

Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации

А. А. Мовсесянц, В. П. Бондарев, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов, Л. Ф. Шимчук

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Статья поступила 15.02.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: Анализ XI и XII изданий Государственной фармакопеи Российской Федерации подтвердил актуальность и необходимость разработки стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов и методов их контроля. Обеспечение безопасности и эффективности этой группы лекарственных препаратов невозможно без наличия современных стандартов качества, выполнения требований, заложенных в них, и информативности методов, определяющих показатели качества того или иного иммунобиологического лекарственного препарата. Систематизация стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов по видам препаратов и методам анализа их показателей, гармонизация требований к показателям качества с ведущими фармакопеями мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей, явились приоритетными задачами при подготовке XIII издания Государственной фармакопеи Российской Федерации.

Ключевые слова: иммунобиологические лекарственные препараты; фармакопея; стандартизация.

Библиографическое описание: Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Шимчук ЛФ. Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 38–41.

Анализ XI и XII изданий Государственной фармакопеи (ГФ) Российской Федерации подтвердил актуальность и необходимость разработки стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) и методов их контроля [1, 2]. Обеспечение безопасности и эффективности этой группы лекарственных препаратов невозможно без наличия современных стандартов качества, выполнения требований, заложенных в них, и, что особенно важно, информативности методов, определяющих показатели качества того или иного ИЛП. Эта группа ранее была представлена только отдельными частными стандартами качества, такими как фармакопейные статьи предприятия (ФСП) при отсутствии общих фармакопейных статей (ОФС). Наличие стандартов качества тем более важно и актуально с учетом значимости этих препаратов, благодаря которым были побеждены или стали управляемыми такие инфекции, как натуральная оспа, полиомиелит, корь, краснуха, дифтерия и др.

ИЛП имеют сложный состав, отличаются многообразием механизмов действия в организме человека, их не всегда можно охарактеризовать физическими или химическими методами, необходимо в первую очередь учитывать их биологические функции, которые могут обладать различным типом биологической активности.

Стандарты качества ИЛП как раз и должны учитывать их особенности, включать в себя все необходимые современные требования к методам и показателям качества. Важно подчеркнуть, что ведущие зарубежные фармакопеи мира не имеют стандартов качества ИЛП. В настоящее время завершается разработка регуляторных документов в рамках Евразийского экономического союза, учитывая, что два крупных члена союза, Белоруссия и Казахстан, при регистрации и обращении лекарственных средств

руководствуются документами Европейской фармакопеи.

Систематизация стандартов качества ИЛП по видам препаратов и методам анализа их показателей, гармонизация требований к показателям качества с ведущими фармакопеями мира, в первую очередь с Европейской фармакопеей, явились приоритетными задачами при подготовке XIII издания Государственной фармакопеи Российской Федерации [3–8].

Производимые в Российской Федерации виды ИЛП, в первую очередь вакцины, по своему качеству в основном соответствуют требованиям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и только по отдельным требованиям, методам испытаний, спектру показателей незначительно отличаются от требований зарубежных фармакопей. Поэтому вполне логично, учитывая особенности рынка обращения лекарственных средств, гармонизация требований к качеству ИЛП. Это тем более важно, что технологии и уровень производства препаратов одного назначения могут быть различны в разных странах, и не всегда в полной мере производство по различным составляющим может соответствовать требованиям надлежащей производственной практики (GMP). Поэтому при подготовке ОФС и ФС было обращено внимание на характеристику состояния производства, особенно на основные технологические этапы производства того или иного ИЛП, т.е. была представлена более полная информация для пользователя ОФС и ФС о тех требованиях (условиях), которые должны обеспечивать выпуск продукции, соответствующей критериям качества, предъявляемым к эффективности, реактогенности и безопасности ИЛП.

