

1 – ООО «Олфарм», 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 33, стр. 6

1 – LLC "Olpharm", 33, b.6, Dolgorukovskaya st., Moscow, 127006, Russia

\*адресат для переписки:  
E-mail: iv.vasilenko@inbox.ru

## ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ

И.А. Василенко<sup>1\*</sup>

**Резюме.** В статье проводится анализ проблемы становления концепции взаимозаменяемости лекарственных препаратов в России, дается анализ терминов в данной области, а также оценка ситуации в решении проблемы различных трактовок терминов в России и за рубежом.

**Ключевые слова:** взаимозаменяемость, терапевтическая эквивалентность, биоэквивалентность, оригинальный препарат, воспроизведенный препарат, препарат сравнения.

### INTERCHANGEABILITY OF MEDICINAL PRODUCTS: COMPARATIVE ASPECTS

I.V. Vasilenko<sup>1\*</sup>

**Abstract.** The article analyses the problem of drug interchangeability formation in Russia, analysis of terms in the field, as well as assessment of the situation in solving of various interpretations of terms in Russia and abroad.

**Keywords:** interchangeability of medicinal products, dosage form, therapeutic equivalence, bioequivalence, generic medicinal product, reference product.

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема взаимозаменяемости лекарственных препаратов обсуждается и в большом числе публикаций в средствах массовой информации, и на страницах фармацевтических изданий. Это тема дискуссий на различных конференциях, причем в дискуссиях принимают участие представители различных органов исполнительной власти – Федеральной антимонопольной службы России, Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также представители профессионального сообщества. В чем причина остроты дискуссий и непримиримости сторон? [1–4]

Причин несколько. Во-первых, оппоненты вкладывают в используемые термины различный смысл, не обсуждая это с противоположной стороной. Во-вторых, каждая из сторон защищает свои интересы, которые обычно не совпадают с интересами оппонента. Дискутируют представители органов исполнительной власти с одной стороны, а с другой стороны – представители производителей. Пытаются участвовать в дискуссии и представители врачебного сообщества. Потребители (как правило) не участвуют в споре. При этом каждая из дискутирующих сторон объясняет свою позицию тем, что они пекутся о благополучии потребителя, пациента.

Почему интересы сторон не совпадают? И исполнительным органам власти, и

обществу ясно, что денег на лекарственное обеспечение не хватает (денег никогда не хватает), затраты на здравоохранение в стране уменьшаются (в % от ВВП). По данным аналитической компании DSM Group, структура лекарственного обеспечения в нашей стране следующая: 70% – за счет личных средств граждан (это доля аптечного сектора фармацевтического рынка в стране) и около 30% рынка – это государственные закупки [5]. Вокруг этих закупок и происходят все баталии. При этом следует понимать, что ситуация в ближайшее время не изменится. Исполнительные органы власти хотят сэкономить на лекарственном обеспечении, производители хотят заработать деньги на реализации произведенной продукции, пациент, придя в аптеку, хотел бы сделать адекватный выбор, врач, советуя пациенту, хотел бы действительно помочь ему. В этом и есть основа конфликта интересов.

Снять конфликт интересов невозможно. Он был, есть и будет. Задача – перевести дискуссию в конструктивное русло. Это не критика и обвинение сторон, у всех есть свои проблемы и интересы.

Кто побеждает в споре? Чаще всего органы исполнительной власти. Кто проигрывает? Пациент.

В журнале «Ремедиум» № 10 от 2013 г. [2] опубликована статья «Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: за-

рубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы». Статья высокопрофессиональная, заслуживающая внимательного анализа. Естественно, это точка зрения авторов, представляющих ФГБУ Минздрава. В нашей статье мы попытались обобщить различные точки зрения, более глубоко затронуть проблему GMP, проблему взаимного признания регистрационных досье, внести уточнения в некоторые термины.

