

УДК 615.12:615.07(476)



Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок

А.В. Алехин^{1,2}, Т.Н. Эриванцева³, В.В. Ряженев⁴, Н.Б. Лысков³, Н.А. Алехина⁴, М.М. Кузнецова⁴

¹ Министерство промышленности и торговли Российской Федерации, 125039, Россия, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, стр. 2 (Башня 2)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный технический университет имени Н.Э. Баумана (национальный исследовательский университет)», 125039, Россия, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, стр. 2

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный институт промышленной собственности», 125993, Россия г. Москва, Г-59, ГСП-3, Бережковская наб., д. 30, корп. 1

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

E-mail: erivantseva@rupto.ru

Получена 15.03.2023

После рецензирования 25.04.2023

Принята к печати 10.05.2023

Цель. Изучение юридических аспектов законодательного регулирования по изготовлению лекарственных препаратов в аптечной организации.

Материалы и методы. В качестве поисковых источников использовали базы данных КонсультантПлюс, Киберленинка, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, e-library, WIPO Lex. Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: intellectual property, pharmacies+invention, patent, medicinal+preparations, extemporaneous+production, orphan+diseases, а также по их русскоязычным аналогам. Были найдены 133 источника информации, включавшие научные статьи и нормативно-правовые акты; 50 включены в настоящий обзор. Анализ источников информации, опубликованных с 2013 по 2023 гг., определяли особенностями изменения законодательства в указанной сфере.

Результаты. В статье был приведён обзор современной, в т.ч. нормативной практики, аптечного изготовления в Российской Федерации, а также проанализированы преимущества указанной деятельности для медицинского сообщества, пациентов и государства. Одновременно индивидуализация медикаментозного лечения позволила выработать системные решения для отработки методик лекарственной терапии для особых групп пациентов, для которых экономическая целесообразность регистрации и вывода лекарственных препаратов на рынок поставлена под сомнение. Кроме того, аптечное изготовление является доступным инструментом в изучении лекарственных препаратов, назначенных врачом не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению («off-label») или в лекарственных формах/дозировках, отсутствующих на рынке. Экстемпоральное изготовление также может быть частью процесса «репозиционирования» лекарственных препаратов на рынке при условии соблюдения требований к аптечному изготовлению и контролю безопасности назначаемых средств. Также возможность аптечного изготовления лекарственных препаратов позволит частично разрешить вопросы, связанные с интеллектуальной собственностью. В результате проведённого анализа была подтверждена гипотеза о том, что законодательные изменения имеют схожую правовую оценку как в России, так и за рубежом и соответствуют правовой практике при разрешении вопросов интеллектуальной собственности применительно к аптечным организациям.

Заключение. Возрождение аптечного производства позволит улучшить доступность лекарственной помощи населению с учётом индивидуальных дозировок и лекарственных форм в различных терапевтических направлениях, а также может стать инструментом «репозиционирования» лекарственных препаратов или клинической апробации новых молекул для редких неизлечимых заболеваний.

Ключевые слова: лекарственные препараты; аптечные организации; экстемпоральное изготовление; орфанные заболевания; патент; изобретение; интеллектуальная собственность

Список сокращений: ЛП – лекарственный препарат; ЛФ – лекарственная форма; ГРЛС – Государственный реестр лекарственных средств; ГК РФ – Гражданский Кодекс Российской Федерации; ЕАПК – Евразийская Патентная Конвенция; ВОИС – Всемирная организация интеллектуальной собственности; ДПА – Закон о патентах Нидерландов.

Для цитирования: А.В. Алехин, Т.Н. Эриванцева, В.В. Ряженев, Н.Б. Лысков, Н.А. Алехина, М.М. Кузнецова. Новая роль экстемпорального изготовления в регулировании доступа лекарственных препаратов на рынок. *Фармация и фармакология*. 2023;11(2):161-172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172

© А.В. Алехин, Т.Н. Эриванцева, В.В. Ряженев, Н.Б. Лысков, Н.А. Алехина, М.М. Кузнецова, 2023

For citation: A.V. Alekhin, T.N. Erivantseva, V.V. Ryazhenov, N.B. Lyskov, N.A. Alekhina, M.M. Kuznetsova. New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market. *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(2):161-172. DOI: 10.19163/2307-9266-2023-11-2-161-172

New role of extemporaneous manufacturing in regulating drug products access onto the market

A.V. Alekhin^{1,2}, T.N. Erivantseva³, V.V. Ryazhenov⁴, N.B. Lyskov³, N.A. Alekhina⁴, M.M. Kuznetsova⁴

¹ Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation,
Bld. 2 (Tower 2), 10, Presnenskaya Emb., Moscow, Russia, 125039

² Bauman Moscow State Technical University (National Research University),
Bld. 2, 10, Presnenskaya Emb., Moscow, Russia, 125039

³ Federal Institute of Industrial Property,
Bld. 1, 30, Berezhkovskaya Emb., GSP-3, G-59, Moscow, Russia, 125993

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University,
Bldg. 2, 8, Trubetskaya Str., Moscow, Russia, 119991

E-mail: erivantseva@rupto.ru

Received 15 March 2023

After peer review 25 April 2023

Accepted 10 May 2023

The aim of the work was to study the legal aspects of the legislative regulation for manufacturing medicines in a pharmacy organization.

Materials and methods. Databases of ConsultantPlus, Cyberleninka, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), National Center for Biotechnology Information (NCBI), PubMed, e-library, WIPO Lex were used as search sources. The search was based on the following keywords and phrases: intellectual property, pharmacies+invention, patent, drugs, extemporal+production, orphan+diseases, as well as their Russian counterparts. 133 sources of information, including scientific articles and regulations, were found out; 50 have been included in this review. The analysis of information sources published from 2013 to 2023, was determined by the peculiarities of legislation changes in this area.

Results. The article provided an overview of modern, including regulatory practice, pharmaceutical manufacturing in the Russian Federation, and also analyzed the benefits of this activity for the medical community, patients and the state. At the same time, the individualization of drug treatment has made it possible to work out systemic solutions for developing drug therapy methods for special groups of patients for whom the economic feasibility of a pharmaceutical registration and launching such drugs onto the market has been brought into challenge. In addition, pharmacy manufacturing is an accessible tool in the study of the drugs prescribed by a doctor not in accordance with the instructions for medical use (off-label) or in the dosage forms/dosages that are not on the market. Extemporaneous manufacturing can be also a part of the process of "repositioning" drugs on the market, subject to compliance with the requirements for pharmacy manufacturing and control of the prescribed drugs safety. The possibility of pharmaceutical drug manufacturing also makes it possible to partially resolve issues related to intellectual property. As a result of the carried out analysis, the following hypothesis was confirmed: the legislative changes have a similar legal assessment both in Russia and abroad and correspond to the legal practice in resolving intellectual property issues in relation to pharmacy organizations.

Conclusion. The renewal of a pharmacy production will improve the availability of the drug care to the population, taking into account individual dosages and dosage forms in various therapeutic areas, and can also become a tool for repositioning drugs or clinical testing of new molecules for rare incurable diseases.

Keywords: drugs; pharmacy organizations; extemporaneous production; orphan diseases; patent; invention; intellectual property

Abbreviations: DF - dosage form; SRMRs – State Register of Medicinal Remedies; CCRF – Civil Code of the Russian Federation; EPC – Eurasian Patent Convention; WIPO – World Intellectual Property Organization; DPA – Dutch Patent Act.

