

История разработки фармакопейных стандартов качества на биологические лекарственные препараты и методы испытаний в России

Т. М. Каргина, И. Г. Осипова, Е. И. Саканян, А. А. Мовсесянц

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

Поступила 16.08.2016. Принята к публикации 18.08.2016.

Российская система стандартизации ЛС, в том числе, биологических лекарственных препаратов базируется на Государственной Фармакопее Российской Федерации, насчитывающей более чем 250-летнюю историю своего развития. Требованиями общих фармакопейных и фармакопейных статей, включенных в Государственную Фармакопею Российской Федерации, руководствуются организации, занимающихся на территории РФ производством, изготовлением, контролем качества, хранением и применением лекарственных средств. В статье отражено историческое развитие фармакопейных стандартов качества на биологические лекарственные препараты, начиная с первых публикаций статей в ГФ России VI издания и до ГФ РФ XIII издания, в которой представлено 55 ОФС и 54 ФС на биологические лекарственные препараты, позволяющие обеспечить унификацию требований к их качеству. Дальнейшее совершенствование и развитие различных направлений в иммунобиологии, иммунобиологических технологиях, базирующихся на стыке иммунологии и молекулярной биологии, а также генной инженерии и, как следствие этого, разработка новых БЛП требует дальнейшего развития и стандартизации этих ЛС, гарантирующих их качество на всех этапах жизненного цикла.

Ключевые слова: государственная фармакопея; иммунобиологические лекарственные препараты; биологические лекарственные препараты; биотехнологические лекарственные препараты; общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; методы испытания; показатели качества.

Библиографическое описание: Каргина ТМ, Осипова ИГ, Саканян ЕИ, Мовсесянц АА. История разработки фармакопейных стандартов качества на биологические лекарственные препараты и методы испытаний в России. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (3): 131–138.

Создание качественных, эффективных и безопасных лекарственных средств (ЛС) является основной задачей современной фармацевтической науки и практики. Качество ЛС, в том числе и биологических лекарственных препаратов (БЛП), таких как, иммунобиологические, биотехнологические, генотерапевтические лекарственные препараты, лекарственные препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных оценивается по их соответствию требованиям фармакопейных статей [1]. Свод общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС) составляет Государственную фармакопею Российской Федерации (ГФ РФ). Согласно определению, данному Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), фармакопея является законным обязательным сборником, подготовленным национальным или региональным органом, который содержит стандарты и требования к качеству лекарственных средств, применяемых в этой стране или регионе. Фармакопейные требования являются основой для развития требований качества, предъявляемым к отдельным фармацевтическим препаратам в их окончательной лекарственной форме [2]. В настоящее время работы в области стандартизации БЛП, методов производства и контроля их качества осуществляются под эгидой ВОЗ, а также региональных и национальных фармакопей. Специалисты, привлекаемые ВОЗ, разрабатывают и вводят в действие большое количество руководств по вопросам обеспечения качества, эффективности и безопасности БЛП. Эти же вопросы освещены в общих и частных монографиях зарубежных фар-

макопей. Например, Европейская фармакопея насчитывает более 200, а фармакопея США — более 100 монографий как общих, так и частных, регламентирующих качество БЛП [3–6].

Российская система стандартизации ЛС, в том числе и БЛП, базируется на ГФ РФ, насчитывающей более чем 250-летнюю историю своего развития. Требованиями общих фармакопейных и фармакопейных статей, включенных в ГФ, руководствуются организации, занимающиеся на территории России производством, изготовлением, контролем качества, хранением и применением лекарственных средств.

Необходимо отметить, что первые фармакопейные статьи на ЛП биологического происхождения появились в Российской фармакопее более 100 лет назад (1910 г.) [7]. Первоначально препараты объединялись под названием «биологические» (ГФ VI–IX изданий), затем — «бактериальные» (ГФ X издания) и наконец «иммунобиологические лекарственные препараты» (ГФ РФ XIII издания) [1, 7–10, 11, 13, 14].

Ретроспективный анализ ОФС и ФС, включенных в Государственные фармакопеи (с VI по XIII издание) отразил развитие фармацевтической промышленности в секторе отечественных биологических/иммунобиологических лекарственных средств (табл. 1, 2).

Так, в Российскую фармакопею VI издания (1910 г.) были внесены только две статьи на биологические препараты — «Противодифтерийная сыворотка» и «Кефир сухой» (аналог современных пробиотиков). В этих статьях присутствует указание о том, что от производителя требу-

ется обязательная гарантия полноценности препарата, при этом методы контроля его качества отсутствуют [7].

