

УДК 615.03:615.072
DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-6-10ШИФР СПЕЦИАЛЬНОСТЬ
14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология

Экспертные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, в рамках российского законодательства и международного права

* Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, А. П. Соловьева, И. В. Кокин, Н. Н. Еременко

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Резюме. Показано, что исследование биоэквивалентности воспроизведенных препаратов, действующие вещества которых эквивалентны эндогенным соединениям, присутствующим в организме человека в фоновых концентрациях, является сложной задачей и требует особого регуляторного подхода по сравнению с другими препаратами. При отсутствии общедоступных научных данных в отношении того, что прием препарата может повышать общее содержание эндогенного вещества, проведение исследования биоэквивалентности может стать экономически нецелесообразным в сравнении со стандартным сравнительным клиническим исследованием, так как потребуются сначала подтвердить значимость повышения его концентрации в плазме крови. Проанализированы требования российского законодательства и международного права к оценке лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, таких как витамины, гормоны, ферменты, аминокислоты, соли. Показано, что для получения объективных результатов исследования биоэквивалентности необходимо проводить коррекцию на эндогенную концентрацию вещества в плазме крови и контроль его поступления с пищей. Обобщен опыт проведения экспертизы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в отношении препаратов — аналогов эндогенных соединений. Выявлены наиболее частые ошибки при подготовке протоколов исследований. Обоснована необходимость индивидуального подхода для каждого конкретного препарата, так как эталонного решения проблемы фонового содержания эндогенных соединений не существует. Выработаны некоторые ключевые положения, которые помогут минимизировать влияние фоновых концентраций исследуемых веществ в организме на результаты оценки биоэквивалентности. Определены основные пути для разрешения проблем, сформулированных на основании проведенного анализа и опыта экспертизы.

Ключевые слова: биоэквивалентность; исследования биоэквивалентности; сравнительные фармакокинетические клинические исследования *in vivo*; эндогенные соединения; эндогенные лекарственные препараты

Для цитирования: Ромодановский ДП, Горячев ДВ, Соловьева АП, Кокин ИВ, Еременко НН. Экспертные подходы к оценке эквивалентности лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных соединений, в рамках российского законодательства и международного права. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): 6–10. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-6-10

* **Контактное лицо:** Ромодановский Дмитрий Павлович; Romodanovsky@expmed.ru

Expert Approaches to Equivalence Evaluation of Drugs — Analogues of Endogenous Compounds as Consistent with the Russian Legislation and International Law

* D. P. Romodanovsky, D. V. Goryachev, A. P. Solovieva, I. V. Kokin, N. N. Eremenko

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. The article demonstrates that bioequivalence studies of generic drugs whose active substances are analogues of endogenous compounds found in the human body in natural concentrations present a major challenge as compared to other products and call for a specific regulatory approach. In the absence of available scientific data demonstrating that the product intake can increase the general concentration of the endogenous compound, conducting bioequivalence studies can be economically impractical in contrast to a standard comparative clinical trial, because first it would be necessary to demonstrate a significant increase in the compound concentration in blood plasma. The article analyses Russian legislation and international law with respect to evaluation of medicinal products that are analogues of endogenous compounds, i.e. vitamins, hormones, enzymes, amino acids and salts. It was demonstrated that correction for endogenous compound concentration in blood plasma and control of its dietary intake are required in order to obtain accurate bioequivalence results. The article summarises the experience gained at the FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of the Russian Federation with respect to evaluation of medicines that are analogues of endogenous compounds, and outlines the most frequent mistakes in testing protocols. It substantiates the need for an individual approach tailored for each particular product, since there is no single solution to the problem of background concentration of endogenous compounds. The authors of the article developed some key solutions that can help minimize the impact of background

concentrations of test samples on the results of bioequivalence assessment. Based on the results of the analysis performed and accumulated experience the authors of the article suggested some ways to resolve the problem.

Key words: bioequivalence; bioequivalence studies; comparative pharmacokinetic clinical studies *in vivo*; endogenous compounds; endogenous drugs

For citation: Romodanovsky DP, Goryachev DV, Solovieva AP, Kokin IV, Eremenko NN. Expert Approaches to Equivalence Evaluation of Drugs — Analogues of Endogenous Compounds as Consistent with the Russian Legislation and International Law. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018; 8(1): 6–10. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-6-10

* **Contact person:** Romodanovsky Dmitry Pavlovich; Romodanovsky@expmed.ru

В соответствии с требованиями Федерального закона Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12 апреля 2010 г. (далее — Закон) для регистрации воспроизведенных препаратов (за исключением препаратов, указанных в пунктах 9 и 10 статьи 18 Закона) необходимо провести либо исследование терапевтической эквивалентности, либо исследование биоэквивалентности [1].

