

Концепция сложных небиологических лекарственных средств при разработке воспроизведенных препаратов

Д. В. Горячев, * Ю. В. Чернова, Н. Е. Уварова

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. Расширение спектра новых лекарственных препаратов приводит к существенному повышению затрат на здравоохранение и, как следствие, появлению воспроизведенных препаратов с более выгодными ценовыми характеристиками. Признание препарата воспроизведенным возможно при наличии достаточных доказательств эквивалентности структурных характеристик действующего вещества и терапевтических характеристик лекарственного препарата. Однако для ряда веществ, представляющих собой многокомпонентную смесь близких по строению соединений, появляется сложность доказательства абсолютного сходства химической структуры и, соответственно, определения субстрата для оценки биодоступности. В связи с этим выделяют отдельную группу сложных небиологических препаратов. В данной статье рассмотрены основные требования ведущих мировых регуляторных органов к доказательству сходства с референтным продуктом препаратов глатирамера ацетата, липосомальных препаратов доксорубина и нанокolloидных препаратов железа. Показано, что для этих препаратов остается необходимым проведение доклинических и клинических исследований, объем которых определяется на основании оценки их сопоставимости.

Ключевые слова: воспроизведенные препараты; сложные небиологические препараты; препараты глатирамера; коллоидные препараты железа; липосомальный доксорубин; доклинические и клинические исследования

Для цитирования: Горячев ДВ, Чернова ЮВ, Уварова НЕ. Концепция сложных небиологических лекарственных средств при разработке воспроизведенных препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2018; 8(1): 11–16. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-11-16

* **Контактное лицо:** Чернова Юлия Вадимовна; trofimova@expmed.ru

Non-Biological Complex Drugs Concept in Generic Drugs Development

D. V. Goryachev, * Yu. V. Chernova, N. E. Uvarova

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. Expansion of the range of new medicines leads to a significant increase in healthcare spending and, consequently, to the appearance of more affordable generic drugs. A drug can be recognised as generic if there is sufficient evidence of equivalent structural characteristics of the active substance and therapeutic characteristics of the drug. However, for a number of substances which are multicomponent mixtures of sister compounds it is quite difficult to demonstrate absolute similarity of the chemical structure and to determine a substrate for bioavailability evaluation. Therefore, a separate group of non-biological complex drugs has been singled out. The present article summarises the requirements of the leading regulatory agencies for demonstration of equivalence between the reference product and such medicines as glatiramoids, liposome-encapsulated doxorubicin and iron-based nano-sized colloidal products. It has been shown that preclinical and clinical studies are still necessary for these types of products, and the amount of testing will depend on the results of comparability assessment.

Key words: generic drugs; non-biological complex drugs; glatiramoids; iron-based nano-sized colloidal products; liposome-encapsulated doxorubicin; preclinical and clinical trials

For citation: Goryachev DV, Chernova YuV, Uvarova NE. Non-Biological Complex Drugs Concept in Generic Drugs Development. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2018; 8(1): 11–16. DOI: 10.30895/1991-2919-2018-8-1-11-16

* **Contact person:** Chernova Yulia Vadimovna; trofimova@expmed.ru

Производство воспроизведенных препаратов является социально необходимым и экономически оправданным атрибутом современного рынка лекарственных средств. Расширение спектра новых лекарственных препаратов (ЛП) приводит к существенному и резкому повышению затрат на здравоохранение. При ограничении ресурсов системы здравоохранения основным выходом для обеспечения общественного здоровья, в том числе в экономически развитых странах, является появление воспроизведенных препаратов с более выгодными ценовыми характеристиками. В этой связи в странах Европы вводится система законодательных актов, расширяющих область применения воспроизведенных препаратов с целью снижения затрат и рационального использования средств [1]. В Российской Федерации в качестве механизма, позволяющего оптимизировать затраты на ЛП, законодательно вводится категория их взаимозаменяемости [2].

Цель работы — анализ особенностей группы небиологических сложных лекарственных препаратов и обзор основных требований ведущих мировых регуляторных органов к доказательству сходства указанных препаратов с референтным на примере препаратов глатирамера ацетата, липосомальных препаратов доксорубина и нанокolloидных препаратов железа.

