

УДК 615.324.615.014.4(083)

Н. О. ВЕТЮТНЕВА, д-р фарм. наук, проф., О. П. ШУКАЄВА, здобувач

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, м. Київ

ОСНОВНІ ВИМОГИ ДО НОРМАТИВНО-ПРАВОВОГО РЕГУЛЮВАННЯ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ БІОЛОГІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ключові слова: біологічні лікарські засоби, нормативно-правова документація

Біологічні лікарські засоби (БЛЗ) отримали широке застосування у 1980-х роках. Перший людський білок – гормон росту (соматостатин), вироблений методом генної інженерії з використанням мікроорганізмів (*Escherichia coli*), – було отримано у 1977 р.; у 1986 р. вперше в клініці для корекції анемії у хворих із хронічною нирковою недостатністю було застосовано еритропоетин; в 1985–1986 рр. на ринок виведено рекомбінантний інтерферон α [1]. На сьогодні біотехнологічні препарати становлять значну частину світового фармацевтичного ринку та їх широко застосовують у світовій практиці для лікування важких захворювань різної етіології. Згідно з прогнозами фахівців до 2015 р. їх частка на ринку може досягти 50% [2].

Об'єкти та методи дослідження

Об'єктами дослідження було обрано нормативно-правові бази вітчизняного і зарубіжного законодавства щодо БЛЗ. Проводили дослідження за допомогою аналітичного, порівняльного і системно-оглядового методів.

Результати дослідження та обговорення

Структурою БЛЗ є білок, вони аналогічні білкам, які виробляються в самому організмі людини, тому БЛЗ більш ефективні, селективно впливають на патологічні процеси в організмі, і більш безпечні порівняно з препаратами синтетичного походження. БЛЗ мають свою специфіку і потребують особливих норм і стандартів на всіх етапах життєвого циклу продукції [3]. У зв'язку з цим, дотримання норм нормативно-правового регулювання відіграє основну роль у забезпеченні якості БЛЗ – від фармацевтичного розроблення та експериментальних досліджень до серійного виробництва і реалізації [4].

Європейським агентством з контролю за обігом лікарських засобів – European Medical Agency (ЕМА) – прийнята наступна класифікація БЛЗ:

- ✓ імунобіологічні лікарські засоби;
- ✓ лікарські засоби, які виробляють із застосуванням біотехнологічних процесів:
 - технологія рекомбінантної ДНК;
 - контрольована експресія генів, що кодують вироблення біологічно активних білків;
 - методи з використанням гібридом і моноклональних антитіл;
- ✓ геннотерапевтичні і соматотерапевтичні лікарські засоби [5].

Нами проведено порівняльне дослідження визначення терміна «біологічний лікарський засіб» відповідно до нормативно-правової бази закордонного (Європейського Союзу (ЄС), США, Німеччини, Росії) та вітчизняного законодавства, а також наведених у фармакопеях провідних країн світу та України (табл. 1) [6–9].

**Визначення терміна «біологічний лікарський засіб»
у зарубіжному та вітчизняному законодавстві**

Нормативно-правові документи	Визначення терміну «біологічний лікарський засіб»
1	2
Зарубіжні	
Директива 2003/63/ЕС, вносить поправки до Директиви 2001/83/ЄС	Біологічний засіб – це засіб, лікарською субстанцією якого є біологічна субстанція. Це імунобіологічні лікарські засоби, вироблені шляхом біотехнологічних процесів із застосуванням: технології рекомбінантної ДНК; контрольованої експресії генів, що кодують вироблення біологічно активних білків; методу гібрида і моноклональних антитіл, а також генотерапевтичні і соматотерапевтичні лікарські засоби. Це група лікарських засобів, близьких за будовою/складом до природних речовин, синтезованих в організмі людини/тварин/мікроорганізмів: будь-які сироватки, білки, вакцини, віруси, компоненти крові та препарати, виділені з крові.
Федеральні правила США ст. 21 (Code of Federal Regulations)-CFR 600.3(h)	Біологічний продукт визначено як вірус, терапевтична сироватка, токсин, антитоксин або аналогічний продукт, який застосовують для профілактики або лікування захворювань або інших видів патології людини.
Секція біотехнології Німецької асоціації дослідних фармацевтичних компаній (Verband Forschender Arzneimittelhersteller-VFA)	Біологічний/біотехнологічний лікарський засіб – засіб, що застосовується зовнішньо або внутрішньо в цілях профілактики, діагностики <i>in vivo</i> або терапії, діюча речовина якого, виділена з біологічної тканини або культури живих клітин, характеризується складною молекулярною будовою.
Російська Федерація. Федеральний закон про обіг лікарських засобів.	Фармацевтичні субстанції – лікарські засоби у вигляді діючих речовин біологічного, біотехнологічного, мінерального або хімічного походження, що мають фармакологічну активність, призначені для виробництва, виготовлення лікарських препаратів і визначають їх ефективність.
Українські	
Закон України «Про лікарські засоби»	Біологічні лікарські засоби – препарати, які містять діючі речовини біологічного походження, отримані шляхом виробництва з біологічної сировини (тваринного, людського, рослинного, мікробного або біотехнологічного). Залежно від галузі застосування їх можуть використовувати як імунобіологічні лікарські засоби або лікарські засоби для лікування захворювань.
Постанова КМУ від 15.01.1996 р. № 73	До імунобіологічних препаратів відносяться: вакцини, анатоксини, імуноглобуліни, сироватки, бактеріофаги та інші лікарські засоби, призначені для використання в медичній практиці з метою лікування, специфічної профілактики, діагностики стану імунітету (<i>in vivo</i>)
Наказ МОЗ України від 28.06.2005 р. № 4263.м	Прописано паралельно два терміни – «імунобіологічні препарати» і «біотехнологічні препарати» (лікарські засоби, які вироблені з використанням генних і гібридомних технологій).