А.Н. Миронов с соавторами в своей статье определяют взаимозаменяемость как социально-экономическое воплощение терапевтической эквивалентности, т.е. ее прямое следствие. Терапевтически эквивалентные лекарственные препараты могут быть признаны взаимозаменяемыми. Такое признание – задача тех, кто обеспечивает снабжение населения лекарственными препаратами. Признавая этот термин, хотелось бы отметить, что это точка зрения исполнительных органов власти.

Как уже говорилось, для эффективной дискуссии необходимо уточнить значение используемых терминов. О каких терминах идет речь:

1. Что такое воспроизведенные лекарственные препараты?
2. Что такое оригинальные лекарственные препараты?
3. Что такое международные непатентованные названия (МНН)?
4. Что такое взаимозаменяемые лекарственные препараты?
5. Что такое стандарт лечения?
6. Что такое список жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)?

Далее мы дадим по возможности корректное, на наш взгляд, определение этих понятий, прокомментируем их и проведем оценку ситуации с применением этих терминов у нас в стране и за рубежом.

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ, ИННОВАЦИОННЫЕ, ДЖЕНЕРИКОВЫЕ ПРЕПАРАТЫ – В ЧЕМ РАЗЛИЧИЯ?

Оригинальный препарат [7] – это новое, впервые синтезированное (выделенное – для биотехнологических продуктов) и прошедшее полный цикл исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом на определенный срок.

Признание этого определения тем не менее не снимает вопросы относительно:

1. пролонгированных препаратов;
2. новых систем доставки лекарственных препаратов;

3. комбинированных препаратов;
4. новых форм известных препаратов;
5. модификации известных молекул.

Что такое дженерик? Единого определения нет [18].

Вообще под дженериком понимается воспроизведенное лекарственное средство, терапевтически эквивалентный препарат. **Ниже приведены определения терапевтической эквивалентности согласно различным документам:**

**По документам FDA [6,14]:** «Терапевтическая эквивалентность устанавливается в ходе исследований фармацевтической эквивалентности и биоэквивалентности».

Если сомнений нет, то препарату присваивается код «А», данный препарат может рассматриваться как возможный референтный препарат.

Если сомнения есть – присваивается код оценки терапевтической эквивалентности, начиная с буквы «В». Большинство дженериков получают код «АВ».

**По документам ВОЗ [9,15,16]:** «Два фармацевтических продукта считаются терапевтически эквивалентными (или являются фармацевтически альтернативными), если после введения в одинаковой молярной дозе их эффект в отношении эффективности и безопасности совершенно одинаков при одинаковом способе назначения и при одинаковых показаниях».

Это должно быть продемонстрировано с помощью фармакокинетических, фармакодинамических, клинических исследований, а также исследований *in vitro*.

**По документам EMA (European Medicines Agency) [18]:** «Исследования по биоэквивалентности необходимы, чтобы продемонстрировать сходство между дженериком и оригинальным препаратом по основным фармакологическим показателям».

При этом проведение оценки терапевтической эквивалентности не предполагается (исключение – биологические лекарственные препараты).

### УСЛОВИЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

**Нормы FDA [6,14]:**

1. Препараты должны быть признаны эффективными и безопасными.
2. Препараты должны быть фармацевтически эквивалентными, включая соответствие по количе-

ству активных ингредиентов, их чистоте, качеству, идентичности.

3. Препараты должны соответствовать стандартам биоэквивалентности при участии в исследованиях не менее 24–36 добровольцев.
4. Препараты должны быть правильно промаркированы.
5. Препараты должны быть произведены на предприятиях, работающих по правилам GMP.

#### **Федеральный закон №61-ФЗ от 12.04.2010 [7,8]:**

При проведении процедуры экспертизы воспроизведенных лекарственных средств должна быть представлена информация, полученная при проведении клинических исследований лекарственных препаратов и опубликованная в специализированных печатных изданиях, а также документы, содержащие результаты исследования биоэквивалентности и (или) терапевтической эквивалентности. В статье Миронова с соавторами дается корректное определение терапевтической эквивалентности и перечисляются те же пять условий определения терапевтической эквивалентности. Важно понимать, что терапевтически эквивалентный и воспроизведенный препарат – это не одно и то же. Возможно различие в фармацевтической эквивалентности.