ВВЕДЕНИЕ

В России аптечным организациям на законодательном уровне разрешено заниматься изготовлением лекарственных препаратов (ЛП)¹. Экстемпоральное производство было широко распространено в стране до 1990-х годов, однако практически исчезло на фоне экономического кризиса и развития фармацевтической промышленности в 2000-х годах [1–4].

С сентября 2023 года в Российской Федерации вступают в силу изменения к ст. 56 «Изготовление и

отпуск лекарственных препаратов» федерального закона «Об обращении лекарственных средств»². Внесённые изменения предоставят право аптечным организациям при изготовлении ЛП по рецептам врачей использовать препараты, включённые в Государственные реестры лекарственных средств для медицинского применения, а также Единый реестр зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза в установленном порядке.

Авторы статьи поставили цель изучить юридические аспекты законодательного нововведения по изготовлению ЛП в аптечной организации. Также авторами проведён обзор правового регулирования в части возможности использования промышленно произведённых ЛП

¹ Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств». Вступает в силу с 1 сентября 2023 года. [Принят Государственной Думой 22 ноября 2022 года: одобрен Советом Федерации 30 ноября 2022 года]. – М., 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_433279/.

² Там же.

при индивидуальном изготовлении препаратов без нарушения патентного законодательства [1, 5]. Были изучены вопросы правового регулирования патентного законодательства в Российской Федерации в рамках Евразийской Патентной Конвенции и на международном уровне.

ЦЕЛЬ. Анализ юридических аспектов законодательного регулирования по изготовлению лекарственных препаратов в аптечной организации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали общенаучные методы исследования. Информационный поиск осуществляли в базах данных Национального центра биотехнологической информации (National Center for Biotechnology Information, NCBI) и научной электронной библиотеки elibrary.ru, также были изучены пристатейные библиографические списки, использовали базы данных КонсультантПлюс, WIPO Lex (World Intellectual Property Organization), Киберленинка, Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA), PubMed. Нормативно-правовую базу составило законодательство Российской Федерации в сфере обращения ЛП, а также зарубежных стран и патентных конвенций. Предпочтение отдавали источникам, описывающим взаимосвязь экстермпорального аптечного изготовления и его нормативного регулирования, в т. ч. в сфере интеллектуальной собственности.

Поиск проводился по следующим ключевым словам и словосочетаниям: intellectual property, pharmacies+invention, patent, drugs, extemporal+production, orphan+diseases, а также по их русскоязычным аналогам. Были найдены 133 источника информации, включающие научные статьи и нормативно-правовые акты; 50 включены в настоящий обзор. Анализ источников информации, опубликованных с 2013 года по 2023 г., определялся особенностями изменения законодательства в указанной сфере. Ряд найденных источников был удален в связи с отсутствием указанной взаимосвязи и повторами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние производственных аптек в России и его правовое регулирование

В Российской Федерации отсутствует единый реестр аптечных организаций. По данным компании AlphaRM на сентябрь 2021 года³ в стране насчитывалось 70 238 аптечных организаций разной формы собственности, из которых 2017 по данным Росздравнадзора имели право на изготовление ЛП. При этом реально работали только 460 производственных аптек. Практика аптечного изготовления была широко распространена в

стране, однако с 2007 года наметилась тенденция к сокращению внутриаптечного изготовления ЛП и уменьшению количества производственных аптек [5–7]. Одновременно это совпало с ростом фармацевтической промышленности в 2000-х годах. Аптечные организации стали получать меньше рецептов, выписанных врачами. Этому способствовал возросший импорт готовых лекарственных форм (ЛФ) в РФ, становление оптового и розничного звеньев [3, 7].

Особую роль сыграла государственная политика в сфере упорядочивания и стандартизации подходов к оказанию медицинской помощи, что в итоге привело к формализации назначений врачей. На законодательном уровне были закреплены государственные гарантии по оказанию медицинской помощи, которые распространяются исключительно на перечень ЛП промышленного производства⁴, что автоматически ограничило возможность врачей использовать все возможные опции лекарственной терапии. В то же время сохранилась необходимость в удовлетворении потребностей здравоохранения в ЛП, которые не выпускаются в промышленных масштабах [8–12], необходимость обеспечения пациентов препаратами с индивидуальным дозированием [13–15], изготовления ЛП и ЛФ для гериатрической [16] и детской популяции [17–20], пациентам с редкими заболеваниями [21, 22].

Сегодня аптечное изготовление призвано решить ряд проблем, связанных с предоставлением населению редких ЛП [23–26], что позволит обеспечить врачей и пациентов индивидуальными дозировками в индивидуальных ЛФ в различных терапевтических направлениях [27–29]. Это создает необходимость разработки правовых норм для регулирования экстермпорального производства [30–34], лекарственного обеспечения индивидуализированной терапии и социальных гарантий тем пациентам, которые в них нуждаются [35–38]

В 2022 году благодаря принятию поправок в законодательство⁵, производственные аптечные организации с 1 сентября 2023 года получают возможность при изготовлении препаратов, помимо фармацевтических субстанций (как это предусмотрено существующим порядком), использовать препараты, включённые в Государственные реестры лекарственных средств (ГРЛС). Указанное изменение в законодательстве открывает массу дополнительных преимуществ для аптечных организаций, врачей и пациентов [39]. В случае с использованием

⁴ О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов: Постановление Правительства РФ от 29.12.2022 № 2497 // Официальный сайт Правительства Российской Федерации. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUyX8cwl2X7ugk eKRrRGjb.pdf>

⁵ Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

³ Калиновская Е. Сколько производственных аптек осталось в России // Фармацевтический вестник. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://pharmvestnik.ru/content/articles/Skolko-proizvodstvennyh-aptek-ostalos-v-Rossii.html>

готовых ЛФ заводского производства для изготовления препаратов по индивидуальному назначению, основным преимуществом станет возможность индивидуальной фасовки готовых ЛФ [40]. Это позволит улучшить контроль за приёмом препарата для пациента, снизить риски ошибок в его применении амбулаторно, а также уменьшить стоимость для пациента если назначенное количество доз существенно меньше минимального количества в зарегистрированной упаковке [41].

Кроме того, назначение препарата по индивидуальному рецепту врача, который будет перефасовываться аптечной организацией, фактически меняет юридический статус указанного ЛП. В случае если в инструкции по применению ЛП не содержится какого-либо показания, но в то же время в медицинской практике указанное действующее вещество показано для лечения иного заболевания, то назначение такого препарата может быть оплачено государством для льготной категории граждан⁶. Это в особенности важно и для исследователей лекарственных средств, которые могут таким образом изучить действие ЛП для ограниченной когорты пациентов, что может в дальнейшем стать основой для проведения клинических исследований с целью расширения показаний в инструкции. Такой процесс часто именуют «репозиционированием» ЛП в случае, если показание кардинально отличается от того, в отношении которого были проведены первичные клинические исследования [43].

