

Основные требования к биологическим показателям при оценке качества лекарственных средств. Возможности валидации биологических методов контроля

Н. П. Неугодова, М. С. Рябцева, Г. А. Сапожникова

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

Статья поступила 06.10.2015 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: В рамках экспертизы и контроля качества лекарственных средств наряду с химическими, физико-химическими, биохимическими и микробиологическими методами широко применяются биологические методы подтверждения подлинности, чистоты и безопасности лекарственных средств. Основные требования к выполнению испытаний по биологическим показателям утверждены Государственной фармакопеей Российской Федерации, однако некоторые аспекты выполнения тестирования описаны недостаточно и напрямую зависят от природы испытуемого лекарственного средства. В данной статье описаны основные требования к введению в нормативную документацию биологических показателей: «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», а также приведены основные аспекты валидации условий испытания и выбора надежного уровня норм качества лекарственного средства.

Ключевые слова: контроль качества; биологические показатели; аномальная токсичность; бактериальные эндотоксины; условия тестирования; валидация.

Библиографическое описание: Неугодова НП, Рябцева МС, Сапожникова ГА. Основные требования к биологическим показателям при оценке качества лекарственных средств. Возможности валидации биологических методов контроля. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 3–8.

Для контроля качества лекарственных средств (ЛС) наряду с химическими, физико-химическими и микробиологическими методами применяются и биологические методы определения подлинности, чистоты и безопасности. Они описаны в разделе «Биологические методы контроля» Государственной фармакопеи Российской Федерации XII издания (ГФ), в следующих общих фармакопейных статьях (ОФС):

Аномальная токсичность (ОФС 42-0060–07);
Пирогенность (ОФС 42-0061–07);
Бактериальные эндотоксины (ОФС 42-0062–07);
Испытание на гистамин (ОФС 42-0063–07);
Испытание на депрессорные вещества (ОФС 42-0064–07);

Аналогичные статьи имеются во всех ведущих фармакопеях мира (США — USP, Европейской — EP, Британской — Br. Ph., Международной — МФ и др.).

Оценка чистоты и безопасности ЛС в соответствии с методами, приведенными в данных статьях, позволяет контролировать содержание таких примесей, как: пирогены, гистамин и гистаминоподобные вещества, а также любые неидентифицированные примеси, способные образовываться в ЛС при нарушении условий производства, хранения или транспортировки.

Основные биологические показатели были впервые введены в России в ГФ IX издания в 1961 году. Так как на тот момент ни понятия Европейского союза (ЕС), ни EP еще не было, эти статьи гармонизированы с USP и МФ. Условия проведения биологических испытаний изначально установлены в соответствии с требованиями этих фармакопей. За более чем пятидесятилетний период тексты отечественных ОФС претерпели ряд изменений, и на сегодняшний день они в основном гармонизированы с ведущими фармакопеями мира, а также достаточно полно и

подробно описаны с методической точки зрения. В то же время в нормативной документации (НД) на аналогичные ЛС часто наблюдается варибельность биологических разделов в отношении норм и условий выполнения испытаний, т.е. предъявляются различные требования к качеству ЛС (табл. 1). Это преимущественно обусловлено отсутствием нормативно-правовой базы, регламентирующей требования к введению в НД испытаний по биологическим показателям, и отсутствием утвержденной процедуры, описывающей подходы к выбору параметров их выполнения.