Основным условием возможности признания препарата воспроизведенным является наличие достаточных доказательств эквивалентности структурных характеристик действующего вещества и терапевтических характеристик ЛП. Характер доказательств и объем требований к результатам оценок, используемых для подтверждения сходства воспроизведенного и референтного препаратов, различаются, однако принципиальным остается то, что для воспроизведенных препаратов не требуется всей полноты клинических и доклинических исследований.

Федеральным законом Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (далее — Федеральный закон № 61-ФЗ) предусмотрено, что достаточно ограниченного объема исследований для подтверждения возможности признания препарата воспроизведенным. В то же время п. 8 ст. 18 Федерального закона № 61-ФЗ позволяет выделять отдельные виды ЛП для медицинского применения с целью установления специальных требований к объему информации, необходимой для оценки отношения их ожидаемой пользы к возможным рискам применения, то есть для возможности экстраполяции всех клинически важных аспектов референтного препарата на изучаемый.

Если для простых действующих веществ (вещества с точно известным химическим составом и молекулярной массой) подтвердить эквивалентность строения и биодоступности не представляет проблемы, то для ряда соединений появляется сложность констатации факта абсолютного сходства химической структуры и, соответственно, определения субстрата для оценки биодоступности. Часто речь идет о многокомпонентной смеси близких по стро-

ению соединений, без выделения одного компонента, обладающего терапевтической активностью. Это позволило обосновать выделение группы биоаналоговых (биоподобных) препаратов, для которых невозможно в полной мере доказать идентичность строения двух отличных по технологии производства ЛП [3]. В последние годы в научной литературе появляется термин «сложные небиологические препараты» (non-biological complex drugs) — НБСП. Специальное выделение этой группы обосновано их особенностями, когда только сравнение показателей качества не позволяет в полной мере оценить сопоставимость с референтным препаратом в отношении клинической эффективности. Наличие для этой группы препаратов требований проведения дополнительных доклинических и клинических исследований является их принципиальным отличием от простых химических препаратов, содержащих в качестве действующего вещества хорошо описываемые, химически однотипные молекулы с небольшой точно известной молекулярной массой.

Приведенный в п. 10 ст. 18 Федерального закона № 61-ФЗ допустимый перечень данных (обзоры научных работ вместо отчета о доклинических исследованиях) для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения препаратов в лекарственных формах, указанных в этом пункте, недостаточен для оценки отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения воспроизведенных НБСП. Более того, к ним никак не может быть применена норма, указанная в п. 9 ст. 18 Федерального закона № 61-ФЗ, допускающая возможность не проводить доклинические и клинические исследования воспроизведенных препаратов при сроке регистрации более 20 лет, так как без оценки результатов доклинического и клинического изучения препаратов данной группы вывод о клинической эквивалентности референтному препарату не может быть сделан, исходя из современных научных представлений и имеющихся возможностей лабораторных методов анализа.

Определение указанной группы лекарственных препаратов было предложено Crommelin D., входящим в состав европейской рабочей группы по НБСП [4], и используется в современной научной литературе, связанной с аспектами регистрации ЛП [5]: НБСП — это небиологические сложные препараты, в которых активная субстанция не представляет собой однотипную молекулярную структуру, а состоит из различных (близких по строению и часто наноструктурных) компонентов, которые не могут быть четко изолированы и полностью количественно охарактеризованы и/или описаны аналитическими методами, при этом клиническое значение различий в компонентах препарата остается неясным.

Эта группа лекарственных средств на рынках Европейского Союза (ЕС) и Российской Федерации представлена препаратами глатирамера, коллоидными препаратами, в том числе препаратами железа, липосомальными препаратами, препаратами на основе нанокристаллов.

Таким образом, в случае оценки возможности признания НБСП воспроизведенным для экстраполяции на него информации по эффективности и безопасности недостаточно рассмотрения показателей качества препарата, состава и данных обзора научных работ, вне зависимости от длительности присутствия препарата на рынке.

По результатам совещания рабочей группы, проведенного в г. Лейдене (Нидерланды, 2009), появилась первая публикация по НБСП [6]. Был впервые выделен данный класс препаратов, который представляет собой более сложные низкомолекулярные синтетические препараты, сопоставимые по ряду принципиальных свойств с биологическими препаратами. Вместе с тем эти препараты производятся без использования живых клеток или тканей. В связи с этим было высказано предложение, что аналоги этих препаратов должны разрабатываться

на основе программ, сходных с программами разработки биоаналогичных препаратов. Необходимость отдельных программ впервые была декларирована Европейским агентством по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) и позднее Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств Соединенных Штатов Америки (Food and Drug Administration, FDA), поскольку применение стандартных подходов как для простых синтетических препаратов является неоправданным для оценки НБСП.