Следующее (первое после революции 1917 г.), VII издание национальной Фармакопеи вышло только в 1925 году. Большую роль в появлении Государственной фармакопеи сыграл директор Государственного контрольного института сывороток и вакцин, председатель Ученого медицинского совета проф. Лев Александрович Тарасевич, который на протяжении ряда лет поднимал вопрос о необходимости составления новой русской Фармакопеи. Вследствие затруднений «практического характера», Л. А. Тарасевич лишь в начале 1923 г. смог получить разрешение, после принятия коллегией НКЗдрава постановления об образовании при Ученом медицинском совете специальной Фармакопейной комиссии и о поручении ей «в самом спешном порядке» выполнить переработку и составить проект новой Фармакопеи [8]. На сессиях пленарных заседаний комиссии, в том числе решались вопросы о включении в Фармакопею новых средств и об исключении потерявших свою актуальность лекарственных

средств, бывших в прежнем издании. Следует отметить, что список биологических лекарственных средств расширился незначительно, помимо статей «Кефир сухой» и «Противодифтерийная сыворотка» дополнительно была включена еще одна статья — «Противостолбнячная сыворотка» (табл. 2) [8, 15]. В статьях на сыворотки впервые приводятся требования к животным, используемым при получении сывороток, описывается способ получения сывороток, указывается необходимое количество консерванта в препарате, вводятся нормируемые показатели качества (описание, стерильность и безвредность), приводятся описания первичной упаковки и требования к маркировке, условиям хранения и сроку годности препаратов (табл. 3). Впервые поднимается вопрос о стандартизации сывороток по количеству антитоксических единиц, определяемых по стандарту, приводятся методики испытания («Определения титра антидифтерийной сыворотки по способу профессора Эрлиха и по способу Ремера» и «Определение титра противостолбнячной сыворотки»).

Таблица 1. Сравнительные данные по количеству статей на биологические/ иммунобиологические препараты в Государственных фармакопеях России, СССР, РФ (VI–XIII издания)

Статьи на биологические/иммунобиологические препараты	Количество статей, внесенных в ГФ России, СССР, РФ, номер издания, год выпуска							
	VI, 1910	VII, 1925	VIII, 1946	IX, 1961	X, 1968	XI, 1987	XII, 2005	XIII, 2015
Общая статья/общая фармакопейная статья	—	—	2	2	4	—	—	13
Частная статья/фармакопейная статья	2	3	31	25	36	—	—	54
Общая статья на методы испытаний/общая фармакопейная статья на методы испытаний	—	3	—	2	10	—	1	42
Общее количество статей	2	6	33	29	50	—	1	109

Таблица 2. Распределение статей по группам биологических/ иммунобиологических препаратов, внесенных в Государственные фармакопеи России, СССР, РФ с VI по XIII издания

	Название групп биологические/ иммунобиологические лекарственных средств	Количество общих статей/ общих фармакопейных статей (ОФС)/ частных статей/ фармакопейных (ФС) в ГФ России, СССР, РФ, номер издания, год выпуска						
		VI, 1910	VII, 1925	VIII, 1946	IX, 1961	X, 1968	XIII, 2015	
1.	Иммунобиологические лекарственные препараты	—	—	—	—	—	1	
2.	Лекарственные средства плазмы крови	—	—	—	—	—	1/6	
3.	Сыворотки	0/1*	0/2	1/8	1/7	1/5	12/6	
4.	Анатоксины	—	—	0/1	0/4	1/4	11/8	
5.	Бактериофаги	—	—	0/1	0/2	0/2	1/0	
6.	Вакцины	—	—	1/20	1/9	1/16	11/27	
7.	Токсины	—	—	0/1	0/1	0/1	—	
8.	Аллергены	—	—	—	—	1/0	1/1+13	
9.	Туберкулин	—	—	—	0/1	0/3	0/13	
10.	Тулярин	—	—	—	—	0/2	—	
11.	Иммуноглобулины (Гамма-глобулины)	—	—	—	0/1	0/3	1+12/4	
12.	Пробиотики	0/1	0/1	—	—	—	5/0	
13.	Лекарственные средства, получаемые методом рекомбинантной ДНК	—	—	—	—	—	1/0	
14.	Интерфероны	—	—	—	—	—	0/1	
	Всего	0/2	0/3	2/31	2/25	4/36	13/ 54	

Примечание. «1¹» — ОФС «Вакцины и анатоксины»; «1²» — ОФС «Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные»; «1³» — ФС «Туберкулин очищенный (ППД) (аллерген туберкулезный очищенный)».