Наиболее часто данная проблема возникает для двух показателей: «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность». В разделе «Аномальная токсичность» сложности при подборе условий выполнения испытаний возникают из-за большого числа взаимосвязанных параметров (доза, объем, путь и скорость введения, срок наблюдения), которые могут меняться в зависимости от индивидуальных свойств испытуемого ЛС. Раздел «Бактериальные эндотоксины» с методической точки зрения описан более подробно. Данный тест занимает лидирующее место среди всех биологических показателей, поэтому и количество замечаний к данному разделу наибольшее. В России среди НД, поступающих на экспертизу, показатель «Бактериальные эндотоксины» встречается в 55 % документов на парентеральные препараты и субстанции для их изготовления; показатель «Пирогенность» — в 14 % документов, а «Аномальная токсичность» — в 25 %. Вклад остальных биологических методов составляет около 6 %. В США и странах ЕС наблюдается похожая тенденция. Так в USP 38-го издания из более 750 монографий на инъекционные лекарственные препараты (ЛП) и субстанции для их изготовления около 89 % содержат показатель «Бак-

Таблица 1

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НОРМ И УСЛОВИЙ ВЫПОЛНЕНИЯ ИСПЫТАНИЙ ПО БИОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ

Показатель «Бактериальные эндотоксины»		Показатель «Аномальная токсичность»		
Норма содержания БЭ, ЕЭ/мг	Количество рассмотренных НД	Тест-доза, мг/мышь	Время введения, с	Количество рассмотренных НД
Калия хлорид		Цефоперазон		
0,003	3	10	5	1
0,005	2	20		3
0,0125	2	25		2
0,0375	2	40		1
0,087	1	50		6
0,118	2		Цефтриаксон	
0,12	2	30	5	23
Лидокаина гидрохлорид			30	5
0,0125	1		60	1
0,05	1	Цефазолин		
0,175	2	25	5	10
0,875	2		30	1
1,1	7	40	5	4
1,17	2	50		1
Метронидазол		Имипенем+Циластатин (тест-доза по сумме действующих веществ)		
0,7	1			
0,35	6	2,5	3	1
0,24	1	5	5	3
0,07	5	10		12
0,05	1	20		2

териальные эндотоксины», 6 % не содержат биологических методов контроля, 3 % — включают показатель «Пирогенность» и по 1 % статей содержат показатель «Аномальная токсичность» и остальные биологические методы.

Цель настоящей статьи — анализ основных ошибок, встречающихся в разделах НД «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», а также разъяснение основных требований к выбору надлежащего уровня норм качества фармацевтического продукта и валидации условий испытаний по данным показателям.

СТАНДАРТЫ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СЕГОДНЯ

Стандарты качества ЛС определяются, в первую очередь, стремлением обеспечить сохранение здоровья и безопасность пациента. При этом требования к выбору надежного уровня норм качества ЛС на протяжении длительного периода времени не были закреплены документально, а содержались в методических указаниях и носили рекомендательный характер [1, 2].

На сегодняшний день ведется активная работа по актуализации нормативно-правовой базы в области контроля качества ЛС. В рамках подготовки XIII издания ГФ РФ внесены некоторые уточнения условий выполнения испытаний по биологическим показателям. Для основных биологических тестов утверждены обновленные ОФС, приказ Минздрава России от 21.10.2014 г. № 768 «Об утверждении общих фармакопейных и фармакопейных статей». Взамен статьи «Инъекционные лекарственные формы», ГФ XI из-

дания (выпуск 2, стр. 140) утверждена ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения», которая гармонизирована с ЕР, и конкретизирует требования к введению биологических показателей в НД на парентеральные препараты. Согласно новой ОФС, к лекарственным формам для парентерального применения относятся «стерильные лекарственные формы, предназначенные для введения в организм человека путем инъекций, инфузий или имплантации (с нарушением целостности кожных покровов или слизистых оболочек, минуя желудочно-кишечный тракт)». ЛС для парентерального применения, а также фармацевтические субстанции, используемые для их приготовления, должны выдерживать испытания на:

- бактериальные эндотоксины или пирогенность;
- аномальную токсичность;
- на гистамин и/или депрессорное действие.

Требования к выполнению конкретных испытаний отражены в соответствующих ОФС.