Заложенные в стандартах качества требования к качеству готовых ИЛП российских и зарубежных производителей, в основном, соответствуют рекомендациям ВОЗ, но могут отличаться как по показателям и требованиям к ним, так и методам их под-

тверждения. Эти различия создают определенные проблемы при экспертизе новых ИЛП, предлагаемых к обращению в различных странах, в том числе и Российской Федерации. Поэтому вполне обосновано и важно было проведение анализа стандартов качества ведущих стран мира при пересмотре и разработке новых стандартов, гармонизации их с мировыми стандартами, в первую очередь с Европейской фармакопеей. В первую очередь это касается наименования препарата, структуры фармакопейных статей, показателей качества, методов их определения и, что особенно важно, обоснования необходимости определения того или иного показателя, требований к нему, метода определения. В структуре фармакопейных статей важное место было отведено как технологическим аспектам производств, так и характеристикам производственных штаммов микроорганизмов и посевных вирусов, используемым субстратам производства (культурам клеток различного происхождения) и их характеристикам, примесям и веществам, вносимым в препарат (консервантам, стабилизаторам, адъювантам, антибиотикам), и содержанию их в конечном продукте. Анализ методов, используемых для определения показателей качества ИЛП, был основой для внесения в отдельные фармакопейные статьи методов испытаний, которые ранее не применялись при подтверждении качества (например, модификации ИФА или замена методов испытаний *in vivo* на методы *in vitro*).

Положительную роль при подготовке стандартов качества сыграл факт обсуждения проектов с производителями ИЛП и представителями различных ведомств и ассоциации фармацевтических организаций. Всестороннее обсуждение позволило включить в ГФ РФ XIII изд. 90 стандартов качества, из них 42 общие фармакопейные статьи (переходный период для производителей 3 года) и 48 фармакопейных статей (с переходным периодом 2 года).

Впервые разработана и представлена в Государственной фармакопее ОФС «Имунобиологические лекарственные препараты», в которой обозначены виды препаратов, относящиеся к этой группе, их назначение, состав действующих веществ, вспомогательные вещества и др. С учетом сложности и многообразия технологических процессов производства различных ИЛП в структуре ОФС приведены требования к производству и основным условиям, гарантирующим выпуск эффективной, безопасной и качественной продукции. Особое внимание уделяется общим требованиям к показателям качества и методам их определения.

Разработанные впервые и отсутствующие в монографиях ведущих фармакопей мира ОФС «Имуноглобулины человека», «Пробиотики для медицинского применения», «Бактериофаги лечебно-профилактические», «Аллергены», «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», «Биологические методы испытаний препаратов интерферонов с использованием культур клеток» и др. по своей структуре идентичны предыдущей ОФС.

Особое внимание во всех ОФС уделяется вопросам очистки препарата от различных веществ и примесей, используемых в технологическом процессе, стерильности, гарантированной защиты от контаминации посторонними агентами, инактивации микроорганизмов и пр. По требованиям ФС вспомогательные компоненты ИЛП должны быть разрешены к медицинскому применению. Для иммунобиологиче-

ских препаратов, полученных методом генетической инженерии, важно определение содержания белка и ДНК клеток-продуцентов, которые не должны превышать показатели, определенные международными требованиями. Заложены требования к культурам клеток, используемых в производстве ИЛП, к методикам, используемым при проведении испытаний, которые также должны соответствовать международным требованиям и требованиям ведущих фармакопей, что является свидетельством гармонизации данного стандарта качества.

Важной является и разработка ранее отсутствовавших общих фармакопейных статей на отдельные группы ИЛП, такие как «Вакцины и анатоксины», «Имуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные», «Лекарственные средства, полученные методами рекомбинантных ДНК», «Аллергены». Общим для вышеперечисленных и впервые введенных стандартов качества является содержание основных принципов стандартизации и требований к их качеству с учетом особенностей каждой группы препаратов.

Широко применяемые в производстве и контроле вакцин и интерферонов клеточные культуры потребовали разработки специальной ОФС, в которой заложены основные требования и методы аттестации перевиваемых клеточных культур (диплоидных и гетероплоидных). Систематизация этих требований, обоснование применения чувствительных специфических методов контроля качества клеточных субстратов на всех этапах производства, начиная с получения субстрата от доноров и заканчивая готовым продуктом, позволит гарантировать выпуск безопасных и высокоиммуногенных ИЛП.

Одним из условий получения безопасных ИЛП являются и требования к отсутствию в иммуноглобулинах, интерферонах, моноклональных антителах, вирусных вакцинах посторонних агентов, чему посвящена ОФС, излагающая комплексную систему испытаний ИЛП на разных стадиях производства препаратов: в производственных клеточных культурах, объединенных вирусных сборах, посевном вирусе для живых и инактивированных вакцин, объединенных вирусных сборах каждой серии живых вирусных вакцин и пр. При подготовке данной ОФС (как и других) учитывались рекомендации ВОЗ, материалы, изложенные в Европейской фармакопее 7.0, Украинской и Белорусской фармакопеех, и отечественные требования.