* Количество общих фармакопейных статей (ОФС)/частных фармакопейных статей (ФС).

В частной статье «Кефир сухой» кроме описания внешнего вида, запаха и вкуса препарата, приводится подробное описание продукта после инкубирования в воде или молоке. При микроскопировании указывается увеличение, приводятся характерные морфологические признаки каждого присутствующего в препарате микроорганизма, отдельно оговаривается обязательное отсутствие плесневых грибов (табл. 3), даны условия хранения.

В 1946 г. вышла Государственная фармакопея СССР VIII издания, в которой уже было размещено 50 статей на биологические препараты, при этом не только на медицинские, применяемые для человека (33 статьи), но и на ветеринарные (17 статей). Впервые появляются, помимо частных, и групповые статьи (31 статья) (табл. 2).

В групповых статьях, содержащих требования к вакцинам или лечебным сывороткам, приводится информация о производстве, описываются внешние свойства (цвет, прозрачность), отмечается безвредность (отсутствие токсина и других бактериальных продуктов), содержатся требования к определению активности; указываются упаковка (ампулы) и требования к маркировке, условиям хранения и сроку годности, приводится способ применения. В статье «Вакцины» содержатся также требования к производству бактериофагов и анатоксинов. Больше всего частных статей приходится на вакцины — 20 статей и сыворотки — 8 статей. По одной статье введено на анатоксины, бактериофаги и токсины. В частных статьях на препараты указаны титры активности, способы введения, приведены ссылки на

Таблица 3. Показатели качества и методы испытаний в статьях на биологические/иммунобиологические препараты, вошедшие в Государственные фармакопеи России, СССР, РФ VI–XIII издания

Название показателя качества	Присутствие показателя качества и метода испытания в ГФ России, СССР, РФ, номер издания, год выпуска					
	VI, 1910	VII, 1925	VIII, 1946	IX, 1961	X, 1968	XIII, 2015
Описание	+	+	+	+	+	+
Подлинность	-	-	+/-	+/-	+/-	+/+
Бактериоскопическая чистота/микроскопия	+/-	+/-	+/-	+/-*	+/-*	+/+
Цветность	-	+/-	+/-	+/-*	+/-*	+/+
Прозрачность	-	+/-	+/-	+/-*	+/-*	+/+
Механические включения	-	-	-	-	+/-	+/+
Мутность	-	-	-	+/-*	+/-*	-
Стерильность	-	+/-	+/-	+/+*	+/-*	+/+
Микробиологическая чистота	-	+/-	-	-	-	+/+
Отсутствие посторонней микрофлоры	-	+/-	-	+/-	+/-	+/+
Остаточная влажность или вода	-	-	-	+/-*	+/-*	+/+
pH	-	-	-	+/+*	+/+	+/+
Вакуум	-	-	-	+/-*	+/-*	+/+
Пирогенность	-	-	-	+/+*	+/-*	+/+
Бактериальные эндотоксины	-	-	-	-	-	+/+
Аномальная токсичность	-	-	-	-	-	+/+
Специфическая безопасность/безвредность	-	+/-	+/-	+/-*	+/-*	+/+
Специфическая активность: – количество живых микробов – определение титра – иммуногенность	-	+/+	+/- +/-	+/-* +/-* +/-*	+/-* +/-* +/-*	+/+
Химические показатели: – белок – общий белок – общий азот – полисахарид	-	-	-	-	+/-	+/+ +/+ +/+ +/+
Вещества, вносимые в препарат: – тиомерсал – формальдегид – фенол – алюминий – кальций – полисорбат	-	-	-	-	+/- +/- +/- +/- - -	+/+ +/+ +/+ +/+ +/+ +/+
Электрофоретическая однородность	-	-	-	-	+/-	+/+
Чистота. Родственные соединения. Посторонние примеси	-	-	-	-	-	+/+

Примечание. Знак «+/-» — показатель/описание метода; «+» либо «-» — присутствует либо отсутствует показатель/описание метода; «*» — присутствует указание «препарат должен отвечать требованиям инструкции, утвержденной Минздравом СССР».