Изучение препаратов — аналогов эндогенных соединений осложняется наличием в организме их эндогенного содержания (например, ионы, витамины, гормоны и т.д.). Эндогенные концентрации могут быть постоянными или колебаться в разных пределах (например, из-за различных эндогенных процессов, циркадных ритмов и др.), что может приводить к изменению параметров фармакокинетики таких лекарственных препаратов. Данная дополнительная вариабельность фармакокинетики имеет критичное значение в исследованиях биоэквивалентности, которые изначально предполагают наличие 20 % различий между сравниваемыми препаратами [2, 3].

Согласно действующему законодательству отдельных требований к лекарственным препаратам — аналогам эндогенных веществ не предъявляется, однако существуют определенные сложности изучения таких препаратов и их регистрации.

Подобное игнорирование значимой группы веществ характерно для стран с низким уровнем контроля и фармаконадзора за оборотом лекарственных средств, где регистрация даже неоригинальных биологических препаратов проводится на основании требований значительно меньших, чем предусмотрено ведущими регуляторными органами [4].

Целью данной работы является анализ проблем, связанных с изучением и государственной регистрацией лекарственных препаратов — аналогов эндогенных соединений в Российской Федерации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данной работе проанализированы данные зарубежной и отечественной литературы в отношении исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов — аналогов эндогенных соединений.

Проведен анализ руководств Управления по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) по проведению оценки лекарственных препаратов, являющихся аналогами эндогенных веществ.

Обобщен опыт проведения экспертизы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в отношении препаратов — аналогов эндогенных соединений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно проведенному анализу регуляторных требований в США, FDA рекомендует определять эндогенную концентрацию вещества в плазме крови на каждом этапе исследования и вычитать ее из общей концентрации измеряемого соединения (проводить коррекцию на эндогенную концентрацию) для каждого субъекта. Если соединение синтезируется в организме и эндогенная концентрация имеет вариабельность, то рекомендуется проводить несколько измерений исходных концентраций эндогенного соединения и учитывать среднюю эндогенную концентрацию. Если эндогенное соединение, помимо этого, поступает с пищей, необходим строгий контроль содержания соединения в пище до начала исследования и на всем его протяжении. Если коррекция на эндогенную концентрацию приводит к отрицательному значению, это значение необходимо принимать за «ноль» до расчета скорректированной площади под кривой «концентрация–время». Статистическую обработку данных следует проводить и для скорректированных, и для нескорректированных данных [5].

Кроме того, в США имеются отдельные руководства по проведению исследований биоэквивалентности некоторых препаратов, содержащих в качестве действующих веществ аналоги эндогенных соединений (прогестерон, преднизолон, тестостерон, левотироксин, калия хлорид и пр.), в которых описаны отдельные особенности дизайна исследований [6–12].

Согласно правилам проведения исследований биоэквивалентности ЕМА [13] для лекарственных препаратов на основе веществ, которые содержатся в организме человека в физиологических условиях, необходимо определять параметры фармакокинетики максимальной концентрации и площади под кривой «концентрация–время» (C_{max} и AUC) с поправкой на базовую эндогенную концентрацию.

В случае отсутствия общедоступных научных данных в отношении того, что прием препарата повышает общее содержание эндогенного вещества, следует подтвердить это либо в пилотном исследовании, либо в рамках одного из этапов двухэтапного исследования биоэквивалентности. При этом следует по возможности изучить различные дозировки референтного препарата, чтобы определить зависимость «доза–концентрация» (так как в случае нелинейности фармакокинетики лекарственно-

го вещества и высокой эндогенной концентрации может быть ошибочно продемонстрирована биоэквивалентность для различных дозировок). В случае приемлемого профиля безопасности допускается применение сверхтерапевтических доз.

Метод коррекции параметров фармакокинетики на эндогенную концентрацию должен быть обоснован и подробно описан в протоколе исследования биоэквивалентности. Если не предусмотрено иное, стандартным методом признано вычитание эндогенной концентрации: вычитается либо средняя концентрация эндогенного вещества (в каждой временной точке), определенная до приема исследуемого препарата с дальнейшим расчетом C_{\max} и AUC , либо средняя $AUC_{\text{энд}}$ (площадь под кривой «эндогенная концентрация—время»). Если содержание вещества после приема препарата существенно (не менее чем в два раза) превышает базовую эндогенную концентрацию, поправка на эндогенную концентрацию может не потребоваться. Вместе с этим необходимо тщательно выбирать период «отмывки», так как следует учитывать как эндогенную концентрацию соединения (с его возможной вариацией), так и период полувыведения лекарственного вещества, содержащегося в препарате.