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЭНДОТОКСИНЫ

ОФС «Бактериальные эндотоксины» для ГФ XIII издания включает наиболее полное и подробное изложение методики выполнения показателя. Помимо уточнения отдельных методических вопросов, в новую статью введены инструментальные (кинетические) методы, которые, в отличие от гель-тромб теста, позволяют количественно оценить содержание бактериальных эндотоксинов, и учтена возможность использования блокатора β-глобулинов для предотвращения ложноположительной реакции с ЛАЛ-реакти-

вом. Данные дополнения расширяют сферу применения теста.

Многолетний опыт экспертизы документов по показателю «Бактериальные эндотоксины» и анализ основных ошибок, возникающих при изложении раздела, позволяет разделить их на три основные группы.

1. Установленная норма содержания бактериальных эндотоксинов (БЭ) не соответствует максимальной разовой дозе, указанной в инструкции.

Предельное содержание БЭ, выраженное в единицах эндотоксина (ЕЭ) на мг, мл, МЕ или единицу упаковки, определяется способом введения ЛП в организм и зависит от количества эндотоксина, которое человек может получить этим способом без патологических последствий. При расчете нормы необходимо проверять соответствие доз, указанных в инструкции по медицинскому применению на конкретный ЛП и типовой клинико-фармакологической статье Государственного реестра ЛС [3].

В новой редакции ОФС норма содержания бактериальных эндотоксинов для ЛП, дозируемых на m^2 поверхности тела, снижена до 100 ЕЭ/ m^2 . Ужесточение данной нормы продиктовано тем, что подобная система дозирования применяется, как правило, для противоопухолевых препаратов или препаратов для лечения аутоиммунных или системных заболеваний, которые применяются в комплексной терапии с другими инъекционными препаратами. В результате подобной терапии может наблюдаться кумуляция бактериальных эндотоксинов, поступающих в организм пациента практически одновременно.

2. Отсутствие описания пробоподготовки для нерастворимых в воде субстанций и сложных для анализа лекарственных форм.

В отдельных случаях стандартная пробоподготовка с использованием воды для ЛАЛ-теста не позволяет выполнить тест и получить адекватные результаты. Чаще всего такие проблемы возникают для водонерастворимых субстанций. Например, винпоцетин и рифампицин требуют приготовления растворителя по специальной прописи, а такие субстанции, как доцетаксел, флуфеназин, вориконазол и др. хорошо растворяются в этиловом спирте [3–5]. Также сложности возникают при испытании пролонгированных форм ЛП, содержащих микросферы или импланты, или масляные растворы [6]. В случае нестандартной пробоподготовки должны быть представлены валидационные материалы по подбору условий. Методика растворения должна быть подробно описана в тексте раздела.

3. Указание на альтернативность тестов «Пирогенность» и «Бактериальные эндотоксины».

Оба метода определения наличия пирогенных примесей являются однонаправленными, но не аналогичными, в силу различной специфичности и чувствительности к пирогенам. ЛАЛ-тест высокоспецифичен по отношению к эндотоксинам грамотрицательных бактерий. Чувствительность его во много раз превышает чувствительность теста на кроликах *in vivo*. Тест «Пирогенность» значительно менее чувствительный, но позволяет выявить наличие в испытуемом образце пирогенных загрязнений любой природы. В связи со значимыми различиями в специфичности тестов, указание на альтернативность недопустимо. Требование наличия только одного из двух однонаправленных тестов закреплено в «Руководстве по испытанию на бактериальные эндотоксины» ЕР (п. 5.1.10).

АНОМАЛЬНАЯ ТОКСИЧНОСТЬ

Показатель «Аномальная токсичность» выявляет наличие нерегламентированных примесей в составе ЛС, что выражается в повышении токсичности и возникновении интоксикации или гибели животных в ответ на введение ЛС. Увеличение количества нерегламентированных примесей может произойти в результате разложения ЛС при неправильном хранении или транспортировке, а также ошибок или изменений процесса производства, не предусмотренных регламентом.