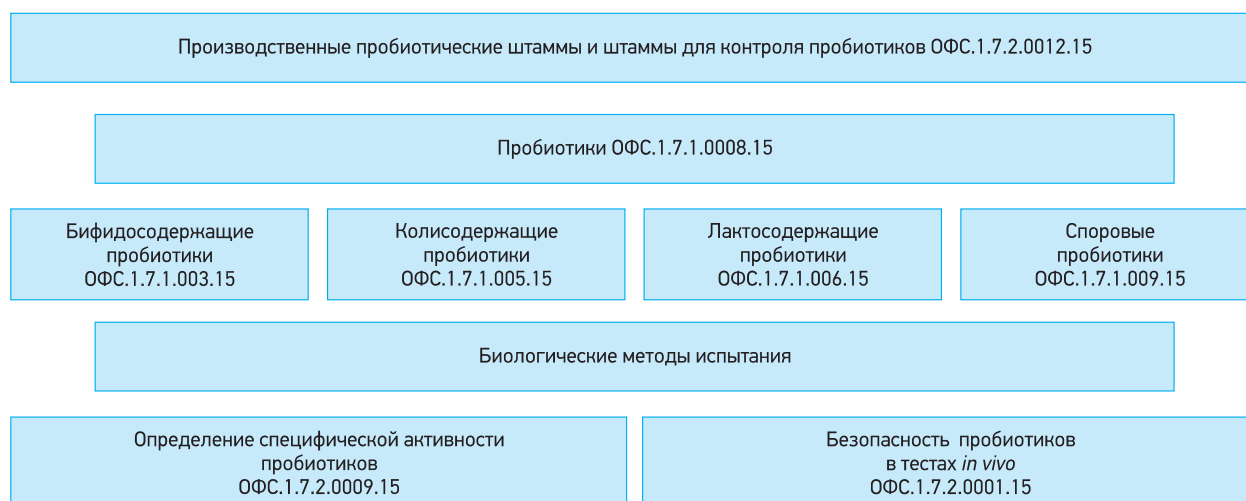


Рис. 1. Схема распределения общих фармакопейных статей на препараты пробиотиков и методы испытаний, впервые включенные в ГФ РФ XIII издания.

групповую статью. Однако в отличие от предыдущего издания в этой фармакопее не приведены характеристики методов испытания активности (табл. 3) [9].

Следующее, IX издание ГФ СССР, содержит 27 статей на иммунобиологические лекарственные препараты, из которых две групповые («Вакцины» и «Сыворотки») и 25 частных статей (табл. 2). В групповых и частных статьях приводится описание, и, в зависимости от группы препарата, указывается, что по ряду показателей качества (стерильности, мутности, содержанию живых микроорганизмов, безвредности и иммуногенности, специфической активности, апиrogenности и др.) они должны отвечать требованиям нормативных документов, утвержденных Минздравом СССР (табл. 3). Кроме того, приводятся указания о первичной упаковке, маркировке, условиях хранения, сроке годности и способе применения препаратов. В это издание ГФ введены статьи, относящиеся, в том числе, к биологическим препаратам — «Определение пирогенности» и «Испытание на стерильность антиоксидантных сывороток, анатоксинов, гормональных препаратов и антибиотиков» [10].

В ГФ СССР X издания вошло 50 статей на иммунобиологические лекарственные препараты, из которых 4 — групповые статьи («Аллергены бактериальные и вирусные», «Анатоксины», «Сыворотки» и «Вакцины») и 36 частных статей (табл. 2). Методы анализа представлены 10 статьями. В групповых статьях, как и ранее, приводится информация о производстве, описываются внешние свойства (цвет, прозрачность), необходимые требования безвредности (отсутствие токсина и других бактериальных продуктов) и определение активности; указаны упаковка (ампулы и флаконы), требования к маркировке, условиям хранения и сроку годности, описан способ применения (табл. 3). В частных статьях приводится описание и указывается, что по ряду показателей качества (стерильности, мутности, содержанию живых микроорганизмов, безвредности и иммуногенности, специфической активности, апиrogenности и др.) они должны отвечать требованиям нормативных документов, утвержденных Минздравом СССР. Приводятся указания о первичной упаковке, маркировке, условиях хранения, сроке годности и способе применения [11].

В последующие издания ГФ XI и XII (часть 1) ОФС и ФС, регламентирующие требования к биологическим ЛП и, в частности, иммунобиологическим лекарственным препаратам, не были включены [12, 13].