## **ВЗАИМОЗАМЕНЯЕМОСТЬ**

Согласно проекту поправок к закону ФЗ-61 [7, 8] взаимозаменяемые лекарственные препараты – это лекарственные средства, которые могут быть сравнимы по их терапевтической эквивалентности или биоэквивалентности, качественному и количественному составу, лекарственной форме, дозировке, способу введения, условиям производства и другим параметрам в отношении оригинального препарата или в отношении препарата сравнения таким образом, что врач, провизор аптеки, пациент действительно заменяет один препарат другим. Приняв этот термин, необходимо ответить на следующие вопросы:

1. Сравнимы – это как? Каковы пределы сравнения? Данные совпадают полностью или отличаются на 10%, 20%, 30%? И что приемлемо, а что не приемлемо?
2. Сможет ли врач или пациент согласно этому определению принять решение о взаимозаменяемости препаратов?

Однозначные ответы на поставленные вопросы дать невозможно. Необходима дополнительная формализация терминов и критериев оценки.

## **БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ**

В международной практике под биоэквивалентными лекарственными препаратами понимаются фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые при исследованиях в одинаковых экспериментальных условиях проявляют сопоставимую биодоступность.

Виды исследований биоэквивалентности [10, 11, 12, 13, 14, 15]:

1. фармакокинетические исследования *in vivo*;
2. фармакодинамические исследования *in vivo*;
3. сравнительные клинические исследования;
4. исследования *in vitro* (биовейвер).

Согласно ФЗ-61 исследование биоэквивалентности лекарственных препаратов – это вид клинических исследований, проведение которых осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, достигающей системного кровотока, и результаты которых позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата.

## **БИОДОСТУПНОСТЬ**

Классическое, международно принятое определение: биодоступность – это скорость и степень всасывания фармацевтической субстанции из лекарственного препарата и ее доступность в месте действия.

Согласно ФЗ-61 [8] биодоступность – это скорость и степень, с которой действующее вещество лекарственного препарата высвобождается из лекарственной формы и становится доступным в системном кровотоке.

## **КОММЕНТАРИИ К ПРИВЕДЕННЫМ ОПРЕДЕЛЕНИЯМ**

В России вводится новое понятие – «активная часть» действующего вещества.

Под биодоступностью понимается попадание действующего вещества в системный кровоток, а не к месту действия, что противоречит не только зарубежным нормативным актам, но также и научным взглядам. Поскольку фармацевтический рынок в мире говорит на одном языке, логично и нам говорить на том же языке, в противном случае возможно непонимание при прохождении процедуры регистрации препаратов на рынке, проведении конкурсных торгов при закупке препаратов.

Если предприятие работает по правилам GMP (в России с 2014 года предприятия переводятся на стандарт GMP, переходный период займет не менее трех лет) [1], применяя все термины, которые мы привели выше, можно достаточно уверенно говорить о том, является ли данный препарат воспроизведенным или

нет. Если предприятие не работает по правилам GMP, то рассуждения теряют смысл. Для справки: в настоящее время только небольшая часть предприятий в России (не более 20%) работает по правилам GMP. Отличительная особенность оригинального препарата – наличие или отсутствие патента на него. У оригинатора патент может и закончиться, но препарат продолжает быть оригинальным, произведенным оригинатором. Другие производители могут его воспроизводить. Если все условия производства соблюдены, говорить о том, что воспроизведенный препарат хуже оригинального, невозможно. Если условия воспроизводства не соблюдены, то это уже не воспроизведенный препарат.