Необходимость использования при определении показателей качества многих ИЛП стандартных образцов и референс-препаратов явилась основанием для разработки ОФС, определяющей порядок и принципы разработки и аттестации стандартных образцов, требования к их качеству в соответствии с международными требованиями и рекомендациями ВОЗ. Большое количество ОФС посвящено методам химического и физико-химического анализа, иммунобиологическим, молекулярно-биологическим и биологическим методам анализа, а также дополнительным, специфическим для отдельных групп ИЛП методам. При их подготовке использовались материалы ГФ СССР XI издания (1, 2 вып.), ранее утвержденные нормативные документы, касающиеся исключительно ИЛП (ФС, ФСП, МУ, МУК и др.), а также требования различных фармакопей.

Наряду с ОФС были разработаны (переработаны) ФС на всю номенклатуру ИЛП, определяющие тре-

бования к показателям качества и методы их определения. Основные положения проекта ФС «Плазма крови для фракционирования», касающиеся целесообразности подтверждения показателя «подлинность (видоспецифичность)», расширения методов, подтверждающих вирусную безопасность, температуры хранения плазмы для фракционирования, нашли отражение в окончательном варианте проекта ФС после конструктивного обсуждения представителями различных ведомств ФГБУ РНПЦ «Росплазма» ФМБА России, ФГУП «НПО «Микроген» Минздрава России и др.). В итоге дискуссий было признано целесообразным исключить из ФС показатель «Подлинность», а вирусную безопасность подтверждать иммунологическими методами и методами амплификации нуклеиновых кислот соответствующей чувствительности с тест-системами и наборами реагентов, разрешенных к применению, внесены уточнения по температурному режиму хранения различных препаратов крови.

В процессе подготовки ФС высветились и отдельные проблемы. Так, сегодня в соответствии с Федеральным законом Российской Федерации № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» проведение испытаний на людях с целью определения «специфической активности» аллергенов запрещено, в то время как требования нормативной документации предусматривают определение этого показателя. В такой ситуации необходимо внесение дополнений в действующий закон либо поиск альтернативного метода определения этого показателя, что потребует проведения серьезных исследований, в частности, доказательства возможной корреляции результатов кожных проб и применяемого для определения активности метода ИФА.

Одним из факторов гармонизации российских требований с требованиями международных фармакопей является отказ от практики использования лабораторных животных при определении таких показателей качества, как «иммуногенная активность», «специфическая активность», «токсичность», «безвредность» и переход на методы *in vitro*. Замена методов не может быть чисто механической, этому должны предшествовать серьезные сравнительные исследования, подтверждающие корреляцию обоих методов. Вместе с тем необходимо учитывать многолетний опыт зарубежных стран, перешедших на использование методов *in vitro*. Примером может служить определение показателя «специфическая активность» вакцины против полиомиелита по количественному определению Д-антигена полиовирусов типов 1, 2 и 3 вместо определения активности на животных. Этот метод внесен в ФС «Вакцина полиомиелитная пероральная тип 1, 2, 3, суспензия для приема внутрь». В ряде ФС подобный опыт был учтен, и методы *in vitro* включены в качестве альтернативных.

Приведение к единообразию отдельных показателей качества, определенных отечественной и зарубежными фармакопеями, не всегда представляется возможным. Так, требования отечественной ФС к

вакцине национального календаря прививок — АКДС-вакцине — более жесткие. На территории Российской Федерации эта вакцина успешно применяется с 1964 г. с целью профилактики дифтерии, столбняка и коклюша, обеспечивает 92–98 % профилактическую эффективность и стимулирует выработку не только гуморального, но и клеточного иммунитета. В соответствии с российскими требованиями к этому препарату, основанными на рекомендациях ВОЗ, в проекте фармакопейной статьи определены показатели содержания дифтерийного анатоксина (15 флокулирующих единиц), столбнячного анатоксина (5 флокулирующих единиц), коклюшного компонента (не более 40 млрд коклюшных клеток), в то время как в Европейской фармакопее эти показатели не определены, а содержание алюминия гидроксида и формальдегида больше чем в 2 раза на дозу превышает требования отечественной фармакопеи, не указываются показатели полноты сорбции. Тем не менее при таких различиях по содержанию количества антигенов и других показателей иммуногенная активность отечественной АКДС-вакцины соответствует требованиям и рекомендациям ВОЗ и Европейской фармакопеи, что является ярким свидетельством необходимости разумного подхода к гармонизации как к самим стандартам качества, так и к определяемым ими показателями качества. Процесс гармонизации, безусловно, должен учитывать и специфику требований различных фармакопей.