В ГФ РФ XIII издания вошли ОФС на группы биологических лекарственных препаратов (13 статей), ФС (54 статьи) и ОФС на методы испытания (42 статьи) (табл. 2), размещенные в двух разделах:

– «Группа иммунобиологических лекарственных препаратов и методы их анализа», включающая ОФС: на группы лекарственных препаратов — 10, на методы их исследований — 33; а также 46 ФС на препараты;

– «Группа лекарственных препаратов из крови и плазмы крови человека и животных и методы их анализа», включающая ОФС на группы лекарственных препаратов — 3, ФС — 8, ОФС на методы их исследований — 9 [14, 16].

Для каждой группы впервые введены базовые ОФС: «Имунобиологические лекарственные препараты» и «Лекарственные препараты из плазмы крови человека». В них приведены классификация ЛП, входящих в данные группы, отмечены особенности их производства, отличающиеся сложностью и многообразием технологических процессов, перечислены испытания, которые обязательны при оценке их качества, а также требования общим положений и требований к показателям качества, к упаковке, маркировке, транспортированию и хранению [14, 16–19].

Материалы для этих статей как ОФС, так и ФС были подготовлены при непосредственном участии специалистов Испытательного центра экспертизы качества МИБП и Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

В ГФ XIII издания включены ОФС на группы незаслуженно забытых БЛП, среди которых одна ОФС на группу бактериофагов, представляющих собой эффективную альтернативу антибиотикам, и, что очень важно, абсолютно безвредных для человека. Представлены пять ОФС на группы пробиотиков (5 ОФС), на производственные штаммы (1 ОФС) и на методы их контроля (2 ОФС) (рис. 1), в ОФС «Микробиологическая чистота» включен раздел по испытанию пробиотиков [20].

Таблица 4. Перечень показателей качества и методов испытаний лекарственного препарата, полученного методами рекомбинантных ДНК, согласно требованиям ГФ XIII издания

Показатель	Методы	Ссылки на ГФ XIII
Описание	Визуальный	
Подлинность	1. Биологический метод — определение в соответствии с разделами «Специфическая активность» или «Количественное определение»	
	2. Метод изоэлектрического фокусирования	ОФС.1.7.2.0021.15 «Изоэлектрическое фокусирование»
	3. Метод электрофореза в ПААГ: – в восстанавливающих условиях – в невосстанавливающих условиях	ОФС.1.2.1.0023.15 «Электрофорез в полиакриламидном геле»
	4. Метод пептидного картирования с использованием метода ВЭЖХ	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
	5. Метод капиллярного зонального электрофореза (идентифицируют пики изоформ)	ОФС.1.2.1.0023.15 «Капиллярный электрофорез»
	6. Двойная радиальная иммунодиффузия	
	7. ИФА (одновременно с показателем «Количественное определение»)	ОФС.1.7.2.0033.15 «Метод иммуноферментного анализа» ОФС.1.7.2.0022.15 «Определение подлинности и чистоты методом вестерн-блотт»
Прозрачность	Визуальный Нефелометрический	ОФС.1.2.1.0007.15 «Прозрачность и степень мутности жидкостей»
Цветность	Визуальный	ОФС.1.2.1.0006.15 «Степень окраски жидкостей»
pH	Потенциометрический	ОФС.1.2.1.0004.15 «Ионометрия»
Общий белок	Спектрофотометрический Колориметрический	ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области» ОФС.1.2.3.1.0012.15 «Определение белка»
Пирогенность	Биологический	ОФС.1.2.4.0005.15 «Пирогенность»
Бактериальные эндотоксины	ЛАЛ-тест	ОФС.1.2.4.0006.15 «Бактериальные эндотоксины»
Аномальная токсичность	Биологический <i>in vivo</i>	ОФС.1.2.4.0004.15 «Аномальная токсичность»
Стерильность Микробиологическая чистота	– Метод прямого посева	ОФС.1.2.4.0003.15 «Стерильность»
	– Метод мембранной фильтрации	ОФС.1.2.4.0002.15 «Микробиологическая чистота»
Чистота, посторонние примеси Олигомерные формы и высокомолекулярные примеси	1. ВЭЖХ 2. ВЭЖХ в обращенной фазе 3. ВЭЖХ гель-фильтрация 4. Двухволновая эксклюзионная ВЭЖХ	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
Белковые примеси	Метод изоэлектрического фокусирования	ОФС.1.7.2.0021.15 «Изоэлектрическое фокусирование»
	Метод электрофореза в ПААГ	ОФС.1.2.1.0023.15 «Электрофорез в полиакриламидном геле»
	Метод пептидного картирования с использованием метода ВЭЖХ	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
Белки клеток-хозяина	ИФА	ОФС.1.7.2.0033.15 «Метод иммуноферментного анализа»
ДНК клеток-хозяина	ПЦР	ОФС.1.7.2.0013.15 «Полимеразная цепная реакция»
	ИФА	ОФС.1.7.2.0033.15 «Метод иммуноферментного анализа»
Специфическая активность: 1. Белок	Метод электрофореза в ПААГ: а) восстанавливающих условиях; б) невосстанавливающих условиях	ОФС.1.2.1.0023.15 «Электрофорез в полиакриламидном геле»
	ВЭЖХ	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»
	Биологическая активность	Биологический метод — проявляет биологическую активность <i>in vivo</i> или <i>in vitro</i>
	ИФА	ОФС.1.7.2.0033.15 «Метод иммуноферментного анализа»
Вспомогательные вещества (стабилизаторы, консерванты)	Газовая хроматография	ОФС.1.2.1.2.0004.15 «Газовая хроматография»
	Спектрофотометрия	ОФС.1.2.1.1.0003.15 «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой области»
	ВЭЖХ	ОФС.1.2.1.2.0005.15 «Высокоэффективная жидкостная хроматография»