В России принят базовый документ по надлежащей производственной практике производства лекарственных препаратов в 2013 году. Инспекторат не создан [1]. Не приняты нормативные документы, регламентирующие деятельность инспектората. Не создан институт уполномоченных лиц. Согласно ФЗ-61 с 2014 г. все предприятия должны перейти на правила GMP. В отсутствие инспектората, института уполномоченных лиц это невозможно. Когда это произойдет? Скорее всего, этот процесс растянется как минимум на три года.

Внедрение GMP без внедрения других «надлежащих практик» – GLP, GCP, GDP [32-38], которые за рубежом приняты как обязательные к исполнению, а также обсуждаемые в рамках ВОЗ надлежащие практики регулирования обращения лекарственных препаратов (GRP), которая может быть принята как обязательная практика, надлежащая фармакопейная практика GVP [39-47].

GLP, GDP, GCP у нас в стране не приняты. Следует отметить, что соответствующие ГОСТы у нас в стране приняты [31, 38], но их правоприменение без сопровождающей нормативной базы и соответствующего инспектората невозможно. Поскольку в России не внедрены соответствующие правила GxP, возникают вопросы о достоверности получаемых результатов на стадии доклинических и клинических испытаний.

Многие производители регистрируют препараты, используя различные торговые названия для воспроизведенных препаратов. Как быть врачу при выписывании рецепта или региональному органу власти при проведении закупок, как пользоваться международными непатентованными названиями?

Международное непатентованное название относится к действующему веществу, к субстанции.

Можно ли выписывать рецепт только на основании МНН? Нет. Например: комбинированные антибактериальные препараты на основе бета-лактамов ан-

тибиотиков и ингибиторов бета-лактамаз – как их выписывать? Комбинация в данном случае обеспечивает преодоление резистентности микроорганизмов.

Вот, к примеру, такой антибиотик, как меропенем: оригинатор производит данный препарат в виде лиофилизата. Воспроизводители производят препарат в виде распылки во флаконы для инъекций. Меропенем при нейтральных pH плохо растворим в воде. При щелочных pH происходит хорошее растворение в воде. Достижение необходимого pH осуществляется добавлением соды. Оригинатор проводит растворение смеси меропенема и соды в воде, затем проводится ультрафильтрация и лиофильная сушка, воспроизводители просто проводят механическое смешение компонентов. Да, это удешевляет себестоимость продукции, но изменение технологии приводит к ухудшению качества препарата из-за появления механических включений, которые представляют собой карбонаты металлов, нерастворимые в воде. Захват металлов происходит содой из окружающей среды.

Можно ли по данным регистрационного досье, подаваемого при регистрации, определить, взаимозаменяем ли данный препарат с другим или нет?

Если принимается точка зрения, что приведенных данных достаточно для принятия решения, то вопрос отпадает. Если нет – возникает масса вопросов, начиная от достоверности приведенных данных и заканчивая процедурными вопросами, например, надо ли будет проводить новую регистрацию.

По данным DSM Group, у нас в стране около 76% препаратов (в ценовом измерении) импортируется. Все предыдущие рассуждения подводят к вопросу о взаимопризнании регистрационного досье или отдельных его разделов. Если пойти по пути полного непризнания и проводить все испытания у нас в стране – это же сколько надо будет задействовать добровольцев, и сколько надо будет потратить средств, и как это скажется на цене препарата для пациента? Кстати, досье из России на Западе не признается вообще. В странах с высоким уровнем регуляторной системы (там вводится даже термин «надлежащая регуляторная практика») такие вопросы решаются довольно просто. В странах с развитой страховой медициной (например, в США) это решается специальными списками в так называемой «оранжевой книге», в которой приводится список препаратов, которые признаются взаимозаменяемыми. Это актуально, так как закладывается в стандарты лечения, которые являются формализованной процедурой оказания врачебных услуг. В нашей стране стандарты лечения – это калькуляция расходов на лечение. Оба подхода имеют право на жизнь, но это разные трактовки термина «стандарт лечения». У нас в стране



введен список жизненно важных лекарственных препаратов, на которые вводится процедура контроля цен. Если разделить понятия «список препаратов, на которые вводится контроль цен» и «список жизненно важных лекарственных препаратов», то противоречия снимаются. Список жизненно важных лекарственных средств, с точки зрения врачебного сообщества, не во всем совпадает со списком препаратов, на которые вводится контроль цен.