При сравнении характеристик НБСП с синтетическими препаратами с гомогенной простой молекулярной структурой и биологическими препаратами можно определенно констатировать их сходство с биологическими препаратами, за исключением метода их получения и степени иммуногенности (табл. 1).

Таблица 1

СРАВНЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

№ п/п	Критерии оценки	Синтетические препараты с гомогенной молекулярной структурой	Биологические препараты
1	Размер	Малый (отдельные молекулы) Низкая молекулярная масса (до 1000 Да)	Большой (смесь сходных молекул) Большая молекулярная масса (до 150 000 Да)
2	Структура	Простая, хорошо определена, не зависит от процесса производства	Сложная (гетерогенность), определяемая процессом производства
3	Модификации	Хорошо определены	Множество вариантов
4	Способ получения	Химический синтез Прогнозируемый химический процесс Осуществимо достижение полной идентичности молекул	<i>Синтезируются в живых культурах</i> Сложность контроля процесса от начальных стадий до готового препарата
5	Характеристика молекулы	Полная характеристика молекулы достаточно проста	Не может быть полностью охарактеризован молекулярный состав и его гетерогенность
6	Стабильность	Стабильны	Нестабильны, очень чувствительны к внешним условиям
7	Иммуногенность	Преимущественно не иммуногенны	<i>Иммуногенны</i>

Примечание. Курсивом выделены отличия биологических препаратов и НБСП (способ получения и степень иммуногенности).

Таким образом, совокупность данных, необходимых для доказательства биоаналогичности биологических препаратов, существенно превышающая объем данных для доказательства эквивалентности воспроизведенных простых синтетических препаратов [3], должна быть основой для анализа сходства НБСП при оценке из сопоставимости. То есть помимо вопросов подтверждения качества необходим спектр доклинических исследований и клинических исследований.

Именно по этим причинам в EMA и FDA работали отдельные руководства по доказательству сходства с референтным продуктом парентеральных препаратов железа с нанокolloидной структурой, липосомальных продуктов и глатирамидов [7] (табл. 2).

Глатирамиды представляют собой гетерогенную смесь синтетических полипептидов четырех аминокислот. Разнообразие этой смеси и варианты соотношений неидентичных видов полипептидных структур определяет высокую сложность состава

активного компонента препаратов глатирамера [8]. В ходе исследований препаратов глатирамера ацетата было продемонстрировано существенное различие биологической активности препаратов с одним международным непатентованным наименованием (МНН), не прошедших исследований сопоставимости с референтным препаратом [9, 10].

EMA рассматривает случай регистрации препаратов глатирамера ацетата с обязательным анализом результатов клинических исследований, доказывающих сходство клинического действия и превосходство (прямое или косвенное) изучаемого препарата над плацебо по клинически значимым признакам.

Вотнoшении внутривенных коллоидных препаратов железа рекомендации европейских регуляторных органов требуют для доказательства сопоставимости с референтным препаратом проведение расширенной программы доклинического изучения сопоставимости и клиническое изучение фармакокинетики [11], что признается избыточным для простых химических препаратов для парентерального введения.

Таблица 2

ТРЕБОВАНИЯ К ПРЕДСТАВЛЯЕМЫМ ДАННЫМ ДЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ НЕКОТОРЫХ ГРУПП СЛОЖНЫХ НЕБИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ В ЕМА И FDA [7]

Наименование препарата	Стандартный подход		Дополнение для НБСП				
	показатели качества	биоэквивалентность	расширенное физико-химическое сопоставление	биологические тесты <i>in vitro</i>	изучение токсичности <i>in vivo</i>	расширенное изучение ФК/ФД эквивалентности	КИ терапевтической эквивалентности
Доксорубицин	+	+	+	?	?	+	?
Глатирамоиды	+	–	+	+	+	–	+
Коллоидные препараты железа	+	+	+	–	+	+	+

Примечание. «?» — неопределенность в требованиях FDA и ЕМА; КИ — клинические исследования; «+» — требование присутствует; «–» — требование отсутствует.