В случае с изготовлением ЛП из разрешённых к выпуску в гражданский оборот фармацевтических субстанций преимущество изготовления индивидуальных ЛФ требует отдельного обсуждения. Во-первых, современные технологические возможности аптечных организаций позволяют перевести твёрдую форму в жидкую, однако здесь необходимо учитывать физико-химические свойства действующего вещества. К примеру, фармацевтическая субстанция дигоксин является нерастворимой в воде, что приводит к формированию осадка в водном растворе. Вместе с тем дигоксин может быть растворён в спирте этиловом, однако многие врачи в неонатологической практике видят серьёзные риски в назначении новорождённым спиртосодержащих препаратов [44]. В этой связи существует возможность использования суспензионной основы для получения равномерного распределения вещества и требуемых свойств. Во-вторых, доступность фармацевтических субстанций позволяет комбинировать различные действующие вещества для обеспечения удобства применения, что

открывает возможности для формирования новых комбинированных форм. Это в особенности важно в тех случаях, где необходимо учитывать воздействие разных веществ на различные мутации одного и того же генетического заболевания, или где требуется объединить несколько действующих веществ в одну ЛФ для обеспечения удобства применения. На основе данных, собранных от пациентов по применению таких ЛФ (серии случаев), можно обосновать проведение дальнейшего исследования ЛП [42]. В-третьих, при наличии фармацевтической субстанции (ввезённой или произведённой самостоятельно) возможно возобновить фармакотерапию популяции пациентов, для которой препарат ранее назначался, но по каким-то причинам его производство и/или поставки прекратились. Аналогичная ситуация прослеживается и с рядом орфанных ЛП, которые в настоящее время не поставляются в Российскую Федерацию. В-четвертых, доступность сырья решает вопрос быстрого доступа ЛП на рынок, поскольку они не подлежат государственной регистрации [45]. Соответственно сокращается время прохождения регистрационных процедур. К примеру, для редкого заболевания гипераммониемия (при котором наблюдается нарушение цикла образования мочевины) в составе комплексной терапии используется натрия бензоат. Данное вещество содержится в составе комбинированного препарата микстуры от кашля и никак не используется в широкой медицинской практике. Однако наличие фармацевтической субстанции позволило разработать экстемпоральную форму для орфанных пациентов и обеспечить их в кратчайшие сроки данным препаратом [13]. Указанный аспект важен для регулирования, поскольку это может позволить снять социальную напряжённость в случае отсутствия какого-либо препарата на рынке. В-пятых, аптечное изготовление может принести существенную выгоду для бюджета, если изготовленные ЛП по индивидуальным рецептам обеспечивают существенную экономию бюджетных средств, что в особенности актуально для ультрадорогостоящих препаратов, применяемых в терапии орфанных заболеваний [46]. Собственный синтез фармацевтических субстанций и изготовление ЛП из указанных субстанций в аптечной организации может обеспечить существенное число пациентов жизненно необходимыми препаратами [47].

Вне зависимости от цели применения экстемпорально изготовленного ЛП, разработчики, врачи и государство должны быть уверены, что такая практика не противоречит действующему международному и национальному законодательству в сфере защиты прав интеллектуальной собственности, поскольку изготовление ЛП осуществляется как в научных, так и в терапевтических целях, а также с коммерческой выгодой для аптечной организации [48].

Существующая нормативно-правовая база запрещает аптечным организациям, имеющим лицензию на осуществление фармацевтической

⁶ Федеральный закон от 30 декабря 2021 г. № 482-ФЗ «О внесении изменений в Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». [Принят Государственной Думой 22 декабря 2022 года: одобрен Советом Федерации 24 декабря 2022 года]. – М., 2022. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_405472/

деятельности, производить фармацевтические субстанции, т.к. законодательством РФ разграничена фармацевтическая и производственная деятельность. В настоящий момент аптечные организации могут изготавливать ЛП только из фармацевтических субстанций, которые входят в ГРЛС. Включение в ГРЛС предусматривает наличие заявителя, которым является как производитель лекарственных средств, так и его законный представитель.

С точки зрения используемой в национальном законодательстве терминологии, в т. ч. в отраслевом федеральном законе⁷, дано чёткое разъяснение того, что является лекарственным средством, а что является фармацевтической субстанцией. Таким образом:

- «лекарственные средства – вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты».

- «лекарственные препараты – лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности».

Таким образом, в рамках реализации ст. 56 отраслевого федерального закона⁸, аптечные организации изготавливают ЛП, поскольку в соответствии с федеральным законом⁹ врачом назначаются пациенту именно ЛП, а не фармацевтические субстанции.

Интеллектуальная собственность и аптеки

Обращение и производство лекарственных средств может быть дополнительно ограничено законодательством Российской Федерации в области интеллектуальной собственности.

Патент на изобретение, относящийся к лекарственному средству, может затрагивать как фармацевтическую субстанцию – непосредственно

действующее вещество, так и распространять своё действие на лекарственное средство в целом – систему активных и вспомогательных компонентов [49].

В тоже время, для ограничения возможности крупных фармацевтических компаний реализовывать т.н. «стратегию обновления» [50], законодательство разных стран содержит меры антимонопольного ограничения в отношении изготовления ЛП аптечными организациями. Должны соблюдаться два основных положения: аптечное изготовление должно отвечать интересам охраны здоровья населения, а также предотвращать ситуации, когда индивидуальное лечение оказывается невозможным.

Сходные положения реализованы в рамках российского законодательства. В соответствии с подпунктом 5 ст. 1359 Гражданского кодекса Российской Федерации (ГК РФ)¹⁰, разовое изготовление лекарственного препарата аптечной организацией по рецепту врача не нарушает исключительного права на изобретение, полезную модель или промышленный образец. Условно норму данного подпункта 5 можно представить в схематичном виде, где производство в аптеке предполагает разовый характер по индивидуальному рецепту лечащего врача (Рис. 1).

Одновременно упоминая формулировка свидетельствует о распространении действия указанной статьи на понятие лекарственное средство, что предполагает более широкую трактовку и действие указанной статьи не по отраслевому признаку, а в отношении сущности применяемого предмета регулирования, которым является ЛП, и содержащаяся в нём фармацевтическая субстанция.

Евразийское законодательство не затрагивает регулирование изготовления лекарственных средств в условиях аптечной организации. Таким образом, в законодательстве Российской Федерации присутствуют предпосылки и юридическая основа для формирования практики широкого использования возможностей производственных аптек.

В отношении действующих изобретений на территории Российской Федерации, относящихся к ЕАПК, можно отметить, что оно сходно с отечественным. Согласно правилу 19 Патентной инструкции к ЕАПК¹¹, не признаются нарушением евразийского патента действия, связанные с разовым изготовлением лекарств в аптеках по рецептам врача.

⁷ Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (последняя редакция). [Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года: одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

⁸ Там же.

⁹ Федеральный закон от 05.12.2022 № 502-ФЗ «О внесении изменений в статью 56 Федерального закона «Об обращении лекарственных средств».

¹⁰ Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть четвертая: Федеральный закон от 18.12.2006 г. № 230-ФЗ: с изм. и доп. [Принят Государственной Думой 24 ноября 2006 года: Одобрен Советом Федерации 8 декабря 2006 года]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64629/.

¹¹ Патентная инструкция к Евразийской патентной конвенции, которая [Утверждена Административным советом Евразийской патентной организации на втором (первом очередном) заседании 1 декабря 1995 г., с изм. и доп., в действующей редакции]. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.eapo.org/ru/documents/norm/instr2022-p1.html>