В заключение хотелось призвать к профессиональному подходу к определению терминов в дискуссиях. Корректное определение терминов снимает остроту дискуссии и переводит ее в конструктивное русло. Что нужно делать? Организовать работу по гармонизации нормативной базы, принятой в мире и в России.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Комментарий к Руководству Европейского союза по надлежащей практике производства лекарственных средств для человека и применения в ветеринарии / Под ред. С.Н. Быковского, И.А. Василенко, С.В. Максимова. – М.: Изд-во «Перо», 2014. 488 с.
2. А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гришина, Р.Р. Ниязов. Взаимозаменяемость лекарственных препаратов: зарубежный опыт, препятствия и условия становления концепции в России, роль научной экспертизы // Ремедиум. 2013. № 10 (200). С. 8-17.
3. ГОСТ ИСО/МЭК 17025-2009. Общие требования к компетентности испытательных и калибровочных лабораторий.
4. Фармацевтическое издательство «Фарос», 2013.
5. Аналитический обзор рынка от DSM Group. Выпуск: сентябрь 2013 (данные по август 2013). URL: [http://www.dsm.ru/marketnews/1176\\_01.10.2013](http://www.dsm.ru/marketnews/1176_01.10.2013) (дата обращения 16.10.2013)
6. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 33rd edition (Orange Book). United States Food and Drug Administration. 2013. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/UCM071436.pdf> (дата обращения: 12.11.2013).
7. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» // Российская газета. 2010. № 5157.
8. Проект Федерального закона от 3 сентября 2013 г. «О внесении изменения в Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» и в статью 333.32.1 части второй Налогового кодекса Российской Федерации». URL: [http://www.rosminzdrav.ru/docs/doc\\_project/956](http://www.rosminzdrav.ru/docs/doc_project/956) (дата обращения: 27.09.2013).
9. Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC505000034.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC505000034.pdf) (дата обращения: 12.11.2013).
10. А.Н. Миронов, А.Н. Васильев, Е.В. Гавришина. Подтверждение терапевтической эквивалентности – первый шаг к взаимозаменяемости лекарственных препаратов // Химико-фармацевтический журнал. 2013. Т. 47. № 8.
11. Толковый словарь русского языка. В 4 т. / Под ред. Д.Н. Ушакова. – М., 1935-1940 (Репринтное издание: М., 1995- 2000).
12. С.И. Ожегов, Н.Ю. Шведова. Толковый словарь русского языка: 80 000 слов и фразеологических выражений / Российская академия наук. Институт русского языка им. В.В. Виноградова. 4-е изд., доп. – М.: Азбуковник, 1999. 944 с.
13. К.С. Давыдова, И.Е. Шохин, Г.В. Раменская, В.Г. Кулес. Установление взаимозаменяемости воспроизведенных лекарственных средств // Ремедиум. 2010. № 7. С. 36-38.
14. Г.В. Раменская, И.Е. Шохин. Современные подходы к оценке генерических лекарственных средств при их регистрации (обзор) // Химико-фармацевтический журнал. 2009. Т. 43. № 6. С. 30-34.
15. К.С. Давыдова, Ю.И. Кулинич, И.Е. Шохин. Тест «Растворение» в контроле качества ЛС // Ремедиум. 2010. № 5. С. 42.
16. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» // Российская газета. 2011. № 5639.
17. Food and Drug Administration, Department of Health and Human Services. Title 21, Chapter I / Code of Federal Regulation. United States Food and Drug Administration. URL: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/CFRSearch.cfm?fr=320.1> (дата обращения: 12.11.2013).
18. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use (Consolidated version: 20/01/2011) // OJ L 311, 28.11.2001. P. 67. URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2001\\_83/2001\\_83\\_ec\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83/2001_83_ec_en.pdf) (дата обращения: 12.11.2013).
19. Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. United States Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidanc>