В оценке сопоставимости воспроизведенных липосомальных продуктов показательны подходы ведущих регуляторных органов (ЕМА, FDA). Группа липосомальных препаратов, представляющих собой билипидные структуры, несущие в полости действующее вещество препарата, относится к препаратам с прицельной системой доставки. Эффективность этих препаратов напрямую зависит от состава билипидного слоя, размера, заряда, ригидности липосом [12]. В период с 2015 до середины 2017 г. по данным международного реестра клинических исследований Национального института здоровья Соединенных Штатов Америки¹ было инициировано 330 клинических исследований липосомальных препаратов.

В 2010 году была опубликована работа Mamidi R. и соавт. по изучению липосомального доксорубицина [13], в которой было продемонстрировано, что смена липидов в составе липосом никак не отражается на фармакокинетике препарата, но приводит к различию в противоопухолевой активности в доклиническом эксперименте. Данный факт послужил началом научной дискуссии представителей фармацевтической отрасли, академического сообщества и регуляторных органов о проблеме подтверждения сходства липосомальных препаратов.

В результате FDA было разработано руководство по программе изучения воспроизведенных липосомальных препаратов доксорубицина [14]. В соответствии с требованиями, изложенными в руководстве, заявитель должен продемонстрировать эквивалентность физико-химических свойств изучаемого препарата референтному. Необходимо сравнение характеристик распределения липосом по размеру, высвобождения доксорубицина в различных средах и клиническое исследование биоэквивалентности с оценкой как свободного, так и инкапсулированного доксорубицина. Если эквивалентность была доказана на предыдущих этапах изучения препарата, то клинические исследования эффективности не требуются.

Сходный подход изложен в руководстве ЕМА, однако вопрос необходимости проведения клинических исследований остается актуальным [15]. В дан-

¹ www.clinicaltrials.gov

ном документе указано, что прежде чем переходить к доклиническим и клиническим исследованиям, следует установить фармацевтическую сопоставимость между препаратом заявителя и референтным препаратом. Поскольку липосомальные лекарственные формы отличаются сложностью, установление фармацевтической сопоставимости само по себе не может полностью заменить данные доклинических и/или клинических исследований, но может стать основанием для сокращения количества таких исследований. Объем и сложность доклинических и клинических исследований рекомендуется устанавливать исходя из результатов изучения сопоставимости на раннем этапе.

При комплексной оценке нового липосомального препарата все данные, полученные в ходе исследований качества, доклинических и клинических исследований, должны расцениваться как одно целое. Если, например, в доклинических исследованиях липосомальной композиции, разработанной как аналог референтного препарата, были обнаружены какие-нибудь существенные различия, то рекомендуется повторно провести оценку физико-химических характеристик препарата для выявления возможных объяснений таких различий, прежде чем переходить к клиническим исследованиям. Различия в данных референтного и исследуемого препаратов могут вызвать вопросы со стороны регуляторных органов.

Клинические исследования биодоступности отличаются от стандартных исследований биоэквивалентности простых химических препаратов. Сложность подобных исследований существенно выше, хотя стандартные границы признания биоэквивалентности (80–125 %) те же. Оцениваемые фармакокинетические характеристики общего, инкапсулированного и неинкапсулированного действующего вещества должны сравниваться для оценки скорости высвобождения активной субстанции из липосом, поскольку этим параметром будет определяться начало и продолжительность терапевтического эффекта.

Обычные фармакокинетические параметры, такие как площадь под кривой и максимальная концентрация, могут недостаточно точно определять

скорость высвобождения в целевых зонах. Таким образом, оценка дополнительных фармакокинетических параметров должна обеспечить описание других фармакокинетических процессов, таких как распределение и выведение, в дополнение к скорости и степени высвобождения. При необходимости, следует сравнить скорость и степень выделения активной субстанции в моче.

Когда скорости выведения неинкапсулированного и инкапсулированного действующего вещества различаются, что обусловлено продолжительным высвобождением действующего вещества из липосом, тогда необходимо исследовать дополнительные параметры фармакокинетики, такие как клиренс, объем распределения, конечный период полувыведения и часть площади под кривой (например, 0–24, 24–48 ч и т.д.). Данные параметры следует оценивать описательно, что позволит более подробно охарактеризовать целостность липосом и их усвоение периферическими тканями (ретикуло-эндотелиальной системой).