Издание Государственной фармакопеи XIII издания, впервые посвященной ИЛП и гармонизированной с Европейской фармакопеей, является важным этапом в развитии Государственной фармакопеи, которая будет востребована как производителями ИЛП, так и различными испытательными центрами, осуществляющими контроль их качества. Авторы выражают благодарность всем сотрудникам Испытательного центра медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, принимавшим участие в подготовке ОФС и ФС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Саканян ЕИ, Бунятян НД, Сакаева ИВ. К вопросу о разработке общих и частных фармакопейных статей для Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (1): 50–52.
2. Миронов АН, Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Озерцовский НА, Шимчук ЛФ. Актуальные вопросы по разработке стандартов качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2013; (2): 57–59.
3. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. V. 1–4. 2009.
4. Государственная фармакопея республики Беларусь. Т. 1–3. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2009.
5. Государственная фармакопея Украины. Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр; 2012.
6. European Pharmacopoeia 6.0. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
7. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. Pharmaceuticals and medical devices agency. 2011.
8. United States Pharmacopoeia. 34th, 35th edition. United States Pharmacopoeial Convention; 2012.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.
 Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, проф.
 Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, проф.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, проф.

Шимчук Людмила Федоровна. Начальник лаборатории организации испытаний медицинских иммунобиологических препаратов, канд. биол. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Мовсесянц Арташес Авакович; Movsesyants@expmed.ru

QUALITY STANDARDS FOR IMMUNOBIOLOGICAL MEDICINAL PRODUCTS — NEW TEXTS IN THE STATE PHARMACOPOEIA OF THE RUSSIAN FEDERATION

A. A. Movsesyants, V. P. Bondarev, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, L. F. Shimchuk

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: Analysis of XI and XII editions of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation proved the necessity and relevance of elaborating quality standards for immunobiological medicinal products as well as methods of their control. Assurance of safety and efficacy of this group of medicines could be achieved only by fulfilling the requirements of modern standards of quality and assuming that methods used for assessment of quality parameters of biologicals are adequate and informative. Top priorities addressed during the preparation of the XIII edition of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation were: systematization of quality standards for biologicals on the basis of product types and methods of analysis, and harmonization of requirements for quality parameters with those of the leading world pharmacopoeias, primarily with the European Pharmacopoeia.

Key words: immunobiological medicinal products; pharmacopoeia; standardization.

For citation: Movsesyants AA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Shimchuk LF. Quality standards for immunobiological medicinal products — new texts in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 38–41.

REFERENCES

1. Sakanyan EI, Bunyatyan ND, Sakaeva IV. On the question of elaboration of general monographs and individual monographs for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation 12th edition. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (1): 50–52 (in Russian).
2. Mironov AN, Movsesyants AA, Bondarev VP, Ozeretskovsky NA, Shimchuk LF. Highlights of elaborating pharmacopoeia monographs for immunobiological preparations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (2): 57–59 (in Russian).
3. British Pharmacopoeia. British Pharmacopoeia Commission. V. 1–4. 2009.
4. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. V. 1–3. Minsk: Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavoohranenii; 2009 (in Russian).
5. State Pharmacopoeia of Ukraine. Kharkov: Nauchno-ekspertny farmakopeiny tsentr; 2012 (in Russian).
6. European Pharmacopoeia 6.0. Strasbourg: Council of Europe; 2007.
7. The Japanese Pharmacopoeia. 16th edition. Pharmaceuticals and medical devices agency. 2011.
8. United States Pharmacopoeia. 34th, 35th edition. United States Pharmacopoeial Convention; 2012.

AUTHORS

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

Movsesyants AA. Head of the Testing Center for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Shimchuk LF. Head of the Laboratory for Organization of Testing of Medicinal Immunobiological Products. Candidate of Biological Sciences.