Аналогичные требования указаны в нормативных документах Евразийского экономического союза (ЕАЭС), вступивших в силу с 2016 г. и максимально гармонизированных с европейскими [14].

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы [2, 3, 15, 16] для каждого препарата, содержащего конкретное действующее вещество, аналогичное эндогенному, необходим индивидуальный подход, так как нет эталонного решения проблемы фонового содержания эндогенных соединений, но выработаны некоторые ключевые положения, которые следует в обязательном порядке учитывать при проведении исследований биоэквивалентности препаратов — аналогов эндогенных соединений.

Стоит отметить, что имеются сведения о невысоких значениях эндогенной концентрации урсодезоксихолевой кислоты по сравнению с максимальными концентрациями после приема препаратов, содержащих урсодезоксихолевую кислоту [16], что также подтверждается результатами исследований биоэквивалентности препаратов, проходивших экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Эндогенные концентрации составляли примерно 2,2 % от C_{\max} исследуемых препаратов, что говорит в пользу отсутствия необходимости применения метода вычитания эндогенной концентрации при расчетах.

Также стоит отметить, что для препаратов, выводимых из организма главным образом с мочой, почечный клиренс является полезным фармакокинетическим параметром, отражающим как концентрацию соединения в плазме крови, так и экскрецию. Если почечный клиренс сильно меняется вместе с дозой, то кинетика выведения дозозависима [17].

У многих препаратов — аналогов эндогенных соединений наблюдается нелинейная фармакокинетика, это означает, что различные дозировки мо-

гут оказаться ошибочно биоэквивалентны. Поэтому для препаратов, которые после приема приводят к незначительному увеличению концентрации по отношению к эндогенной концентрации (например, $\leq 20\%$), проведение исследования биоэквивалентности не имеет смысла, и в данном случае целесообразно провести сравнительные клинические исследования [18].

В ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России был проведен ретроспективный анализ исследований препаратов мелатонина и сформулированы рекомендации, которые следует учитывать при планировании исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов [2]:

- исследование должно проводиться в светлое время суток;
- освещенность помещения, в котором находятся добровольцы, должна быть одинаковой на всем протяжении отбора проб крови;
- необходимо соблюдать диету с невысоким содержанием триптофана на всем протяжении исследования;
- мелатонин имеет короткий период полувыведения (в среднем 45 мин), что позволяет проводить забор крови в исследовании в течение 12 ч;
- эндогенные концентрации мелатонина рекомендуются определять у каждого добровольца перед каждым этапом приема исследуемых препаратов, возможен прием исследуемых препаратов в максимальной суточной дозе 6 мг, но поправка на эндогенную концентрацию все равно рекомендуется;
- забор крови для определения эндогенной концентрации мелатонина желательнее проводить в тот же временной промежуток дня, что и после приема препаратов (рекомендуется выбирать аналогичные точки забора).

Также был проведен анализ других препаратов-аналогов эндогенных соединений (например, левокарнитин, колекальциферол и др.). Наиболее частыми ошибками при подготовке протоколов исследований были следующие:

- не учитывалось, что препарат является аналогом эндогенного вещества;
- не учитывались фармакокинетические и фармакодинамические особенности действующих веществ;
- не учитывалось, что эндогенная концентрация может варьировать в течение суток и исказить оценку исследуемых ФК-параметров;
- не была обоснована длительность забора крови для определения эндогенной концентрации;
- неполно описан метод поправки на эндогенный уровень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В отношении лекарственных препаратов — аналогов эндогенных соединений в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют нормативно-правовые акты, которые регулируют разработку протоколов и правила проведения сравнительных фармакокинетических исследований *in vivo* для таких препаратов.

В данной статье изложены ключевые проблемы изучения таких препаратов. В целом для каждого препарата — аналога эндогенного соединения следует всесторонне оценивать всю имеющуюся информацию, так как недостаточная оценка может привести к заключению о биоэквивалентности препаратов, когда на самом деле они небиоэквивалентны, и наоборот.