Как правило, решение о необходимости проведения клинических исследований эффективности (помимо обязательных клинических исследований фармакокинетики) принимается индивидуально для каждого конкретного случая в зависимости от способности доклинических моделей и данных клинических фармакокинетических исследований определить различия между референтным препаратом и липосомальным препаратом, разработанным как его аналог, а также зависит от сложности состава сравниваемых препаратов.

Весьма вероятно, что дополнительные исследования терапевтической эквивалентности будут необходимы, если композиции (препараты) отличаются по составу. Например, клинические исследования, включающие изучение терапевтической эквивалентности, могут потребоваться в случаях, когда полимеры присоединяются к липидам с помощью различных методов связывания. Однако из-за относительно низкой чувствительности клинических исследований эффективности к зависящим от состава различиям этот подход не является предпочтительным.

Показательна в отношении особого места нанокolloидных препаратов железа для парентерального введения разработка отдельного руководства ЕМА [16]. В нем подчеркивается, что при сравнении нанокolloидных препаратов железа для внутривенного введения, разработанных в качестве воспроизведенных препаратов, научные данные и нормативная практика определения характеристик нанокolloидных препаратов показывают, что оценка качества сама по себе не является достаточной гарантией подобия двух лекарственных средств, даже если их подобие было установлено на основании физико-химического анализа. Для исследования препаратов железа требуется «подход, основанный на весомости доказательств» и включающий данные исследований качества, доклинических исследований и исследований фармакокинетики у человека.

Структура препаратов железа для внутривенного введения является классическим примером НБСП, так как они состоят из множественного ядра, содержащего атомы железа, преимущественно в виде оксигидроксида железа (III), стабилизированного углеводным комплексом, что обуславливает их нанокolloидную структуру, которая крайне сложно характеризуется с применением традиционных методов оценки качества.

При парентеральном введении комплексы наножелеза попадают в клетки путем эндоцитоза, т.е. через клетки ретикулоэндотелиальной системы (РЭС). После внутривенного введения различных препаратов железа отмечалось, что они обнаруживаются в макрофагах печени или гепатоцитах.

Высвобождение железа, по-видимому, зависит от размера и свойств поверхности коллоидного комплекса железа и матрицы. Кроме того, подверженность углеводов к внутриклеточному распаду (высокая скорость распада) также может оказывать влияние на высвобождение железа. Транспорт и/или аккумуляция препаратов железа в клетках любого типа может стать причиной рисков применения.

Сложность исчерпывающего описания и определения частиц комплексов железа только с помощью методов физико-химического анализа наряду с неопределенностью характера взаимосвязи качественных показателей с показателями *in vivo* ведет к необходимости проведения дополнительных исследований. Таким образом, сопоставимости качества и подтверждения подобия концентраций железа в плазме, то есть общепринятого исследования биоэквивалентности, оказывается недостаточно для подтверждения сопоставимости метаболических путей *in vivo*, а следовательно, токсических и фармакологических действий двух препаратов. В связи с этим в дополнение к данным клинических исследований по фармакокинетике требуются данные доклинических исследований. Требуемый объем дополнительных данных доклинических и клинических исследований указан в руководстве ЕМА [16] и зависит от точности, с которой результаты физико-химических и доклинических исследований позволяют прогнозировать различия, которые могут повлиять на эффективность и безопасность лекарственного средства. Дальнейшие клинические исследования могут потребоваться в случае, если результаты исследований качества, фармакокинетики у человека и доклинических исследований не предоставят весомые доказательства подобия препаратов.

Важным моментом для оценки сложных небитологических препаратов является то, что в рамках Европейского экономического союза (ЕАЭС) планируется создание Проекта требований к показателям качества и исследованию лекарственных средств на основе липосом, мицелл и лекарственных средств, содержащих покрытия из наночастиц, и Проекта требований к данным по нанокolloидным препаратам железа для внутривенного введения, разработанным в качестве воспроизведенных. Таким образом, концепция НБСП в значительной мере будет использоваться в качестве определяющей для про-

грамм разработок воспроизведенных препаратов в рамках работы ЕАЭС.