Примечание. «ВЭЖХ» — высокоэффективная жидкостная хроматография; «ИФА» — метод иммуноферментного анализа; «ПЦР» — полимеразная цепная реакция; «электрофореза в ПААГ» — электрофорез в полиакриламидном геле.

Необходимо отметить, что ОФС на пробиотики введены впервые не только в отечественную, но и мировую фармакопейную практику.

В ГФ XIII издания включены ОФС на современные методы анализа, прежде всего физико-химического, требующиеся для проведения полноценного и эффективного контроля качества БЛП. Многие из них введены в ГФ РФ впервые: «Электрофорез в полиакриламидном геле», «Изоэлектрическое фокусирование», «Метод спектроскопии ЯМР для определения подлинности полисахаридных вакцин», «Изоэлектрическое фокусирование», «Полимерная цепная реакция», «Определение подлинности и чистоты иммунобиологических лекарственных препаратов методом вестерн-блот» и др.

Введение вышеперечисленных стандартов качества в действующее издание Российской фармакопеи обеспечивает не только современный уровень стандартизации и последующего контроля качества традиционных биологических ЛП, но и позволяет разработать методические подходы к стандартизации биологических лекарственных препаратов нового поколения, в частности, получаемых методами рекомбинантных ДНК. Введенная впервые в отечественную фармакопейную практику ОФС «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК» отражает современные требования мирового фармакопейного анализа, предъявляемые к этой группе ЛП (табл. 4). Сравнительная характеристика показателей качества и методов испытаний в статьях на биологические/иммунобиологические препараты в Государственных фармакопеях России VI–XIII издания демонстрирует прогресс в развитии отечественного фармакопейного анализа (табл. 3). В фармакопеи VI изд. представлено только «Описание» и «Бактериоскопическая чистота», в следующих изданиях ГФ можно проследить увеличение нормируемых показателей и методов анализа.

Однако принятие поправок к Федеральному закону от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» внесло изменения в определение «иммунобиологические лекарственные препараты» и перечень групп препаратов, относящихся к ним (вакцины, анатоксины, токсины, сыворотки, иммуноглобулины и аллергены) [21]. Для лекарственных препаратов действующее вещество, которых произведено или выделено из биологического источника, введено общее определение «биологические лекарственные препараты» (БЛП). К БЛП отнесены иммунобиологические препараты, биотехнологические лекарственные препараты, препараты, полученные из крови, плазмы крови человека и животных (за исключением цельной крови) и генотерапевтические лекарственные препараты.

Таким образом, в соответствии с новой редакцией 61-ФЗ группы лекарственных препаратов, традиционно относящихся к иммунобиологическим препаратам — пробиотики, бактериофаги, цитокины, включая интерфероны, были вынесены из группы иммунобиологических препаратов. Согласно определению «*биотехнологические ле-*

карственные препараты» (БТЛП)¹ данные препараты вошли в группу БТЛП. Введенные изменения привели к необходимости пересмотра ряда ОФС и ФС на иммунобиологические препараты, включенных в ГФ XIII издания, с целью актуализации, представленной в них информации.

