-действующие средства), идентифицированных в библиографической базе MEDLINE за 15 лет (с 1990 по 2005 гг.), не было выявлено работ, которые бы продемонстрировали бионезэквивалентность β -адреноблокаторов, ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов анги-

отензина II и статинов. В то же время, в отношении антагонистов кальция и НПВС имелись публикации, утверждающие как биоэквивалентность, так и бионезэквивалентность для различных ЛП. Такое положение можно объяснить также и тем, что в 90% публикаций, по данным авторов, была выявлена связь с производителем воспроизведенного ЛП. В этом же исследовании были рассмотрены критерии оценки публикаций исследований биоэквивалентности: адекватность выбора референтного препарата и режима дозирования, достоверность методик определения активного вещества в плазме крови, соответствие дизайна исследования предъявляемым требованиям, полнота исследования фармакокинетических параметров и адекватность статистических методов анализа. На основании проведенного анализа были представлены рекомендации по назначению воспроизведенных ЛП:

- ✓ результаты исследований оригинальных препаратов не могут быть автоматически перенесены на другой препарат, имеющий то же действующее вещество;
- ✓ доказательством эквивалентности является только качественно спланированное и проведенное исследование;
- ✓ назначать воспроизведенные ЛП, для которых известны доказательства эквивалентности;
- ✓ перевод больного с одного воспроизведенного ЛП на другой может привести к ситуации терапевтической неэквивалентности;
- ✓ при замене оригинального препарата с узким терапевтическим диапазоном на аналог (с доказанной

эквивалентностью) следует чаще контролировать параметры эффективности и токсичности лечения;

✓ при множестве доступных препаратов-аналогов и отсутствии данных об эквивалентности следует отдавать предпочтение наиболее известным и хорошо зарекомендовавшим себя препаратам.

Также существует мнение, что фармакокинетические параметры препарата, полученные в ИБЭ, выполненном на здоровых добровольцах, могут существенно отличаться от таковых у больных [21]. Кроме того, при ИБЭ изучается действие разовых доз препаратов, хотя известны факты, что при курсовом приеме параметры фармакокинетики, по крайней мере, некоторых препаратов могут существенно меняться [4, 26].

Далее, при ИБЭ, как правило, не исследуют качество наполнителей и примесей, содержание которых может быть различным в оригинальном препарате и воспроизведенном ЛП, и которые могут (хотя и не должны) обладать собственной фармакологической активностью. Более того, некоторые примеси могут влиять на возникновение побочных эффектов ЛП [6, 14]. При проведении ИБЭ показатели концентрации одного из препаратов могут быть более переменными, чем у другого. В ряде публикаций представлены различия в фармакокинетических параметрах у молодых и пожилых пациентов. Однако если при самом первом назначении оригинального препарата или воспроизведенного ЛП это может не иметь большого значения для пациента, то при замене оригинального препарата на воспроизведенный ЛП или переходе с одного дженерика на другой, пациент может заметить различие в эф-

фективности или переносимости между двумя препаратами, которое объясняется вариабельностью данных фармакокинетики [20, 23]. По данным Carter и соавт. [21], несмотря на доказанную биоэквивалентность, в сравнительном рандомизированном двойном-слепом исследовании верапамила у пожилых концентрация воспроизведенного ЛП в плазме крови оказалась на 77% выше. При этом клиническая неэквивалентность между препаратами нашла отражение и в безопасности лечения: частота возникновения НР у пациентов, получавших воспроизведенный ЛП, была существенно выше по сравнению с группой пациентов, получавших оригинальный препарат верапамила. Также было отмечено существенно более частое удлинение интервала PQ у пожилых, получавших аналог верапамила, по сравнению с пациентами, принимавшими оригинальный препарат, что не могло не отразиться на безопасности проводимой терапии.

При качественном проведении фармакокинетических исследований и полученном несовпадении основных фармакокинетических параметров (скорость всасывания, время достижения максимальной концентрации и ее величина) возможно при использовании фармакокинетических подходов проводить замену одного препарата на воспроизведенный ЛП (с точки зрения поддержания оптимальной концентрации препарата в организме, максимально совпадающей с ранее достигнутой). При этом необходимо использовать данные терапевтического лекарственного мониторинга. Так, в работах Соколова А.В. и соавт. [10, 11] показано, что необходимо предпринять для достижения этой цели.