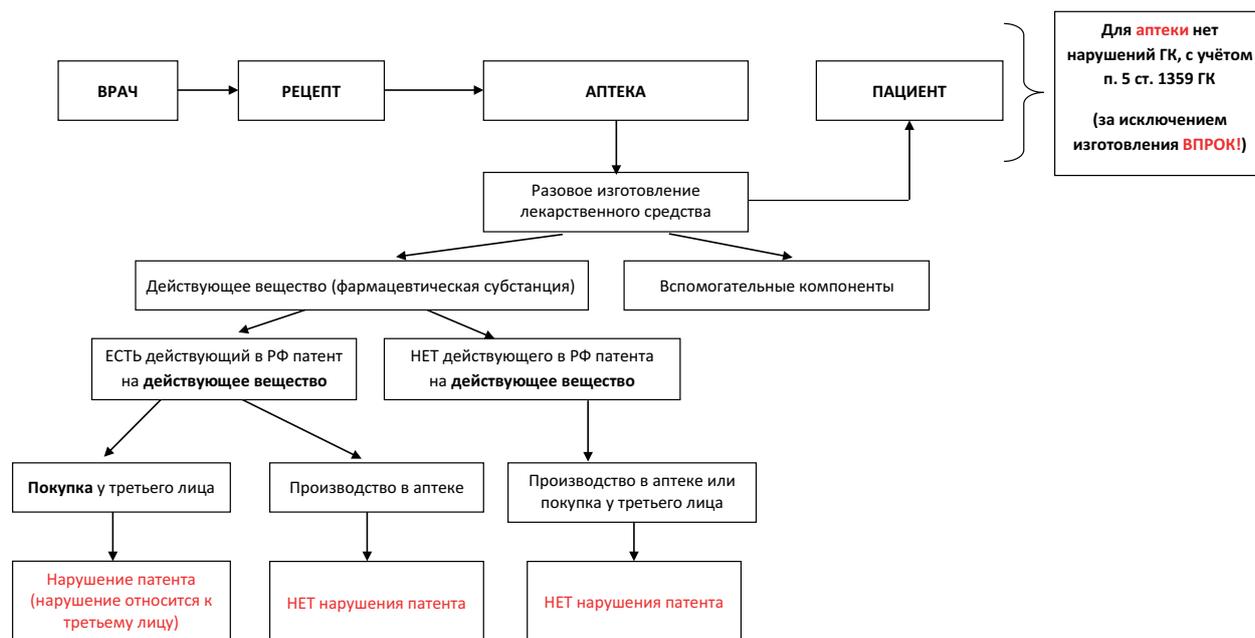


Рисунок 1 – Разовое изготовление лекарственных препаратов по рецепту врача в аптечной организации

Регулирование данного положения стран, входящих в Евразийский экономический союз (ЕАЭС), также можно признать сходным.

Статья 10 Закона Республики Беларусь от 16 декабря 2002 года № 160-З «О патентах на изобретения, полезные модели, промышленные образцы»¹², указывает на то, что не признаются нарушением исключительного права патентообладателя: разовое изготовление лекарственных средств в аптеках по рецепту врача с применением защищённого патентом изобретения. Аналогичные положения содержатся и в ст. 12 Патентного закона Казахстана (использовано понятие «в экстренных случаях»)¹³, ст. 17 подпункт 1 закона Армении «Об изобретениях, полезных моделях и промышленных образцах»¹⁴. В тоже время положения патентного законодательства Кыргызской Республики такой нормы не содержат.

В отношении международной позиции стран, относящихся к «дальнему зарубежью», возможно привести следующую консолидированную позицию, которая отражает подходы ряда иностранных государств к указанной проблеме: в 2014 году Всемирная организация интеллектуальной собственности (ВОИС) провела опрос стран в отношении предоставления обсуждаемых

исключений, результатом которого стала заполненная Анкета¹⁵ и Документ Секретариата постоянного комитета ВОИС по патентному праву по результатам 20-й сессии (Женева, 27–31 января 2014 года) «Ограничения и исключения из патентных прав: разовое приготовление лекарственных средств» (Документ)¹⁶. Документ включает информацию, предоставленную 39 государствами и патентными организациями-участниками, касательно законодательных аспектов ограничения использования экстемпоральных ЛФ. Свою позицию представили: Албания, Армения, Азербайджан, Босния и Герцеговина, Бразилия, Болгария, Хорватия, Кипр, Чешская Республика, Корейская Народно-Демократическая Республика, Дания, Финляндия, Франция, Германия, Греция, Гонконг (Китай), Венгрия, Италия, Япония, Латвия, Литва, Марокко, Норвегия, Филиппины, Польша, Португалия, Республика Корея, Республика Молдова, Российская Федерация, Сербия, Словакия, Испания, Швеция, Таджикистан, Таиланд, Турция, Соединенное Королевство, Вьетнам и Евразийская патентная организация (ЕАПО).

Учитывая подробное изложение позиций, авторами рассмотрены некоторые аспекты:

1. Что касается цели регулирования, то позиция Бразилии предусматривает необходимость учитывать как интересы правообладателя, так и мнение пользователей соответствующих прав, а также вопросы социальной справедливости с помощью применения ограниченных исключений из исключительных прав, которые предоставляются

¹² Закон Республики Беларусь от 16.12.2002 г. № 160-З «О патентах на изобретения, полезные модели, промышленные образцы» (с изменениями, внесенными в соответствии с Федеральным конституционным законом № 275-З от 18.12.2019 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/21279>.

¹³ Патентный закон Республики Казахстан № 427 от 16.07.1999 г. (с изменениями, внесенными в соответствии с Законом Республики Казахстан № 268-VI от 28.10.2019 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/text/539217>.

¹⁴ Закон «Об изобретениях, полезных моделях и промышленных образцах» от 10.06.2008 г. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/5496>.

¹⁵ Questionnaire on Exceptions and Limitations to Patent Rights // WIPO. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.wipo.int/scp/en/exceptions/>.

¹⁶ Постоянный комитет по патентному праву (SCP/20/5). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.wipo.int/edocs/mdocs/patent_policy/ru/scp_20/scp_20_5.pdf

патентным законодательством. Однако, только при том условии, что подобные исключения не вступают в критическое противоречие с его применением и не ведут к неоправданному ущербу для законных интересов патентообладателя, а также интересов третьих лиц (сторон). Соответственно, предполагается, что указанные исключения способствуют доступу инновационных технологий, с учётом взаимной выгоды производителей и пользователей инноваций, с целью соблюдения социального и экономического благосостояния при соблюдении баланса прав и обязанностей.

Республика Кипр и Франция придерживаются постулата о том, что предоставление исключений базируется на принципах общественной справедливости и должно отвечать интересам охраны здоровья граждан.

Позиция Польши состоит в том, что исключения приемлемы в случаях, когда необходимо «индивидуальное» лечение пациента с целью предотвращения ситуации, когда оно окажется невозможным.

В Республике Молдова регулирующие органы настаивают на необходимости исключений с целью повышения доступности лекарственных средств.

Представители Португалии считают важным не ограничивать возможности доступа к лечению пациента и не нарушать коммуникацию врача и пациента.

Доктрина Испании заключается в том, чтобы расширить доступ пациентов к экстенпоральным лекарственным средствам. Таким образом, пациенты могут получать индивидуальную лекарственную помощь, одновременно не нанося ущерб объекту патентных прав.

Регуляторы Германии и Италии также считают, что цель исключений – дать возможность врачам в отдельных случаях прописывать пациентам лекарственные средства, изготавливаемые в производственных аптеках вне зависимости от наличия патентных прав, поскольку патенты не должны ограничивать возможности врача в лечении больного.

Швеция и Соединенное Королевство настаивают на том, что «специалисты фармацевтического профиля должны иметь возможность изготавливать индивидуально ЛП по рецепту врача без риска нарушения патентного права».

Венгерские представители озвучивают цель государственного регулирования исключений как возможность обеспечивать пациентов недорогими и качественными экстенпоральными лекарственными средствами и снизить финансовые расходы в государственной системе здравоохранения.

Швеция выражает сходное мнение: цель государственного регулирования – оказание качественной медицинской и фармацевтической помощи. В то же время, применение исключений используется для незначительного количества пациентов и не наносит ущерб держателю патента.

Норвегия придерживается того, что «изготовление экстенпоральных ЛФ в аптечных учреждениях легитимно, поскольку они готовятся по рецептам врача».