Согласно ОФС «Аномальная токсичность» и ОФС «Лекарственные формы для парентерального применения» испытанию на «Аномальную токсичность» подлежат «ЛС, получаемые из веществ природного происхождения, например, крови, органов, тканей человека или животного, растительного сырья, микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности при производстве из них готовых лекарственных форм, в основном, для парентерального применения». Данный раздел также следует включать в НД на инъекционные и инфузионные лекарственные формы в упаковках из полимерных материалов. Если контроль по показателю «Аномальная токсичность» выполняется для субстанции и готовая лекарственная форма, изготовленная из данной субстанции, не содержит вспомогательных веществ, то показатель можно не включать в НД на данную форму.

Испытания по показателю «Аномальная токсичность» следует выполнять в соответствии с требованиями соответствующей ОФС. Отступления от условий, прописанных в фармакопее, могут быть оправданы только недопустимостью внутривенного введения и невозможностью соблюдения указанной скорости введения. Подобные случаи должны быть валидированы.

Самой распространенной ошибкой при разработке раздела «Аномальная токсичность» является *неправильный выбор тест-дозы, скорости и пути введения испытуемого образца.*

Величину тест-дозы для каждого конкретного ЛС следует определять на этапе доклинических (неклинических) исследований, при изучении острой токсичности на мышах, при определении токсикометрических показателей [7, 8]. При выборе тест-дозы необходимо исходить из величины максимально переносимой дозы (МПД), которая близка к LD_{10} . Именно на этой величине основан фармакопейный метод «Аномальная токсичность» — основной тест, который допускает гибель 1 из 10 животных, взятых в испытание (т.е. общее количество погибших животных в двух постановках должно составлять не более 10 % от общего числа использованных животных). В случае невозможности введения ЛС в дозе близкой к LD_{10} , тест-дозу рассчитывают на основании максимальной терапевтической дозы, с учетом коэффициента межвидового пересчета доз, увеличивая ее до предельно допустимого уровня.

Подбор тест-дозы осуществляют для пути и скорости введения, которые будут указаны в тексте раздела. Способ введения должен обеспечивать максимально жесткие условия проведения испытания, т.е. превосходить по биодоступности ЛС терапевтический путь введения или, как минимум, соответствовать ему. Если внутрисосудистый способ введения невозможен (суспензии, масляные растворы и т.п.), тогда допускается внутримышечный путь введения [9–11]. Внутривенный путь введения всегда

является предпочтительным, т.к. обеспечивает максимальную биодоступность.

Скорость введения ЛС нормируется только для внутрисосудистого пути. С момента введения в текст ГФ показателя «Аномальная токсичность» скорость введения составляет 0,1 мл/с. Установленная скорость является оптимальной для выполнения токсикологических испытаний и позволяет коррелировать результаты, полученные в разных исследовательских лабораториях. Изменение скорости введения потребует пересмотра всех тест-доз на ЛС, разработанные более чем за 50 лет [12, 13].

Вторая по распространенности проблема в отношении раздела «Аномальная токсичность» — его *необоснованное исключение из НД*.

Несмотря на то, что брак по показателю «Аномальная токсичность» на стадии экспертизы выявляется достаточно редко, примерно 2–3 серии ЛП в год, в свете снижения числа ЛС, контролируемых по данному показателю, в европейских странах и США регулярно возникают сообщения о нежелательных последствиях при применении ЛП. Только в ЕС от нежелательных последствий при приеме медицинских препаратов ежегодно умирают 197 тыс. чел., потери составляют 79 млрд евро [13]. Среди подобных случаев наибольший резонанс получили скандалы вокруг таких некачественных ЛП, как: L-триптофан (Showa Denko, 1989), Vioxx (Merck, 2004), метилпреднизолон ацетат (New England Compounding Center, 2012), вакцина от гепатита В (BioKangtai, 2013), которые привели к гибели десятков пациентов и выплате колоссальных компенсаций [14, 15]. Возникновение подобных случаев является подтверждением неспособности существующего комплекса мер для выявления токсических примесей (включая расширенную характеристику продукта, соблюдение принципов GMP, а также контроль качества только с использованием физико-химических методов) обеспечить безопасность фармацевтического продукта для потребителя [16]. На этом фоне биологические тесты являются более универсальными [17].