Например, для достижения указанной цели в работе [10] предлагается изменить режим дозирования метопролола. Для сокращения вариабельности в значениях концентрации между $C_{\min}$ и $C_{\max}$ также предлагаются изменения схем дозирования препаратов. При этом предполагается, что возникновения НР будут минимальны [11].

Важным представляется и тот факт, что если учет частоты и выраженности НР при проведении всех фаз клинических исследований оригинального ЛП является строго обязательным, то при проведении исследований по биоэквивалентности воспроизведенного ЛП сведения о его безопасности, как правило, предоставляются не в должном объеме [18].

Следует отметить, что в исследованиях биоэквивалентности крайне мало уделяется внимания качественному составу исследуемых лекарственных форм препаратов. Изучение этого вопроса не входит в основную задачу проведения данных исследований. Особенно, по нашему мнению, это касается качества активного вещества лекарственного препарата. Притом, для многих исследователей совершенно неоспоримым представляется тот факт, что качество воспроизведенных ЛП во многом определяется качеством субстанции [19, 13]. Так, например, при исследовании нескольких воспроизведенных ЛП аторвастатина было показано, что, в отличие от оригинального препарата, содержавшего активный компонент в виде молекулы в стабильной кристаллической форме, воспроизведенные ЛП содержали аторвастатин в аморфных формах. Известно, что аморфные формы аторвастатина имеют существенно больше примесей,

чем при использовании кристаллических структур активного вещества (в 10 и более раз) [2].

Классификация препаратов как терапевтически эквивалентных в различных странах проводится примерно одинаково. Так, в США Управление по контролю качества лекарственных и пищевых продуктов (FDA) классифицирует лекарственные препараты как терапевтически эквивалентные продукты, которые удовлетворяют следующим критериям: как разрешенные к применению по критериям безопасности и эффективности, если они фармацевтически эквивалентны, т.е. содержат одинаковые количества одной и той же активной фармацевтической субстанции и соответствуют фармакопейным или иным стандартам качества, чистоты и концентрации. Препараты являются биоэквивалентными, если они производятся в соответствии со стандартами GMP с соответствующей маркировкой. При этом важным представляется тот факт, что концепция терапевтической эквивалентности, использовавшаяся для разработки документа под названием «Разрешенные к применению лекарственные препараты с указанием их терапевтической эквивалентности» («Оранжевой книги») [15], применяется только по отношению к лекарственным продуктам, содержащим одну и ту же активную фармацевтическую субстанцию, и не предполагает сравнения различных лекарственных средств, используемых для лечения одного и того же состояния.

В некоторых случаях, после соблюдения специальной процедуры («Citizen petition procedure»), FDA может дать согласие на указание в перечне двух или более препаратов сравнения для воспро-

изведенных ЛП в одной лекарственной форме с одинаковой силой действия активного вещества. Но и в этом случае, чтобы у врачей не возникало проблем при замене одного препарата другим, FDA для каждого рецептурного воспроизведенного ЛП специально указывает расширенный код терапевтической эквивалентности, соответствующий препарату сравнения.

В нашей стране не только специалистам, проводящим ИБЭ, но и практическому врачу подчас недоступны сведения о наполнителе, содержании токсических примесей и продуктов деградации, стабильности субстанции, хотя указанные параметры могут влиять на клинический результат ничуть не меньше, чем активная субстанция ЛП, ввиду того, что вспомогательные вещества очень часто составляют основную часть фармакопейной статьи, и к ним должны быть применимы те же требования и критерии качества. Поскольку любое изменение в составе вспомогательных веществ может неблагоприятно повлиять на биодоступность и вызвать токсические явления или аллергию, важно, чтобы при проведении ИБЭ в досье к препаратам предоставлялась информация о реологических свойствах, кинетике растворения (dissolution test), проведенной по нескольким точкам и другим параметрам.

Что же, по нашему мнению, необходимо предпринять для того, чтобы практический врач мог бы заменить дорогостоящий препарат его аналогом (особенно это касается препаратов с узким терапевтическим диапазоном, препаратов, обладающих значительной вариабельностью, и препаратов с пролонгированным действием)?