Однако могут быть рекомендованы некоторые общие подходы:

- дизайн исследования биоэквивалентности должен быть максимально стандартизованным во всех отношениях (дни и временные диапазоны проведения исследования, режим нахождения в стационаре и амбулаторный режим, время забора образцов крови с минимальными возможными отклонениями и др.), и особенно в отношении добровольцев (максимально стандартизованы по возрасту, полу, массе тела и диете);

- потребление эндогенных соединений должно строго контролироваться, необходимо учитывать циркадные ритмы;

- при разработке дизайна необходимо принимать во внимание гомеостатические механизмы, регулирующие концентрацию эндогенных соединений, включая механизмы выведения соединений;
- длительность и точки забора крови для определения эндогенной концентрации в идеале должны соответствовать таковым после приема исследуемых препаратов;

- необходимо подробно описывать метод поправки на эндогенную концентрацию или обосновать отсутствие необходимости в коррекции;

- в некоторых случаях можно рассматривать дизайн в сверхтерапевтических дозах, чтобы в большей степени разграничить эндогенную концентрацию от концентрации, обусловленной приемом препарата;

- необходимо учитывать линейность фармакокинетики, так как зачастую такие препараты обладают нелинейной фармакокинетикой в диапазоне терапевтических доз;

- перед подготовкой протокола исследования биоэквивалентности необходимо тщательно изучить предыдущий опыт проведения исследований биоэквивалентности или других фармакокинетических исследований *in vivo* планируемого к изучению препарата, что позволит избежать многих ошибок при разработке дизайна исследования. В случае отсутствия такого опыта рекомендуется проводить пилотные исследования.

Стоит отметить, что в настоящее время активно ведутся работы по совершенствованию порядков формирования перечней лекарственных препаратов для медицинского применения [19]. В связи с этим становится возможным внедрение списка препаратов, которые являются аналогами эндогенных веществ (табл. 1), и предложение конкретных рекомендаций по проведению исследований биоэквивалентности для них, по примеру рекомендаций для препаратов мелатонина, приведенных в настоящей статье.

*Авторы не заявили о конфликте интересов
The authors did not declare a conflict of interest*

Таблица 1

НЕПОЛНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ — АНАЛОГОВ ЭНДОГЕННЫХ СОЕДИНЕНИЙ

| Гормоны | Ионы | Катехоламины | Прочие |
|--|--|----------------------------------|---|
| Тироксин, тестостерон, эстроген, прогестерон, стероидные гормоны, ФСГ, мелатонин, ЛГ, ТТГ, тиреотропин-релизинг-гормон, антидиуретический гормон, гормон роста, АКТГ, кортиколиберин, паратиреоидный гормон, эритропоэтин, инсулин, глюкагон | Калий, кальций, магний, железо, алюминий, цинк, натрий | Адреналин, норадреналин, дофамин | Панкреатин, витамины, аминокислоты, глюкоза, карнитин, урсодезоксихолевая кислота |

Примечание. ФСГ — фолликулостимулирующий гормон; ЛГ — лютеинизирующий гормон; ТГ — тиреотропный гормон; АКТГ — адренортикотропный гормон.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». [Federal Law of the Russian Federation of 12.04.2010, No. 61-FZ «On Circulation of Medicines» (In Russ.)] Available from: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350
2. Разработка гармонизированных с международными нормами и подходами научных и технических руководств в сфере обращения лекарственных средств, в том числе по разработке и исследованиям лекарственных средств. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Олефир ЮВ, Меркулов ВА; исполн.: Бондарев ВП, Васильев АН. М.; 2015. 341 с. № ГР 115111740006. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650026. [Development of scientific and technical guidelines harmonized with international norms and approaches in the field of medicinal products circulation, including the development and research of medicinal products. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Olefir YuV, Merkulov VA; prepared by: Bondarev VP, Vasiliev AN. Moscow, 2015. 341 p. No. SR 115111740006. Deposited in CITIS on 16.02.2016, No. IKRBS 216021650026 (In Russ.)]
3. Разработка и совершенствование научно-методических критериев экспертной оценки, стандартизации и принципов планирования, проведения и оформления результатов исследований отдельных групп лекарственных средств. Отчет о НИР (промежуточный). ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России; рук.: Бунятян НД, Бондарев ВП, Васильев АН; исполн.: Волгин АР, Кузнецов АЛ. М.; 2015. 758 с. № ГР 115111740005. Деп. в ЦИТИС 16.02.2016, № ИКРБС 216021650030. [Development and improvement of methodological criteria for the expert assessment, standardization and principles of planning, conducting and documenting the research results of individual groups of medicinal products. Research report (intermediate). FSBI «SCEEMP» of the Ministry of Health of Russia; advisors: Bunyatyan ND, Bondarev VP, Vasiliev AN; prepared by: Volgin AR, Kuznetsov AL. Moscow, 2015. 758 p. No. SR 115111740005. Deposited in CITIS on 16.02.2016, No. IKRBS 216021650030 (In Russ.)]

4. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Киселевский МВ, Лысыкова СЛ. и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных лекарственных препаратов. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (4): 24–36. [Soldatov AA, Avdeeva Zhl, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Kiselevsky MV, Lysikova SL, et al. Problems of registration of biological non-original drugs. BИOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment 2014; (4): 24–36 (In Russ.)]
5. Bioequivalence Studies with Pharmacokinetic Endpoints for Drugs Submitted Under an ANDA. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM377465.pdf>
6. Draft Guidance on Progesterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM209294.pdf>
7. Draft Guidance on Ethinyl Estradiol; Norethindrone. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM199639.pdf>
8. Draft Guidance on Prednisolone Sodium Phosphate. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm089506.pdf>
9. Guidance on Testosterone. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm090592.pdf>
10. Draft Guidance on Levothyroxine Sodium. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM428208.pdf>
11. Potassium Chloride Modified-Release Tablets and Capsules: In Vivo Bioequivalence and In Vitro Dissolution Testing. US Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Available from: <https://www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/02d-0307-gdl0002.pdf>
12. Меркулов ВА, Бунятян НД, Переверзев АП. Надлежащая практика фармаконадзора в США и Европейском Союзе. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; (4): 23–8. [Merkulov VA, Bunyatyan ND, Pereverzev AP. Good Pharmacovigilance Practice in the United States and the European Union. Safety and Risk of Pharmacotherapy 2014; (4): 23–8 (In Russ.)]
13. Investigation of bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf
14. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных средств Евразийского экономического союза. [Rules for bioequivalence studies of drugs of the Eurasian Economic Union (In Russ.)] Available from: <http://www.eurasiancommission.org/ru/act/textreg/deptextreg/konsultComitet/Documents/%D0%9F%D1%80%D0%B0%D0%B2%D0%B8%D0%BB%D0%B0%20%D0%91%D0%AD%D0%98%20%D0%B8%D1%82%D0%BE%D0%B3%2020.02.2015%20%D0%BD%D0%B0%20%D1%81%D0%B0%D0%B9%D1%82.pdf>
15. Dissanayake S. Assessing the bioequivalence of analogues of endogenous substances («endogenous drugs»): considerations to optimize study design. Br J Clin Pharmacol. 2010; 69(3): 238–44.
16. Хохлов АЛ, Лилеева ЕГ, Синицина ОА, Шпишилова СА, Демарина СМ, Шитов ЛН. Проблемы проведения биоаналитической части исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в России. Фармакокинетика и фармакодинамика 2014; (1): 37–43. [Khokhlov AL, Lileeva EG, Sinitkina OA, Shpishilova SA, Demarin SM, Shitov LN. Problems of bioanalytical research of bioequivalence of drugs in Russia. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics 2014; (1): 37–43 (In Russ.)]
17. Ewerth S, Angelin B, Einarsson K, Nilsell K, Bjorkhem I. Serum concentrations of ursodeoxycholic acid in portal venous and systemic venous blood of fasting humans as determined by isotope dilution-mass spectrometry. Gastroenterology 1985; 88: 126–33.
18. Жердев ВП, Колыванов ГБ, Литвин АА, Сариев АК. Гармонизация проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов: вопросы и их возможное решение. Экспериментальная и клиническая фармакология 2003; 66(2): 60–4. [Zherdev VP, Kolyvanov GB, Litvin AA, Sariev AK. Harmonization of research on bioequivalence of drugs: questions and their possible solution. Experimental and Clinical Pharmacology 2003; 66(2): 60–4 (In Russ.)]
19. Романов БК, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Пегова ЮО. Пересмотр ограничительных перечней лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2016; (1): 5–9. [Romanov BK, Olefir YuV, Merkulov VA, Pegova YuO. Revision of restrictive lists of medicines. Safety and risk of pharmacotherapy 2016; (1): 5–9 (In Russ.)]

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Ромодановский Дмитрий Павлович. Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук
Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук
Соловьева Анна Петровна. Главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств
Кокин Иван Витальевич. Главный эксперт управления № 2 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук
Еременко Наталья Николаевна. Главный эксперт управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, канд. мед. наук

Статья поступила 25.05.2017
Article was received 25 May 2017

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8/2 Petrovsky boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

Dmitry P. Romodanovsky. Chief Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences
Dmitry V. Goryachev. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences
Anna P. Solovieva. Chief Expert of Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products
Ivan V. Kokin. Chief Expert of Division No. 2 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences
Natalia N. Eremenko. Chief Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Candidate of Medical Sciences

Принята к печати 14.02.2018
Accepted for publication 14 February 2018