В отличие от большинства физических и химических методов, специфичность теста «Аномальная токсичность» позволяет выявить токсичность ЛС, превышающую установленный ранее уровень, а не конкретную примесь или родственное соединение. Ошибочное прочтение значения теста, несоблюдение требований к стандартизации тест-объекта и неправильный подбор условий тестирования — основные причины возникновения ложноположительных и ложноотрицательных результатов, а также невозможности метода, что в итоге и приводит к дискредитации значимости данного показателя.

Наглядным подтверждением показательности теста «Аномальная токсичность» является наметившаяся у некоторых производителей тенденция к преднамеренному снижению уровня требований к ЛП по данному показателю. Так, например, для препаратов цефтриаксон натрия стандартными условиями выполнения теста «Аномальная токсичность», обеспечивающими надежный уровень контроля за возникновением нежелательных примесей, являются: тест-доза 30 мг на мышь, внутривенно, со скоростью 0,1 мл/с, период наблюдения 48 ч [18]. Однако недобросовестные производители зачастую смягчают условия выполнения испытания, изменяя требования раздела «Аномальная токсичность», а именно — снижая скорость введения до 0,1 мл за 3–6 с, или уменьшая тест-дозу. Выполнение испытания в таких условиях нецелесообразно, т.к. независимо от каче-

ства субстанции ЛС выдерживает испытание, в то время как проведение теста в стандартных условиях позволяет выявить субстанции более низкого качества.

ВАЛИДАЦИЯ

Оценку правильности выбора условий испытаний по биологическим показателям и достаточности уровня норм качества фармацевтического продукта, с учетом всех возможных факторов влияния на достоверность результатов, следует проводить на основании анализа экспериментальных данных, полученных в рамках валидационных испытаний. Для фармакопейных биологических методов валидация как таковая была выполнена ранее при разработке метода, поэтому валидационные испытания должны подтверждать возможность проведения испытания испытуемого ЛС в выбранных условиях.

Для теста «Бактериальные эндотоксины» описание валидационных процедур приведено в тексте ОФС, которые приведены в разделах «Подтверждение заявленной чувствительности ЛАЛ-реактива» и «Тест ингибирования/потенцирования».

В первом случае подтверждаются: работоспособность лабораторного оборудования, программного и аппаратного обеспечения; правильность выполнения аналитиком процедуры тестирования; чувствительность лизата или линейность стандартной кривой и др. Во втором случае — возможность образования геля при взаимодействии испытуемого образца и ЛАЛ-реактива. В дальнейшем валидацию рабочих разведений следует выполнять не менее чем на трех сериях продукта, желательно на конце срока годности. Процедуру выполняют в соответствии с разделом «Мешающие факторы». В результате испытаний не должно наблюдаться ни ингибирования, ни потенцирования реакции гелеобразования.

Для теста «Аномальная токсичность» под валидационными испытаниями следует понимать подтверждение адекватности условий его выполнения. Это предполагает экспериментальное определение переносимости доз — т.н. «раститровку» ЛС в выбранных условиях с целью определения максимальной переносимой дозы или максимальной возможной (в случае наличия технических ограничений в выполнении теста) [7].

Поскольку валидация тест-объекта, в качестве которого выступают животные, невозможна, а дополнительная постановка положительного и отрицательного контролей противоречит принципам гуманного обращения с животными, используется подтверждение приемлемости условий испытаний. Для этого выполняется стандартизация как самого тест-объекта, так и условий содержания животных — температура и влажность, кратность воздухообмена, режим кормления, санитарное состояние и др. Кроме того, ежедневно контролируются условия выполнения испытаний, которые могут оказать влияние на достоверность результатов: работоспособность лабораторного оборудования, правильность выполнения аналитиком процедуры разведения испытуемого препарата, тестирования и др.