Вопрос необходимости следования принципу научной обоснованности доказательства сходства НБСП напрямую связан с выведением на рынок Российской Федерации эффективных и безопасных препаратов. Сложность молекулярных структур не позволяет ограничиваться подтверждением качества и ограниченного набора доклинических исследований для доказательства клинической эквивалентности НБСП.

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Barros PP. Pharmaceuticals policies in European countries. *Adv Health Econ Health Serv Res.* 2010; 22: 3–27.
2. 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/
3. Солдатов АА, Авдеева ЖИ, Алпатова НА, Медуницын НВ, Киселевский МВ, Лысикова СЛ и др. Проблемы регистрации биологических неоригинальных лекарственных препаратов. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (4): 24–36. [Soldatov AA, Avdeeva ZhI, Alpatova NA, Medunitsyn NV, Kiselevsky MV, Lysikova SL, et al. The aspects of biosimilar marketing approval process. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2014; (4): 24–36 (In Russ.)]
4. Crommelin DJ, de Vlieger JS, Weinstein V, Muhlebach S, Shah VP, Schellekens H. Different pharmaceutical products need similar terminology. *AAPS J.* 2014; 16(1): 11–4.
5. de Vlieger JS, Muhlebach S, Shah VP, McNeil SE, Borchard G, Weinstein V, et al. Non-Biological Complex Drugs (NB CDs) and their follow-on versions: time for an editorial section. *GaBI J.* 2015; 4(4): 167–70.
6. Schellekens H, Klinger E, Muhlebach S, Brin JF, Storm G, Crommelin DJ. The therapeutic equivalence of complex drugs. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011; 59(1): 176–83.
7. Schellekens H, Stegemann S, Weinstein V, de Vlieger JS, Fluhmann B, Muhlebach S, et al. How to regulate nonbiological complex drugs (NB CD) and their follow-on versions: points to consider. *AAPS J.* 2014; 16(1): 15–21.
8. Шварц ГЯ, Раменская ГВ. Анализ причин практической невозможности создания генериков Копаксона. *Химико-фармацевтический журнал* 2012; 46(11): 24–9. [Shvarts GYa, Ramenskaya GV. Analysis of reasons for the impossibility of creating Copaxone generics. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2012; 46(11): 24–9 (In Russ.)]
9. Conner J. Glatiramer acetate and therapeutic peptide vaccines for multiple sclerosis. *J Autoimmun Cell Resp.* 2014; 1: 1–3.
10. Towfic F, Funt JM, Fowler KD, Bakshi S, Blaugrund E, Artyomov MN, et al. Comparing the biological impact of glatiramer acetate with the biological impact of generic. *PLoS One* 2014; 9(1): e83757.
11. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product (EMA/CHMP/SWP/620008/2012). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922.pdf
12. Chang HI, Yeh MK. Clinical development of liposome-based drugs: formulation, characterization, and therapeutic efficacy. *Int J Nanomed.* 2012; 7: 49–60.
13. Mamidi RN, Weng S, Stellar S, Wang C, Yu N, Huang T, et al. Pharmacokinetics, efficacy and toxicity of different pegylated liposomal doxorubicin formulations in preclinical models: is a conventional bioequivalence approach sufficient to ensure therapeutic equivalence of pegylated liposomal doxorubicin products? *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010; 66(6): 1173–84.
14. Draft guidance on doxorubicin hydrochloride. United States Food and Drug Administration. Available from: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/2014/06/ucm1199635.pdf>
15. Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product (EMA/CHMP/806058/2009/Rev.02). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/03/WC500140351.pdf
16. Reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product (EMA/CHMP/SWP/620008/2012). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Medicines Agency. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/03/WC500184922.pdf

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

Горячев Дмитрий Владимирович. Директор Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств, д-р мед. наук
Чернова Юлия Вадимовна. Эксперт 2-й категории управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств
Уварова Наталия Евгеньевна. Эксперт 2-й категории управления № 1 по эффективности и безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств

Статья поступила 17.10.2017
Article was received 17 October 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 V. Goryachev. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences
Yulia V. Chernova. 2nd Professional Category Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products
Natalia E. Uvarova. 2nd Professional Category Expert of Division No. 1 on Medicinal Products' Efficacy and Safety of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products

Принята к печати 14.02.2018
Accepted for publication 14 February 2018