- eComplianceRegulatoryInformation/UCU216146.pdf (дата обращения: 05.10.2013).
20. K.R. Karst. Biosimilar Substitution: Battles are Brewing at the State Level // FDA: Law Blog. URL: [http://www.fdalawblog.net/fda\\_law\\_blog\\_hyman\\_phelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html](http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2013/01/biosimilar-substitution-battles-are-brewing-at-the-state-level.html) (дата обращения 05.10.2013).
  21. Guidance for Industry on Biosimilars: Q & As Regarding Implementation of the BPCI Act of 2009 (Draft Guidance Updated for 508 on 3/22/12). Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm259797.htm> (дата обращения: 12.11.2013).
  22. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291128.pdf> (дата обращения: 12.11.2013).
  23. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product (Draft Guidance). Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM291134.pdf> (дата обращения: 12.11.2013).
  24. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Nasal Aerosols and Nasal Sprays for Local Action (Draft Guidance). Food and Drug Administration. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070111.pdf> (дата обращения: 12.11.2013).
  25. Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 laying down Community procedures for the authorization and supervision of medicinal products for human and veterinary use and establishing a European Medicines. Vol. 1 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_cons_en.pdf) (дата обращения: 05.02.2013).
  26. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf) (дата обращения: 12.11.2013).
  27. L.L. Gustafsson. Generics – the Swedish experience // Der hauptverband der Österreichischen Sozialversicherungsträger. URL: [http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660?Generics\\_in\\_Sweden.pdf](http://www.hauptverband.at/mediaDB/777660?Generics_in_Sweden.pdf) (дата обращения: 12.11.2013).
  28. Взаимозаменяемость. Опыт Германии. PharmActa: Quality and Standards.
  29. Truus Janse-de Hoog. Interchangeability of generics. European Medicines Agency. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2011/06/WC500107873.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/06/WC500107873.pdf) (дата обращения: 12.11.2013).
  30. Utbytbara läkemedel. Läkemedelsverket (Medical Products Agency). URL: [http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/utbytbarhet/gk\\_utbytbara%20grupper\\_121130.pdf](http://www.lakemedelsverket.se/upload/halso-och-sjukvard/forskrivning/utbytbarhet/gk_utbytbara%20grupper_121130.pdf) (дата обращения: 05.10.2013).
  31. Приказ Минздравсоцразвития РФ № 276н от 27.05.2009 «О порядке формирования проекта перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных средств».
  32. Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов на 2012 год (с изм., внесенными Распоряжением Правительства РФ от 30.07.2012 № 1378-п). URL: [http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r\\_perechen.pdf](http://www.rg.ru/pril/56/00/49/2199-r_perechen.pdf) (дата обращения 12.12.2012).
  33. Приказ Минздравсоцразвития России № 110 от 12 февраля 2007 «О порядке назначения лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» (в ред. приказов Минздравсоцразвития России от 27.08.2007 № 560, от 25.09.2009 № 794н, от 20.01.2011 № 13н, приказов Минздрава России от 01.08.2012 № 54н, от 26.02.2013 № 94н).
  34. 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. Vol. 1 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir\\_2003\\_94/dir\\_2003\\_94\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2003_94/dir_2003_94_en.pdf) (дата обращения: 14.11.2013).
  35. Good manufacturing practice (GMP) Guidelines. Vol. 4 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/index_en.html) (дата обращения: 14.11.2013).
  36. Commission Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011-07\\_gdpguideline\\_publicconsultation.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2011-07_gdpguideline_publicconsultation.pdf) (дата обращения: 14.11.2013).