В случае исследования новых классов препаратов, например биоаналогов, моноклональных антител, конъюгатов, для которых еще не накоплен большой опыт производства и применения в клинической практике, очень важно помнить: «Чем полнее будет проведен опыт на животных, тем менее часто больным придется быть в положении опытного объекта со

всеми печальными последствиями» (И. П. Павлов). Поэтому для новых оригинальных препаратов необходимо проводить особенно тщательно установление норм качества и условий испытания ЛС [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ основных ошибок и недочетов, встречающихся в тексте разделов НД на отечественные и зарубежные ЛС по показателям «Бактериальные эндотоксины» и «Аномальная токсичность», на основании чего разъяснены требования для выбора адекватных условий проведения испытаний, а также подходы к выбору надлежащего уровня норм качества ЛС. Поскольку в настоящее время не существует технологий, способных полностью заменить тесты на животных, соблюдение данных рекомендаций позволит повысить надежность контроля качества ЛС по биологическим показателям и обеспечить необходимый уровень безопасности ЛС.

Следует отметить, что в связи с гуманизацией общества, внедрением принципов GMP и GLP и Директивы 2010/63/ЕС «О защите животных, используемых для научных целей» в Европе в последние годы отмечается устойчивая тенденция к снижению количества биологических испытаний с использованием экспериментальных животных. Данная тенденция, однако, отразилась преимущественно на доклинических исследованиях. В отношении контроля качества ЛС с применением фармакопейных биологических методов ситуация достаточно стабильна.

В России вклад биологических методов в контроль качества ЛС сохраняется еще на достаточно высоком уровне, что связано с отсутствием необходимой нормативно-законодательной базы, медленным переходом к системному обеспечению качества ЛС и большим количеством производителей и дистрибьюторов. В то же время не отрицается и общемировая тенденция к индивидуальному подходу оценки безопасности ЛС с использованием альтернативных методов контроля, которые должны быть специфичны, чувствительны и отработаны на стадии доклинических исследований. «Необходимо прямое сравнение безопасности лекарств в тестах на животных с батареями тестов, основанных на биологических основах человека» [18].

ЛИТЕРАТУРА

- Северцев ВА, Машковский МД, Багирова ВЛ. и др. Методические рекомендации по введению раздела «Испытание на пирогенность» в НТД для вновь разрабатываемых инъекционных лекарственных средств, а также воды и других жидкостей, используемых при их изготовлении, и изделий, с которыми соприкасаются или в которых содержатся растворы для инъекций. Методические рекомендации. М.; 1990.
- Юргель НВ, Косенко ВВ, Давыдова КС, Буданов СВ, Багирова ВЛ, Ковалева ЕЛ. и др. Правила составления, изложения и