Во-первых, представляется целесообразным создание специальных подразделений и рабочих групп, которые занимались бы вопросами оптимизации процесса внедрения на государственном уровне исследований по определению биоэквивалентности препаратов и, соответственно, принимали участие в определении и исключении с фармацевтического рынка продукции, которая не соответствует этому критерию качества. При этом было бы рационально ввести на федеральном уровне ежегодную практику тестирования аналитических лабораторий. Хорошей практикой было бы проведение контрольных выборочных ИБЭ уже зарегистрированных препаратов, а также проведение предварительных сравнительных химико-фармацевтических исследований по нескольким параметрам: количественное содержание, однородность дозирования, микробиологическая чистота, количество микропримесей и процедуры сравнительной кинетики растворения, проведенной по 4-5 точкам, выполненных по единым правилам. Для препаратов с узким терапевтическим диапазоном и значительной вариабельностью параметров необходимо при проведении ИБЭ ввести более узкий ДИ (0,9-1,11). Для препаратов с пролонгированным действием, по нашему мнению, необходимо уделять больше внимания исследованиям равновесной стационарной концентрации препарата в плазме крови (C_{ss}) при курсовом приеме.

Во-вторых, у врача всегда должна быть под рукой качественная информация, в которой указывалось бы не только международное непатентованное название (МНН) препарата, но и

его фармакокинетические параметры с описанием отличий, выявленных в ходе клинических исследований, ИБЭ, с прогнозами по фармакотерапии при замене одного препарата на другой, и описанием состава данной лекарственной формы препарата с указанием возможных НР при применении. Для получения данных об истинной сравнительной эффективности воспроизведенного ЛП и оригинального препарата, назначаемого в различных дозах, необходимо рассчитать соотношение их эффективных доз.

В-третьих, с целью упрощения выбора адекватной терапии, практикующему врачу должна быть доступна информация по терапевтической эквивалентности, а также данные по сопоставимости доз оригинальных препаратов и широко применяемых воспроизведенных ЛП. Для этого было бы хорошо в окончательных отчетах о проведенных ИБЭ включать рекомендации фармакокинетики по коррекции фармакотерапии при замене инновационного препарата на исследуемый воспроизведенный ЛП. Для этого желательно как можно быстрее организовать процесс создания информационного бюллетеня – аналога «Оранжевой книги», которая издается в США [15]. Данное издание, по нашему мнению, должно подвергаться регулярному дополнению (хотя бы раз в месяц) с включением результатов всех ИБЭ и пострегистрационных исследований, которые проводились по конкретным препаратам. Конечно, выпуск такого издания в печатном виде – достаточно дорогое удовольствие. Поэтому можно начинать с выпуска электронной версии, как это делают

в США. Доступ специалистов к нему должен быть открытым. Данное издание должно иметь соответствующий статус, поскольку на основании этих данных регуляторные органы должны иметь право либо прекращать продажу некачественных препаратов, либо приостанавливать действие регистрационных документов. Такое издание не должно копировать выпускаемые в настоящее время справочники по лекарственным соединениям, такие как «Видаль», «РЛС» и т.п., в которых дается крайне скудная информация, по большей части дублирующая друг друга.

В-четвертых, для установления взаимозаменяемости ЛП наиболее правильным было бы проведение сравнительных рандомизированных клинических исследований с целью установления эквивалентности их терапевтического действия. Проведение крупномасштабных, длительных исследований в данном случае достаточно затратно и поэтому представляется проблематичным. Однако даже небольшие по объему, но правильно спланированные исследования с перекрестным дизайном с учетом суррогатных конечных точек позволяют обосновать целесообразность применения воспроизведенных ЛП в реальной клинической практике. Причем такие исследования должны проводиться только после получения реальных данных по биоэквивалентности воспроизведенных ЛП.