Япония и Республика Корея чётко указывают на факт, что аптечное изготовление – это социально-значимая миссия государства с целью помощи пациентам в восстановлении их здоровья, соответственно, процедуры по экстенпоральному производству не могут рассматриваться с точки зрения патентного права.

Позиция Сербии обусловлена этическими и медицинскими аспектами: при персонификации лечения наличие патента не должно препятствовать изготовлению лекарства в условиях аптеки.

В ответе Латвийской Республики указано, что основной целью исключения является гармонизация патентного законодательства страны с нормативно-правовыми актами государств-членов Евросоюза.

2. Что касается законодательных аспектов регулирования, то анализ приведённого Документа и Анкеты дополнительно иллюстрирует то, как указанная норма об исключении аптечного производства реализована в законодательстве ряда стран.

Во Франции патентное законодательство не распространяется на «разовое или несистематическое» изготовление экстенпоральных лекарственных средств по рецептам врачей (ст. L613-5 Кодекса интеллектуальной собственности Франции)¹⁷.

В ст. 23 Закона о патентах Азербайджана указано: «эпизодический» характер изготовления лекарств в аптечных учреждениях позволяет избежать нарушения исключительных прав патентообладателя.

В соответствии с законодательством Таиланда нарушение действия патентного права не происходит при «изготовлении конкретного лекарственного средства по рецепту врача» (Раздел 36 Закона о патентах Таиланда)¹⁸.

В Турции «право патентообладателя не распространяются на изготовление экстенпоральных ЛФ, поскольку не предполагается их промышленное производство, и данная процедура реализуется в рамках исполнения конкретного рецепта врача» (ст. 85(3) Указа о патентах Турции)¹⁹.

В соответствии с итальянским законодательством «исключение не распространяется на использование активных ингредиентов, изготавливаемых

¹⁷ Кодекс интеллектуальной собственности Франции (версия от 01.09.2012 года). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/11987>.

¹⁸ Закон Таиланда «О патентах» 1979 года (2522) (с поправками, внесенными Законом о патентах (№ 3) ВЕ 2542 (1999)). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/3807>.

¹⁹ Закон Турции № 6769 от 22 декабря 2016 г. «О промышленной собственности». – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/16609>.

промышленным способом» (ст. 68.1(c) Кодекса промышленной собственности Италии)²⁰.

Патентное законодательство Сербии декларирует легитимность исключений, однако оговаривает, что исключение не распространяется на изготовление экстемпоральных ЛФ с целью хранения, а лишь изготовления в аптечных условиях для конкретных медицинских предписаний, для конкретного пациента по рецепту врача (ст. 21, п. 3 Закона о патентах Сербии)²¹.

В то же время категоризация сторон, в чьих интересах используется вышеупомянутое исключение, обычно в соответствующих законодательных актах государств-членов не указывается. Следует отметить, что в большинстве государств нормативно-правовая документация оговаривает не практику применения исключений, а локацию, где могут быть изготовлены лекарственные средства по рецепту врача (например, аптеки или аккредитованные лаборатории).

Основная масса ответов стран-членов указывает на то, что исключение регламентирует право «фармацевтического специалиста» по изготовлению таких ЛП.

Норвежское законодательство гласит, что исключение касается «уполномоченного персонала» аптек, в то время как в ответе Швеции упоминается «персонал аптек» в целом.

В ответах Франции, Германии и Кипра упоминаются как фармацевтические работники, так и врачи, выписывающие рецепты.

Профильные нормативно-правовые акты Таиланда содержат информацию о «профессиональных фармацевтических и/или медицинских работниках».

В Италии право пользования исключением принадлежит «провизорам».

В Португалии исключение релевантно для «любого лица, имеющего легитимное право на изготовление в условиях аптечной организации» (ст. 102 Кодекса промышленной собственности Португалии)²².

Ст. 43 Закона о промышленной собственности Бразилии²³ указывает адресатом исключения, «квалифицированного специалиста».

Законодательство Филиппин дает возможность «профессиональному медицинскому работнику»

воспользоваться своим правом на использование исключения вне зависимости от позиции патентообладателя.

В Таиланде основным требованием к практике исключения является профессиональный статус: «профессиональный фармацевтический работник» или «медицинский работник».

В законодательство отдельных стран-участников включены только общие положения, но некоторые государства-члены устанавливают дополнительные требования в отношении лиц, имеющих право на аптечное изготовление и выписку рецептов.

Патентное законодательство Гонконга гласит, что лекарственное средство должно быть изготовлено по рецепту врача, который имеет соответствующий сертификат (Раздел 75(c) Указа о патентах Гонконга, Китай)²⁴.

В Японии нормативно-правовые акты в области охраны изобретений фармацевтики не препятствуют аптечному изготовлению лекарств, прописанных в рецепте врачом или стоматологом (ст. 69 (3) Закона о патентах Японии)²⁵.

В Соединенном Королевстве профильное законодательство гласит, что только сертифицированный врач или стоматолог имеет право на выписку рецепта (Раздел 60(5)(c) Закона о патентах Соединенного Королевства)²⁶.

3. Что касается объемов экстемпорального производства при использовании исключения, то в большинстве государств законодательство прямо не регламентирует предельное количество единиц лекарственного средства, которое может быть изготовлено в рамках исключения. Тем не менее, в отдельных ответах указано, что исключение применимо в случае «разового» (РФ и Республика Молдова), «несистематического» (Франция, Швеция и ЕАПО) или «штучного» (Франция), «индивидуального» (Финляндия, Венгрия, Италия и Сербия) изготовления лекарственных средств в аптечных условиях.

Таким образом все государства в рамках Документа высказались положительно на вопрос о том, является ли достаточной нормативно-правовая база применения исключений, связанная с патентными правами, касающаяся аптек, для достижения заявленных целей и задач. Важным моментом является то, что все государства отметили отсутствие каких-либо трудностей при практической реализации указанного исключения.

Однако необходимо отметить, что в странах

²⁰ Кодекс промышленной собственности Италии (Законодательный декрет № 30 от 10.02.2005 г.). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/21556>.

²¹ Law on Patents (Official Gazette of the Republic of Serbia No. 99/2011, 113/2017, 95/2018 and 66/2019). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/19365>.

²² Código da Propriedade Industrial (alterado pelo Lei n. 46/2011, de 24/06). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/text/420570>.

²³ Закон Бразилии № 9.279 от 14.05.1996 г. (Закон «О промышленной собственности» с поправками, внесенными Законом № 14.200 от 02.09.2021 г. и предшествующими ему законами). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/21166>.

²⁴ Patents Ordinance (Chapter 514), Китай, Гонконг. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/2049>.

²⁵ Закон «О патентах» Японии (Закон № 121 от 13.04.1959 г. с последними изменениями, внесенными Законом № 63 от 13.05.2011 г.). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/legislation/details/13137>.

²⁶ Patents Act 1977, Соединенное Королевство (Chapter 37, updated up to March 27, 2014). – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.wipo.int/wipolex/ru/text/330537>.

северной Европы (Дания, Норвегия и Швеция) такое исключение не является принятой практикой, поскольку аптечное изготовление лекарств не распространенная процедура.

С учётом приведённых мнений, интересным представляется правоприменительная практика использования указанной нормы в Нидерландах, поскольку развернувшаяся дискуссия показала трудности, с которыми можно столкнуться при её практической реализации.