- оформления стандартов качества на фармацевтические субстанции. Методические рекомендации. М.; 2009.
- Государственный реестр лекарственных средств. Том II, ч. 1, 2. М.: Официальное издание; 2009.
- Шаповалова ОВ, Долгова ГВ, Неугодова НП. Особенности проведения разработки раздела «Бактериальные эндотоксины» для субстанций антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(11–12): 34–58.
- Шаповалова ОВ, Долгова ГВ, Неугодова НП, Сапожникова ГА. Методические подходы к разработке показателя «Бактериальные эндотоксины» в фармацевтических субстанциях. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (2): 47–50.
- Шаповалова ОВ, Долгова ГВ, Неугодова НП, Долгова ГВ, Сапожникова ГА. Использование органических растворителей для определения показателя «Бактериальные эндотоксины» в фармацевтических субстанциях, нерастворимых в воде. Антибиотики и химиотерапия 2013; (9): 41–4.
- Меркулова ЮВ, Долгова ГВ, Неугодова НП, Чайка ЛА, Гомон ОН, Шаповалова ОВ. Особенности проведения испытания на бактериальные эндотоксины лекарственных средств в виде масляных растворов. Фармаком 2008; (1): 67–73.
- Першин ГН. Методы экспериментальной химиотерапии. М.: Медицина; 1971.
- Крылов ЮФ, Кивман ГЯ. Биологический контроль безопасности лекарственных средств М.: Медицина; 1985.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Хайретдинова МН, Померанцева ТЯ, Сапожникова ГА, Верстакова ОЛ. Процедура выполнения фармакопейного показателя «Аномальная токсичность» на примере антибиотиков. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(7–8): 19–26.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Сапожникова ГА, Лутцева АИ. Подходы к оценке безопасности биоаналогов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2012; (3): 32–4.
- Шаройкина МВ, Ковалева ЕЛ, Неугодова НП. Методические подходы к оценке аномальной токсичности антибиотиков цефалоспоринового ряда. Сеченовский вестник 2014; 16(2): 111.
- Неугодова НП, Долгова ГВ, Померанцева ТЯ, Хайретдинова МН, Сапожникова ГА. Влияние параметра «Скорость введения» при выполнении теста «Испытание на токсичность». Антибиотики и химиотерапия 2009; (1): 53–5.
- Шаройкина МВ, Рябцева МС, Ковалева ЕЛ, Неугодова НП. Влияние параметра «Скорость введения» при выполнении теста «Аномальная токсичность» на обеспечение качества антибиотика группы цефалоспоринов — цефтриаксона. Антибиотики и химиотерапия 2015; (1–2): 35–8.
- Карпищенко НН, Грачева СВ. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях. М.: Профиль-2С; 2010.
- The Triptofan Incident. European Federation of Biotechnology. Fact Sheet 1. Available from: <http://www.quackwatch.com/01Quackery-RelatedTopics/DSH/triptofan.html>.
- U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/default.htm>.
- Гарбе ЙХО, Озборн С, Беггс К, Болст М, Йос А, Киташова АА, и др. Исключение теста на аномальную токсичность в качестве теста контроля качества: исторический анализ данных и научные знания. Разработка и регистрация лекарственных средств 2015; 2(11): 184–92.
- Карпищенко НН. Альтернативы биомедицины. М.: Межнакадемическое издательство ВПК; 2010.

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.
 Неугодова Наталья Петровна. Начальник лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Рябцева Мария Сергеевна. Эксперт 2-й категории лаборатории фармакологии, канд. биол. наук.
 Сапожникова Галина Алексеевна. Ведущий эксперт лаборатории фармакологии.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Неугодова Наталья Петровна; neugodova@expmed.ru

BASIC REQUIREMENTS FOR BIOLOGICAL CRITERIA IN DRUG QUALITY EVALUATION. VALIDATION OF BIOLOGICAL CONTROL METHODS

N. P. Neugodova, M. S. Ryabtseva, G. A. Sapozhnikova

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: Drug quality evaluation and control involve extensive use of biological methods in addition to chemical, physico-chemical and microbiological ones in order to ensure drug identity, purity and safety. Basic requirements for biological testing criteria are stated in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, however some aspects of testing are not described in sufficient detail and depend on the nature of a medicine to be tested. The present article describes basic requirements for introducing «Bacterial endotoxins» and «Abnormal toxicity» parameters to normative documentation. It also outlines basic aspects of test conditions validation and determination of an adequate level of drug quality standards.

Key words: quality control; biological criteria; abnormal toxicity; bacterial endotoxins; test conditions; validation.

For citation: Neugodova NP, Ryabtseva MS, Sapozhnikova GA. Basic requirements for biological criteria in drug quality evaluation. Validation of biological control methods. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 3–8.