37. OECD Series on Principles of Good Laboratory Practice and Compliance Monitoring (Number 1). OECD Principles on Good Laboratory Practice (as revised in 1997). Organisation for Economic Cooperation and Development. URL: <http://search.oecd.org/officialdocuments/displaydocumentpdf/?doclanguage=en&cote=env/mc/chem%2898%2917> (дата обращения: 12.11.2013).
38. Принципы надлежащей лабораторной практики // Библиотека ГОСТов – главная. URL: <http://vsegost.com/Catalog/48/48600.shtml> (дата обращения: 12.11.2013).
39. Guideline for Good Clinical Practice E6(R1) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E6\\_R1/Step4/E6\\_R1\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6_R1/Step4/E6_R1_Guideline.pdf) (дата обращения: 18.11.2013).
40. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Vol. 10 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ.do?uri=CONS-LEG:2001L0020:20090807:EN:PDF> (дата обращения: 12.11.2013).
41. Clinical trials guidelines. Vol. 10 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/index\\_en.html](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-10/index_en.html) (дата обращения: 14.11.2013).
42. ГОСТ Р 52379-2005. Надлежащая клиническая практика. URL: [http://clinicaltrialsupport.ru/pdf/p\\_01.pdf](http://clinicaltrialsupport.ru/pdf/p_01.pdf) (дата обращения: 15.11.2013).
43. Good pharmacovigilance practices. European Medicines Agency. URL: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000345.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp) (дата обращения: 12.11.2013).
44. Commission Regulation (EC) № 658/2007 of 14 June 2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations in connection with marketing authorizations granted under Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Vol. 1 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2007\\_658/reg\\_2007\\_658\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_658/reg_2007_658_en.pdf) (дата обращения: 14.11.2013).
45. Commission Regulation (EU) № 488/2007 of 8 June 2012 amending Regulation (EC) № 658/2007 concerning financial penalties for infringement of certain obligations in connection with marketing authorizations granted under Regulation (EC) № 726/2004 of the European Parliament and of the Council. Vol. 1 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_488\\_2012/reg\\_488\\_2012\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_488_2012/reg_488_2012_en.pdf) (дата обращения: 14.11.2013).
46. Medicinal Products Act (The Drug Law) (Arzneimittelgesetz – AMG). Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Federal Institute for Drugs and Medical Devices). URL: [http://www.bfarm.de/SharedDocs/1\\_Downloads/EN/BfArM/service/AMG\\_en.pdf?blob=publicationFile](http://www.bfarm.de/SharedDocs/1_Downloads/EN/BfArM/service/AMG_en.pdf?blob=publicationFile) (дата обращения: 17.11.2013).
47. Стратегия развития фармацевтической промышленности Российской Федерации на период до 2020 года. Утв. приказом Минпромторга России от 23 октября 2009 г. № 956. 70 с. URL: <http://pharma2020.ru> (дата обращения: 17.11.2013).
48. Presentation and content of the dossier: Common Technical Document (CTD). Vol. 2 // The rules governing medicinal products in the European Union (Eudralex). URL: [http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update\\_200805/ctd\\_05-2008\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/b/update_200805/ctd_05-2008_en.pdf) (дата обращения: 14.11.2013).
49. Pharmaceutical Development (Q8(R2)) // International Conference on Harmonization of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q8\\_R2/Step4/Q8\\_R2\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R2/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf) (дата обращения: 18.11.2013).
50. Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (Q6B) // International Conference on Harmonization of technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6B/Step4/Q6B_Guideline.pdf) (дата обращения: 18.11.2013).
51. European Union guidelines adopted in Australia. Australia's Therapeutic Goods Administration (TGA). URL: <http://www.tga.gov.au/industry/pm-euguidlines-adopted-quality.htm#ewp140198rev1> (дата обращения: 18.11.2013).