Заключение

Экскурс в историю российской фармакопеи позволил проследить этапы формирования фундамента национального фармакопейного анализа, нашедшего отражение в ОФС и ФС Государственной фармакопеи, XIII изд. Выход ГФ РФ XIII издания, содержащей значительное число ОФС (55) и ФС (54) на биологические лекарственные препараты, позволил обеспечить унификацию требований к их качеству. Дальнейшее совершенствование и развитие различных направлений в иммунобиологии, иммунобиологических технологиях, базирующихся на стыке иммунологии и молекулярной биологии, а также генной инженерии и, как следствие этого, разработка новых БЛП требует создание и усовершенствования методов стандартизации, гарантирующей их качество на всех этапах жизненного цикла этих ЛС.

Актуализированные и вновь разработанные ОФС на биологические лекарственные препараты отражают специфику контроля качества этой категории ЛС. Показатели качества, их нормируемые значения и методы испытаний, включенные в ОФС, позволили разработать фармакопейные статьи на отдельные БЛП, требования которых гармонизированы с требованиями, предъявляемыми к их качеству ВОЗ и ведущими зарубежными фармакопеями.

Литература

1. *Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».*
2. *Документ ВОЗ QAS/12.512.*
3. *WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822. Annex 1. Geneva: WHO; 1992.*
4. *WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.*
5. *European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.*
6. *The United States Pharmacopoeia (USP 38), 2015.*
7. *Государственная фармакопея. 6-е изд. М.; 1910.*
8. *Государственная фармакопея. 7-е изд. М.–Л.: Издательство биологической и медицинской литературы; 1937.*
9. *Государственная фармакопея СССР. 8-е изд. М.: Медгиз; 1952.*
10. *Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медгиз; 1961.*
11. *Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.*
12. *Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1987, 1990.*
13. *Государственная фармакопея РФ. 12-е изд. Часть 1. М.: НЦЭСМП; 2008.*
14. *Государственная фармакопея РФ. 13-е изд. Т. 1–3. М.; 2015. Available from: <http://femb.ru/femb>.*
15. *Редакционная статья. Лев Александрович Тарасевич (к 145-летию со дня рождения). Биопрепараты 2013; (1): 4.*
16. *Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 771 от 29 октября 2015 г. «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей».*
17. *Карякин АВ, Каргина ТМ, Саканян ЕИ, Осипова ИГ, Мовсесянц АА, Кудашева ЭЮ. Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека. Ведомости Научного цен-*

¹ Биотехнологические лекарственные препараты (БТЛП) — лекарственные препараты, производство которых осуществляется с использованием биотехнологических процессов и методов (в том числе ДНК-рекомбинантной технологии, технологии контролируемой экспрессии генов, кодирующих биологически активные белки в прокариотах и эукариотах, включая измененные клетки млекопитающих), гибридного метода и метода моноклональных антител [21].

тра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 47–51.

18. Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Шимчук ЛФ. Стандарты качества иммунобиологических лекарственных препаратов — новое в Государственной фармакопее Российской Федерации. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2016; (2): 38–41.
19. Олефир ЮВ, Медуницын НВ, Авдеева ЖИ, Солдатов АА, Мовсесянц АА, Меркулов ВА, Бондарев ВП. Современные биологические/биотехнологические лекарственные препараты. Ак-

туальные вопросы разработки и перспективы использования. *Биопрепараты* 2016; 16(2): 67–75.

20. Осипова ИГ, Евлашкина ВФ, Давыдов ДС, Саканян ЕИ. Общие фармакопейные статьи на препараты пробиотики для Государственной фармакопее РФ XIII издания — первый опыт в мировой фармакопейной практике. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований* 2016; (6–5): 272–6.
21. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (изменения от 22.12.2014 № 429).

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.
 Каргина Татьяна Михайловна. Ведущий научный сотрудник отдела государственной фармакопеи и фармакопейного анализа Центра фармакопеи и международного сотрудничества, канд. биол. наук.
 Осипова Ирина Григорьевна. Главный научный сотрудник отдела государственной фармакопеи и фармакопейного анализа Центра фармакопеи и международного сотрудничества, д-р биол. наук, профессор.
 Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества, д-р фарм. наук, профессор.
 Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Адрес для переписки: Каргина Татьяна Михайловна; Kargina@expmed.ru

The history of development of Pharmacopoeia standards quality biological drugs and methods of tests in Russia

T. M. Kargina, I. G. Osipov, E. I. Sakanyan, A. A. Movsesyants

Federal State Budgetary institution "Scientific Center for Expert Evaluation of Medical Products" Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