REFERENCES

- Severtsev VA, Mashkovskiy MD, Bagirova VL, et al. Guidelines for the introduction of the section «pyrogen test» in the technical documentation for the newly developed injectable drugs, as well as water and other fluids used in their manufacture, and articles, which touch or that contain solutions for injection. Guidelines. Moscow; 1990 (in Russian).
- Yurgel NV, Kosenko VV, Davydova KS, Budanov SV, Bagirova VL, Kovaleva EL, et al. Rules of compilation, presentation and design quality standards for pharmaceutical substances. Guidelines. Moscow; 2009 (in Russian).
- State register of medicines. V. II, parts 1 and 2. Moscow: Official publication; 2009 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP. Features of the development of section «Bacterial endotoxins» for antibiotic substances. *Antibiotiki i himioterapiya* 2008; 53(11–12): 34–58 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA. Methodological approaches to the elaboration of «Bacterial endotoxins» index in the pharmaceutical substances. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2012; (2): 47–50 (in Russian).
- Shapovalova OV, Dolgova GV, Neugodova NP, Sapozhnikova GA. The use of organic solvents to determine of «Bacterial endotoxins» index in the water-insoluble pharmaceutical substances. *Antibiotiki i himioterapiya* 2013; (9): 41–4 (in Russian).
- Merkulova YuV, Dolgova GV, Neugodova NP, Chayka LA, Gomon ON, Shapovalova OV. Properties of the test to bacterial endotoxins of medicines in the form of oily solutions. *Farmakom* 2008; (1): 67–73 (in Russian).
- Pershin GN. Methods of experimental chemotherapy. Moscow: Meditsina; 1971 (in Russian).
- Krylov YuF, Kivman GYa. Biological control of drug safety. Moscow: Meditsina; 1985 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Hayretdinova MN, Pomerantseva TYa, Sapozhnikova GA, Verstakova OL. The procedure of the implementation of pharmaceutical index «Abnormal Toxicity» by the example of antibiotics. *Antibiotiki i himioterapiya* 2008; 53(7–8): 19–26 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Sapozhnikova GA, Lutseva AI. Approaches to the assessment of biosimilars safety. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (3): 32–4 (in Russian).
- Sharoykina MV, Kovaleva EL, Neugodova NP. Methodical approaches to the estimation of abnormal toxicity cephalosporin antibiotics. *Sechenovskiy vestnik* 2014; 16(2): 111 (in Russian).
- Neugodova NP, Dolgova GV, Pomerantseva TYa, Hayretdinova MN, Sapozhnikova GA. Effect of parameter «Injection rate» during the test «The test for toxicity». *Antibiotiki i himioterapiya* 2009; (1): 53–5 (in Russian).
- Sharoykina MV, Ryabtseva MS, Kovaleva EL, Neugodova NP. Effect of parameter «Injection rate» during the test «Abnormal Toxicity» to ensure the quality of the antibiotic cephalosporin group — ceftriaxone. *Antibiotiki i himioterapiya* 2015; (1–2): 35–8 (in Russian).
- Karkischenko NN, Grachev SV. Guide to laboratory animals and alternative models in biomedical research. Moscow: Profile–2C; 2010 (in Russian).
- The Triptofan Incident. European Federation of Biotechnology. Fact Sheet 1. Available from: <http://www.quackwatch.com/01Quackery-RelatedTopics/DSH/trypto.html>.
- U. S. Food and Drug Administration. Available from: <http://www.fda.gov/default.htm>.
- Garbe YHO, Osborne C, Beggs K, Bopst M, Jos A, Kitashova AA, et al. Exclusion of test for abnormal toxicity as a quality control test: a historical analysis of the data and scientific knowledge. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv* 2015; 2(11): 184–92 (in Russian).
- Karkischenko NN. Alternatives of biomedicine. Moscow: Mezhdemicheskoe izdatelstvo VPK; 2010 (in Russian).

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.

Neugodova NP. Head of the Laboratory of pharmacology. Candidate of Biological Sciences.

Ryabtseva MS. 2nd professional category expert of the Laboratory of pharmacology. Candidate of Biological Sciences.

Sapozhnikova GA. Leading expert of the Laboratory of pharmacology.