С 1 февраля 2019 года в Закон о патентах Нидерландов (DPA) были внесены поправки, включающие ограничение исключительного права владельца патента на лекарственное средство. Действие исключительного права теперь содержит важный момент в ст. 53(3) DPA²⁷ «Исключительное право не распространяется на приготовление лекарств для немедленного применения физическими лицами на основании врачебного рецепта в аптеках, а также акты, касающиеся приготовленных таким образом лекарств». Эта часть ст. 53(3) DPA позволяет фармацевтам изготавливать запатентованные лекарства в вышеуказанных обстоятельствах для немедленного использования физическими лицами на основании медицинского рецепта.

Общественный интерес к решению проблемы чрезмерно высоких цен на лекарства в Нидерландах побудил законодательный орган сделать это положение официальным. По словам министра здравоохранения и спорта г-на Брюинса, «отмена ответственности за нарушение патентных прав в некоторых случаях изготовления лекарств экстремально могла бы стать разумной альтернативой дорогим лекарствам». В своем Пояснительном меморандуме о введении в действие положения об импровизации министр экономики г-н Вибес заявил, что «для предотвращения злоупотребления экстремально подготовленным лекарствами исключение должно применяться только к редким случаям, когда фармацевт сам готовит лекарство; случаям по назначению врача; приготовление лекарств для отдельных пациентов»²⁸.

Учёные в Нидерландах согласны с тем, что эта формулировка не позволяет производить запатентованные лекарства на широкой основе. Недавно принятое исключение в DPA следует толковать ограничительно. Общественное мнение в Нидерландах поддерживает немедленное приготовление лекарств как альтернативу дорогим лекарствам. Очевидно, против широкого толкования нового закона будут выступать такие заинтересованные стороны, как патентовладельцы и фармацевтическая промышленность.

²⁷ Rijkswet van 15 december 1994. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://wetten.overheid.nl/BWBR0007118/2021-08-01>.

²⁸ Radboud Ribbert, Amendment to Dutch Patents Act (Rijkssoctrooiwet) Allows for Extemporaneous Preparation of Medicine in Certain Circumstances, March 14.2019. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.gtlaw.com/en/insights/2019/3/amendment-to-dutch-patents-act-rijkssoctrooiwet-allows-for-extemporaneous-preparation-of-medicine>.

ОБСУЖДЕНИЕ

В статье приведён обзор современной практики аптечного изготовления в Российской Федерации, а также проанализированы преимущества указанной деятельности для медицинского сообщества, пациентов и государства. Одним из важнейших преимуществ аптечного изготовления является индивидуальный подход к лекарственной терапии. Одновременно индивидуализация медикаментозного лечения позволяет выработать системное решение для отработки методик лекарственной терапии для особых групп пациентов, для которых экономическая целесообразность регистрации и вывода ЛП на рынок поставлена под сомнение. Обеспечение доступности лекарственной терапии тем не менее отвечает необходимости соблюдения прав граждан.

Кроме того, аптечное изготовление является доступным инструментом в изучении ЛП, назначенных врачом не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению (off-label) или в лекарственных формах/дозировках, отсутствующих на рынке.

Экстемпоральное изготовление также может быть частью процесса «репозиционирования» ЛП на рынке при условии соблюдения требований к аптечному изготовлению и контролю безопасности назначаемых ЛП.

Обзор зарубежного патентного законодательства, в том числе стран ЕАЭС, в отношении ЛП, изготавливаемых в аптечных организациях, показывает, что обсуждаемая законодательная норма в целом не является новшеством, характерным исключительно для Российской Федерации, а законодательно закреплена во многих странах, входящих в ВОИС, в качестве нормы, касающейся исключений, связанных с патентными правами применительно к аптечному производству.

Важно отметить, что, по сути, данная норма концептуально сформулирована примерно одинаково более чем в 30 государствах-членах ВОИС, включая Францию, Испанию, Германию, Италию, Швецию, Соединенное Королевство и многих других. Норма гласит, что именно аптечные работники должны иметь возможность готовить ЛП в индивидуальном случае в соответствии с рецептом врача, не подвергаясь риску, связанному с нарушением патентных прав.

В Российской Федерации в качестве одного из механизмов, позволяющих использовать ЛП без разрешения правообладателя, является реализация положений подпункта 5 ст. 1359 ГК РФ²⁹. Иными словами, разовое аптечное изготовление по индивидуальному рецепту не может расценено как нарушение патента. Прежде всего, это касается таких изобретений, которые относятся к способам получения лекарственных средств или ЛП как таковых, поскольку данные технические решения

²⁹ Гражданский кодекс Российской Федерации. Часть четвертая: Федеральный закон от 18.12.2006 г. № 230-ФЗ: с изм. и доп.

используют либо промышленные технологические способы получения соединений или композиций, входящих в состав лекарственных средств, которые не используются в аптеках, либо относятся к способам применения ЛП, область правоприменения которых сосредоточена на пациентах.

Что касается самих композиций, как объектов изобретения, то признаком разового изготовления является индивидуальный заказ или индивидуальный рецепт, выписанный конкретному физическому лицу в определённый период времени, имеющий иные признаки разового характера – индивидуальный номер и дату выписки, ограниченный срок годности, индивидуально подобранная ЛФ, дозировка и т.д.

Противопоставление термину «разовый» может быть термин «серийный». Следовательно, разовое изготовление лекарственного средства само по себе не должно иметь признаки серийности, т.е. иметь отличия от других рецептов (или заказов) и признаки индивидуальности.

Однако основной проблемой при изготовлении ЛП в аптеке является наличие патента на изобретение, которое относится непосредственно к соединению, т.е. к фармацевтической субстанции. Это связано с тем, что реализация фармацевтической субстанции (отчуждение прав собственности с целью получения коммерческой выгоды), в отношении которой на территории Российской Федерации распространяется исключительные права интеллектуальной собственности, является нарушением прав патентообладателя. При этом, в соответствии со ст. 56 отраслевого федерального закона при изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются фармацевтические субстанции, включённые соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения и государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного

применения в установленном порядке». Соответственно фармацевтическая субстанция, включённая производителем или поставщиком, в ГРЛС, может быть использована для аптечного изготовления в организации, имеющей лицензию.

В тоже время производственная аптека не может самостоятельно производить запатентованные фармацевтические субстанции, и поэтому необходимо разъяснение или введение аналогичной или дополнения текущей статьи, положениями, распространяющимися на производителей фармацевтических субстанций, где разовое производство фармацевтических субстанций не будет признаваться нарушением исключительного права на изобретение, полезную модель или промышленный образец.

Совокупность технологических возможностей российских разработчиков лекарственных средств и получения права на аптечное изготовление может открыть новый путь к «репозиционированию» существующих ЛП или стать основой для создания препаратов орфанных заболеваний, назначаемых в качестве единственной возможной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, новые регуляторные изменения в сфере обращения лекарственных средств, в условиях меняющегося политико-экономического ландшафта и санкционных мер по отношению к Российской Федерации, послужат повышению доступности лекарственного обеспечения и персонализированной лекарственной помощи населению страны.