The Russian system of standardization of HP including biological medicines is based on the State Pharmacopoeia of the Russian Federation numbering more than the 250th summer history of the development. Requirements of general the farmakopoeia and the farmakopoeia of articles included in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation are obligatory for all organizations which are engaged in the territory of the Russian Federation in production, production, quality control, storage and use of medicines. Historical development the farmakopoeia of the quality standards on biological medicines is reflected in article, starting with the first publications of articles editions (1910) and to GF XIII of the Russian Federation editions (2015) in which are provided are included in GF VI of Russia 57 OFS and 56 FS on the biological medicines allowing to provide standardization of requirements to their quality. Further enhancement and development of various directions in the immunobiology, immunobiological technologies which are based on a joint of immunology and molecular biology, and also genetic engineering and as a result of it, development of new BLP requires further development and the standardization of these HP guaranteeing their quality at all stages of lifecycle.

Key words: state pharmacopoeia; immunobiological medicinal preparations; biological medicinal preparations; biotechnological medicinal preparations; general farmakopoeia article; farmakopoeia article; test methods; quality indicators.

For citation: Kargina TM, Osipova IG, Sakanyan EI, Movsesyants AA. The history of development of Pharmacopoeia standards quality biological drugs and methods of tests in Russia. *BIOpreparations. Preventions, Diagnostics, Treatment* 2016; 16 (3): 131–138.

References

1. Federal law of the Russian Federation of 12 April 2010 № 61-FZ «On circulation of medicines» (in Russian).
2. WHO document QAS/12.512 (in Russian).
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822. Annex 1. Geneva: WHO; 1992.
4. WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.
5. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
6. The United States Pharmacopoeia (USP 38), 2015.
7. The State Pharmacopoeia. 6th edition. Moscow; 1910 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia. 7th edition. Moscow–Leningrad: Biological and medical literature; 1937 (in Russian).
9. The State Pharmacopoeia of the USSR. 8th edition. Moscow: Medgiz; 1952 (in Russian).
10. The State Pharmacopoeia of the USSR. 9th edition. Moscow: Medgiz; 1961 (in Russian).
11. The State Pharmacopoeia of the USSR. 10th edition. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
12. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th edition. Issues 1, 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
13. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th edition. Part 1. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
14. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th edition. V. 1, 2, 3. 2015. Available from: <http://femb.ru/feml> (in Russian).
15. Editorial. Lev A. Tarasevich (to the 145 anniversary from the birthday). *Biopreparaty* 2013; 1(45): 4 (in Russian).
16. The Ministry of health order № 771 dated October 29, 2015 «On approval of General Pharmacopoeia articles and Pharmacopoeia articles». (in Russian)

17. Karyakin AV, Kargina TM, Sakanyan EI, Osipova IG, Movsesyants AA, Kudasheva EYu. Modern approaches to the development of projects of General Pharmacopoeia monographs and Pharmacopoeia monographs for the preparations of human blood. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2015; (3): 47–51 (in Russian).
18. Movsesyants AA, Bondarev VP, Olefir YuV, Merkulov VA, Simchuk LF. Quality Standards for immunobiological medicinal products — a new the State Pharmacopoeia of the Russian Federation. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2016; (2): 38–41 (in Russian).
19. Olefir YuV, Medunitsyn NV, Avdeeva Zhl, Soldatov AA, Movsesyants AA, Merkulov VA, Bondarev VP. A Modern biological/biotechnological medicinal products. *Topical issues of development and prospects. Biopreparaty* 2016; (2): 67–75 (in Russian).
20. Osipova IG, Evlashkina VF, Davydov DS, Sakanyan EI. General monograph on drugs probiotics for the State Pharmacopoeia of the Russian Federation GPH edition — first experience in the world of Pharmacopoeia practice. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnyh i fundamentalnyh issledovaniy* 2016; 6–5: 272–6 (in Russian).
21. Federal law of the Russian Federation of 12 April 2010 № 61-FZ «On circulation of medicines» (amendments to the Federal law of 22.12.2014 № 429) (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.

Kargina TM. Leading researcher of State Pharmacopoeia and the Pharmacopoeia Analysis Department of Centre for Pharmacopoeia and International Cooperation. Candidate of Biological Sciences.

Osipova IG. Chief researcher of State Pharmacopoeia and the Pharmacopoeia Analysis Department of Centre for Pharmacopoeia and International Cooperation. Doctor of Biological Sciences, professor.

Sakanyan EI. Director of Centre for Pharmacopoeia and International Cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Movsesyants AA. Head of Test Center for Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.