Таким образом, на наш взгляд, при соблюдении этих условий взаимозаменяемость ЛП медицинского применения была бы наиболее обоснованной и эффективной.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Джанерики – мифы и реалии // Ремедиум. 2003. № 7-8. С. 4-9.
2. Верткин А.Л., Барабашикина А.В., Ткачева О.Н., Васильева А.В. и др. Влияние небиволола на состояние сердечно-сосудистой системы при сохраняющейся после родов артериальной гипертензии // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2. С. 55-59.
3. Воробьев П.А., Авксентьева М.В., Юрьев А.С., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). - М.: Ньюдиамед. 2004. 404 с.
4. Есенова И.И., Автандилов А.Г., Петросов С.Л. Оценка эффективности применения лизиноприла у молодых мужчин с артериальной гипертензией и алиментарным ожирением // Фарматека. 2009. № 4. С. 61-64.
5. Марцевич С.Ю., Суханов Я.В., Белолипецкая В.Г., Кутищенко Н.П. Исследования биоэквивалентности как способ доказательства идентичности оригинального препарата и препарата-дженерика // Российский кардиологический журнал. 2005. № 2. С. 76-78.
6. Методические рекомендации по проведению качественных клинических исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. - М.: МЗ РФ. 2001. 24 с.
7. Плавинский С.Л. Являются ли препараты с одним международным непатентованным наименованием (МНН) взаимозаменяемыми? Анализ международного опыта на примере циклоспоринов. - М.: Медицина. 2013. № 4. С. 86-108.
8. Принципы надлежащей лабораторной практики // Библиотека ГОСТов [электронный ресурс]. - Режим доступа: свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус., англ.
9. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. - М: МедиаСфера. 2006. 312 с.
10. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Ф. Сравнительное фармакокинетическое исследование биоэквивалентности двух лекарственных форм метопролола // Клиническая фармакокинетика. 2004. № 1. С. 27-33.
11. Соколов А.В., Белоусов Ю.Б., Тищенко И.Е. Сравнительная фармакокинетика препаратов вальпроевой кислоты с контролируемым высвобождением // Ремедиум. 2006. Спецвып. № 4. С. 2-7.
12. ФЗ № 429 от 22 декабря 2014 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» // Министерство здравоохранения Российской Федерации [официальный сайт]. - Режим доступа: <http://rosminzdrav.ru/docs/mzsr/projects/1926>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. рус.
13. Флетчер Р., Флетчер С., Вазнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. - М: МедиаСфера. 1998. 352 с.
14. ACC/ANA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American college of cardiology / American Heart Association task force on practice guidelines // J. Amer. coll. cardiol. 2003. N. 41. P. 159-168.
15. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations, 33nd (2013) [Orange Book] // United States food and drug administration [официальный сайт]. - Режим доступа: свободный. - Загл. с экрана. - Яз. англ.
16. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use / Pharmaceutical legislation medicinal products for human use. Vol. 1 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex).
17. Davit B., Braddy A.C., Conner D.P., Yu L.X. International guidelines for bioequivalence of systemically available orally administered generic drug products: A survey of similarities and differences // The AAPS J. 2013. Vol. 15. No. 4. DOI: 10.1208/s12248-013-9499-x. P. 974-990.
18. Diamond B.I., Albercht J.W. Medical and psychiatric implications of generic drugs // Psychopathology. 1987. Suppl 1. P. 92-98.
19. Duh M.S., Andermann F., Paradis P.E., et al. The economic consequences of generic substitution for antiepileptic drugs in 1 public payer setting: the case of lamotrigine // Dis. Manag. 2007. N. 10. P. 216-225.
20. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary // Eur. Heart J. 2007. N. 28. 2375-2414.
21. Food and drug administration, Center for drug evaluation and research. In vivo bioequivalence approaches, draft guidance [электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.fda.gov/cder/guidelance/1716dft.pdf>, свободный. - Загл. с экрана. - Яз. англ. 1997.

22. Guideline for Good Clinical Practice E6 (R1) // International Conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human.
23. *Laguna-Goya N., Blazquez-Perez A., et al.* Regulation about generic approval // *Farm. Hosp.* 2006. N. 30(6). P. 379-384.
24. *Senn S.J.* Cross-over trials in clinical research // Chichester. Wiley. 1993.
25. *Simpson K., Jarvis B.* Lisinopril. A review of its use in congestive heart failure // *Drugs*. 2000. N. 59. P. 1149-1167.
26. WHO Drug Information. 1998. N. 12. P. 134-135.

Farmakokinetic approach to the question of interchangeability of drugs

**A.V. Sokolov, V.G. Kukes, N.D. Bunyatyan, T.A. Rodina, A.B. Prokofiev,
V.V. Arkhipov, L.M. Krasnikh, E.A. Sokova**

This article addresses the issues concerning assessment of generic drugs and their correspondence to original drug product. The review highlights issues concerning pharmaceutical, pharmacokinetic (biological) and therapeutic equivalence. It is shown that in developed countries for drugs with a narrow therapeutic range, it is recommended to limit the dynamic range value from 0.9 to 1.11. The problem of governmental regulation of quality and submission for obtaining marketing authorization for generic drug products in Russia are discussed.

Key words: generic drugs, interchangeability, quality, therapeutic equivalence, pharmaceutical equivalence, bioequivalence.