Возрождение аптечного производства позволит не только улучшить доступность лекарственной помощи населению с учётом индивидуальных дозировок и ЛФ в различных терапевтических направлениях, но и может стать инструментом репозиционирования ЛП или клинической апробации новых молекул для редких неизлечимых заболеваний.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование не имело финансовой поддержки от сторонних организаций.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

А.В. Алехин – постановка задач, концепция, написание и редактирование статьи, финальное утверждение рукописи; Т.Н. Эриванцева – критический анализ научной литературы и нормативно-правовой документации, написание текста рукописи; В.В. Ряженков – анализ научной и методической литературы, внесение замечаний интеллектуального содержания; Н.Б. Лысков – сбор материала, критический анализ литературных источников, написание текста рукописи; Н.А. Алехина – сбор материала, критический анализ литературных источников, написание текста рукописи; М.М. Кузнецова – анализ научной и методической литературы, редактирование и оформление текста рукописи. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Беляцкая А.В., Краснюк И.И., Краснюк И.И., Степанова О.И., Король Л.А., Расстопчина О.В. Использование готовых лекарственных препаратов при экстремальном изготовлении порошков // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2017. – № 1. – С. 82–85.
2. Родионова И.А., Овчаров Е.Г. Фармацевтическая промышленность Российской Федерации // Вестник РУДН. Серия: Экономика. – 2001. – № 1 (7). – С. 70–79.
3. Затравкин С.Н., Вишленкова Е.А., Игнатьев В.Г. Российская фармацевтическая отрасль в 1990-е годы. Сообщение 1. От советского к рыночному // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2022. – Т. 30, № 1. – С. 160–166. DOI: 10.32687/0869-866X-2022-30-1-160-166
4. Раднаева С.Э., Мацкевич И.В., Ухакинова Е.М. Фармацевтическая отрасль в России: анализ и экономические аспекты развития // Вестник Бурятского государственного университета. Экономика и менеджмент. – 2020. – № 3. – С. 31–40. DOI: 10.18101/2304-4446-2020-3-31-40
5. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблемы лекарственного обеспечения лечебно-профилактических учреждений в связи с сокращением внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ремедиум. – 2015. – № 1–2. – С. 43–46.
6. Мороз Т.Л., Рыжова О.А. Проблема доступности лекарственных препаратов внутриаптечного изготовления (на примере Иркутской области) // Ремедиум. – 2020. – № 10. – С. 54–57.
7. Лин А.А., Соколов Б.И., Слепнев Д.М. Фармацевтический рынок: производство лекарственных средств в России // Проблемы современной экономики. – 2013. – № 1(45). – С. 191–195.
8. Ватанская О.А., Жидкова Ю.Ю., Еникеева Р.А. Практическая значимость экстремальной рецептуры в современной фармацевтической практике // Известия Российской военно-медицинской академии. – 2020. – Т. 39, № 53-4. – С. 23–27.
9. Киселева Л.Г. Проблемы и перспективы внутриаптечного изготовления лекарственных препаратов // Ростовский научный вестник. – 2021. – № 5. – С. 46–48.
10. Егорова С.Н. Может ли медицинская организация обойтись без экстремальных лекарственных препаратов? // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 42–46. DOI: 10.30809/solo.1.2021.11
11. Абросимова Н.В., Крюкова И.В. Обеспечение населения Дальневосточного федерального округа лекарственными препаратами аптечного изготовления: проблемы и тенденции // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2022. – № 3(93). – С. 44–48. DOI: 10.33454/1728-1261-2022-3-44-48
12. Рябова Е.И., Гусева О.Л., Рябова Е.В. Об актуальности изготовления экстремальных лекарственных форм в аптеке многопрофильного стационара // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 80–82. DOI: 10.30809/solo.1.2021.26
13. Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Калинина О.В. Экстремальное изготовление лекарственных препаратов: проблемы и решения // Вестник фармации. – 2021. – № 1(91). – С. 48–52. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.1.48
14. Наркевич И.А., Немятых О.Д., Медведева Д.М., Смехова И.Е., Ладутько Ю.М., Стрелков С.В. Организационно-фармацевтические аспекты совершенствования лекарственного обеспечения детей (на примере Санкт-Петербурга) // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2020. – № 1. – С. 31–43. DOI: 10.31549/2542-1174-2020-1-31-43
15. Егорова С.Н., Кондаков С.Э., Гордеев В.В., Белецкий С.О., Хаятов А.Р., Ихалайнен Е.С. Современные проблемы дозирования лекарственных средств для детей в Российской Федерации // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т. 18, № 4. – С. 220–228.
16. Король Л.А., Егорова С.Н., Кудлай Д.А., Краснюк И.И., Сологова С.С., Король В.А., Смолярчук Е.А., Садковский И.А., Мандрик М.А. Современная экстремальная рецептура в системе гериатрической медицины: текущие возможности и будущие задачи. Обзор литературы // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 8. – С. 1020–1027. DOI: 10.26442/00403660.2022.08.201805
17. Тарабукина С.М., Дремова Н.Б. Проблема изготовления в больничной аптеке лекарственных препаратов, назначаемых «off-label» // Современная организация лекарственного обеспечения. – 2021. – Т. 8, № 1. – С. 106–108. DOI: 10.30809/solo.1.2021.36
18. Егорова С.Н., Хаятов А.Р., Шавалиев Р.Ф. Перспективы перевода в промышленное производство экстремальной детской рецептуры // Фармация. – 2014. – № 2. – С. 28–31.
19. Brion F., Nunn A.J., Rieutord A. Extemporaneous (magistral) preparation of oral medicines for children in European hospitals // Acta Paediatr. – 2003. – Vol. 92, No. 4. – P. 486–490. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2003.tb00583.x
20. Saito J., Akabane M., Ishikawa Y., Iwahashi K., Nakamura H., Yamatani A. Retrospective survey of compounded medications for children in Japan // Eur J Pharm Biopharm. – 2020. – Vol. 155. – P. 122–127. DOI: 10.1016/j.ejpb.2020.08.016
21. Dooms M. Pharmacists are initiators in palliative care for patients with rare diseases // Orphanet J Rare Dis. – 2023. – Vol. 18, No. 1. – Art. ID: 141. DOI: 10.1186/s13023-023-02765-8
22. Polak Y., Jacobs B.A.W., Kemper E.M. Pharmacy Compounded Medicines for Patients With Rare Diseases: Lessons Learned From Chenodeoxycholic Acid and Cholic Acid // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 758210. DOI: 10.3389/fphar.2021.758210
23. Haznar-Garbach D, Garbacz G, Weitschies W. Development of oral foams for topical treatment of inflammatory bowel disease // Journal of Drug Delivery Science and Technology. – 2019. – No. 50. – P. 87–292. DOI: 10.1016/j.jddst.2019.01.022
24. Hendrickx K., Dooms M. Orphan Drugs, Compounded Medication and Pharmaceutical Commons // Front Pharmacol. – 2021. – Vol. 12. – Art. ID: 738458. DOI: 10.3389/fphar.2021.738458
25. Мальченкова С.С., Голяк Н.С. Современное состояние экстремального изготовления лекарственных средств в Федеративной Республике Германия // Вестник фармации. – 2022. – № 3(97). – С. 44–56. DOI: 10.52540/2074-9457.2022.3.44
26. Оборин М.С. Проблемы и перспективы импортозамещения в фармацевтической отрасли региона // Научный вестник: финансы, банки, инвестиции. – 2020. – Т. 3, № 52. – С. 185–194.
27. Saleniece I., Korcagina L., Kriger Kr., Vrublevska R., Muceniece R. Studies on extemporal drug storage and expiration dates // European Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2007. – Vol. 32, No. 1. – P. 24–25. DOI: 10.1016/j.ejps.2007.05.0515
28. Кугач В.В. Аптечное изготовление и контроль качества лекарственных средств за рубежом // Вестник фармации. – 2021. – № 2(92). – С. 64–79. DOI: 10.52540/2074-9457.2021.2.64
29. Петров А.Ю., Айро И.Н., Бережная Е.С., Кинев М.Ю., Гончарова Ю.М. Проблемы экстремального изготовления лекарственных форм в аптечных организациях как формы персонализированной фармации в Российской Федерации и за рубежом // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2022. – № 6. – С. 77–84.
30. MacArthur R.B., Ashworth L.D., Zhan K., Parrish R.H. 2nd. How Compounding Pharmacies Fill Critical Gaps in Pediatric Drug Development Processes: Suggested Regulatory Changes to Meet Future Challenges // Children (Basel). – 2022. – Vol. 9, No. 12. – Art. ID: 1885. DOI: 10.3390/children9121885

31. Timko R.J., Crooker P.E. Pharmaceutical compounding or pharmaceutical manufacturing? A regulatory perspective // *Int J Pharm Compd.* – 2014. – Vol. 18, No. 2. – P. 101–111.
32. Minghetti P., Pantano D., Gennari C.G., Casiraghi A. Regulatory framework of pharmaceutical compounding and actual developments of legislation in Europe // *Health Policy.* – 2014. – Vol. 117, No. 3. – P. 328–333. DOI: 10.1016/j.healthpol.2014.07.010
33. Uriel M., Marro D., Gómez Rincón C. An Adequate Pharmaceutical Quality System for Personalized Preparation // *Pharmaceutics.* – 2023. – Vol. 15, No. 3. – Art. ID: 800. DOI: 10.3390/pharmaceutics15030800
34. Блинова М.П., Ильина Т.Ю., Котова Н.И., Криштанова Н.А., Подушкин В.Ю. Контроль качества лекарственных средств аптечного изготовления – современное состояние и перспективы развития // *Инновации в здоровье нации: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Санкт-Петербург, 10–11 ноября 2015 года.* – Санкт-Петербург: ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная химико-фармацевтическая академия» Минздрава России, 2015. – С. 12–15.
35. Carvalho M., Almeida I.F. The Role of Pharmaceutical Compounding in Promoting Medication Adherence // *Pharmaceutics (Basel).* – 2022. – Vol. 15, No. 9. – Art. ID: 1091. DOI: 10.3390/ph15091091
36. Vanhoorne V., Peeters E., Van Tongelen I., Boussery K., Wynendaele E., De Spiegeleer B., Remon J.P., Vervaet C. Pharmaceutical compounding of orphan active ingredients in Belgium: how community and hospital pharmacists can address the needs of patients with rare diseases // *Orphanet J Rare Dis.* – 2019. – Vol. 14, No. 1. – Art. ID: 186. DOI: 10.1186/s13023-019-1154-x
37. Rosenberg N., van den Berg S., Stolkwijk N.N., Jacobs B.A.W., Post H.C., Pasmooij A.M.G., de Visser S.J., Hollak C.E.M. Access to medicines for rare diseases: A European regulatory roadmap for academia // *Front Pharmacol.* – 2023. – Vol. 14. – Art. ID: 1142351. DOI: 10.3389/fphar.2023.1142351
38. Watson C.J., Whitley J.D., Siani A.M., Burns M.M. Pharmaceutical Compounding: a History, Regulatory Overview, and Systematic Review of Compounding Errors // *J Med Toxicol.* – 2021. – Vol. 17, No. 2. – P. 197–217. DOI: 10.1007/s13181-020-00814-3
39. Наркевич И.А., Голант З.М., Юрочкин Д.С., Лешкевич А.А., Эрдни-Гаряев С.Э. Разработка предложений по совершенствованию процессов обращения экстремальных лекарственных препаратов и регулирования рецептурно-производственной деятельности аптечных организаций в Российской Федерации // *РЕМЕДИУМ.* – 2021. – № 4. – С. 14–29. DOI: 10.32687/1561-5936-2021-25-4-14-29
40. Тарасова Е.Н., Колков М.А. Использование готовых лекарственных форм при изготовлении экстремальных лекарственных средств // *Сандеровские чтения: Сборник материалов конференции, посвященной памяти выдающегося отечественного ученого в области технологии лекарств Юрия Карловича Сандера, Санкт-Петербург, 27 января 2023 года.* – Санкт-Петербург: ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, 2023. – С. 82–86.
41. Кузьмина А.В., Асецкая И.Л., Поливанов В.А., Зырянов С.К. Медицинские ошибки при применении антибактериальных препаратов группы карбапенемов. *Качественная Клиническая Практика.* 2016;(4):48-53.
42. Padhy B.M., Gupta Y.K. Drug repositioning: re-investigating existing drugs for new therapeutic indications // *J Postgrad Med.* – 2011. – Vol. 57, No. 2. – P. 153–160. DOI: 10.4103/0022-3859.81870
43. Пелюшкевич А.В., Синева Т.Д., Алексеева Г.М., Караваева А.В. Экстремальные лекарственные формы для детей: перспективы и пути совершенствования // *Медицина: теория и практика.* – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 420–421.
44. Тельнова Е., Загоруйченко А. Фармацевтические субстанции для промышленности и производственных аптек. Проблемы и перспективы решения // *Новая аптека.* – 2021. – № 5. – С. 34–41.
45. Александрович Ю.С., Пшениснов К.В., Фелькер Е.Ю., Абрамова Н.Н., Габруская Т.В. Нарушения цикла синтеза мочевины как причина острой церебральной недостаточности у детей: случай из практики // *Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.* – 2017. – № 1. – С. 74–80. DOI: 10.21320/1818-474X-2017-1-74-80
46. Moloney K. The New Role of the Patented Medicine Prices Review Board (PMPRB) // *McGill Journal of Law and Health.* – 2023. – 2 Blog.
47. Кусмаева Г.И. Анализ правового регулирования рекламы экстремальных лекарственных препаратов // *Дневник науки.* – 2021. – № 8(56). – С. 1–6.
48. Галковская В.Г., Лысков Н.Б., Полякова А.А., Криворучко Т.Е. Заявки на изобретения, относящиеся к производным известных веществ: новый взгляд // *Патенты и лицензии. Интеллектуальные права.* – 2019. – № 8. – С. 24–37.
49. Гаврилова Е.Б., Лысков Н.Б. Патентование лекарственных средств // *Патенты и лицензии. Интеллектуальные права.* – 2019. – № 3. – С. 13–20.
50. Кузнецова Е.Ю., Овчинникова П.П., Семёнчева А.С. Проблема применения лекарственных препаратов «off-label» в России // *Международный научно-исследовательский журнал.* – 2020. – № 9 (99). – С. 133–138. DOI: 10.23670/IRJ.2020.99.9.022

АВТОРЫ

Алексин Алексей Викторович – Советник Министра, Министерство промышленности и торговли Российской Федерации; ассистент кафедры БМТ-3 ФГБОУ ВО МГТУ им. Н.Э. Баумана. ORCID ID: 0009-0003-5882-8994. E-mail: alexhinav@minprom.gov.ru

Эриванцева Татьяна Николаевна – кандидат медицинских наук, заместитель директора ФГБУ ФИПС. ORCID ID: 000-002-7891-9776. E-mail: erivantseva@rupto.ru

Ряженев Василий Вячеславович – доктор фармацевтических наук, заведующий кафедрой регуляторных отношений в области обращения лекарственных препаратов и медицинских изделий, ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-1278-5883. E-mail: ryazhenov_v_v_2@staff.sechenov.ru

Лысков Николай Борисович – начальник Центра химии, биотехнологии и медицины ФГБУ ФИПС). ORCID ID: 0000-0003-4655-9275. E-mail: otd1463@rupto.ru

Алехина Наталья Андреевна – кандидат экономических наук, доцент кафедры регуляторных отношений в области обращения лекарственных средств и медицинских изделий ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0002-0356-9275. E-mail: romakinan@gmail.com

Кузнецова Мария Максимовна – студентка 5-го курса Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). ORCID ID: 0000-0001-9411-9472. E-mail: mariakuznetcova01@gmail.com