1	2
Фармакопеї	
European Pharmacopoeia 6.0.01/ 2008:50201.5.2.1. Terminology used in monographs on biological products	Культура клітин, отримана з відповідного органу або тканини, призначена для використання у виробництві, може бути отримана з одного або декількох контейнерів робочого банку клітин або це може бути первинна культура клітин.
British Pharmacopoeia 2012 Volume V. Appendix XV A Terminology used in Monographs on biological products.	
United State Pharmacopoeia (USP)1041. Biologics	Такі продукти, як антитоксини, кров та її елементи, імунологічні лікарські засоби, анатоксини вакцин, які виробляють відповідно до ліцензійних умов закону охорони здоров'я. Біологічні лікарські засоби відносять до тих продуктів, які мають бути ліцензовані відповідно до закону Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів (FDA) США.
Japanese Pharmacopoeia XV	Біологічний/біотехнологічний лікарський засіб, отриманий з живих тканин або біологічних рідин (сеча, кров) тваринного або людського походження, також до них відносять речовини білкової природи тваринного або людського походження (рекомбінантна ДНК, культури клітин і т. д.).
Державна Фармакопея України. – 1-е вид. – Доповнення 4. – Харків. – 2011.	Тканини, біологічні рідини (кров тощо) або органи тварини або людини. До біологічних лікарських засобів відносять: алергенні продукти, імуносироватки, продукти, одержані за допомогою технології рекомбінантної ДНК.

Нормативно-правове регулювання БЛЗ гармонізовано і здійснюється в рамках нормативних баз ВООЗ, ЄС і директив ЄС, Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських препаратів для людини – International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH), Міжнародної Організації зі Стандартизації – International Organization for Standardization (ISO), Конвенції фармацевтичних інспекцій і Системи співробітництва фармацевтичних інспекцій – Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC, PIC/S), Управління з контролю якості харчових продуктів і лікарських препаратів США – Food and Drug Administration (FDA, USA), нормативної документації України та Російської Федерації, що регламентують вимоги до біологічних лікарських засобів (табл. 2).

**Нормативно-правова документація, що визначає вимоги до
біологічних лікарських засобів**

Назва організації або країна	Нормативно-правова документація
World Health Organization	<ul style="list-style-type: none"> • Requirents for Biological Substances №7, World Health Organization • WHO Expert Commeti on Specificatoin for Biological Standartization. Forty-third Report. Geneva, World Helth Organization.
ICH	<ul style="list-style-type: none"> • ICH Q5A Quality of Biotechnological Products: Viral Safety Evaluation of Biotechnology Products Derived from Cell Lines of Human or Animal Origin; • ICH Q5B Quality ofBiotechnological Products: An alysis of the Expression Constructin Cell Lines Used for Production of r-DNA Derived Protein Products; • ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products; • ICH Q5D Quality of Biotechnological Products: Derivation and Characterisation of Cell Substrates Used for Production of Biotechnological/Biological Products; • ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products; • Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals (S6); • ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products; • ICH Q11 on development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities);
European Union	<ul style="list-style-type: none"> • Directive 2000/54/EC – biological at work • Directive 2001/83/EC • Directive 2003/63/EC • Directive 2004/27/EC • Council regulation (EEC) №2309/93
PIC PIC/S	<ul style="list-style-type: none"> • Inspection of biotechnology manufacturers (AideMémoire) 2007
ISO	<ul style="list-style-type: none"> • Quality Management System ISO 9001:2008
FDA	<ul style="list-style-type: none"> • FOOD AND DRUGS.CHAPTER I – FOOD AND DRUG ADMINISTRATION DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES SUBCHAPTER F– BIOLOGICS. Biological products
Україна	<ul style="list-style-type: none"> • Настанова СТ-Н МОЗУ. 42—4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 2. Виробництво біологічних (в тому числі імунобіологічних) лікарських засобів. – Київ, МОЗ України. –2011. • Наказ МОЗ № 486 України від 06.12.2001 р. • ГСТУ 42-01-07. Нормативно-аналітична документація медичних імунобіологічних препаратів, зміст, порядок розробки, погодження, затвердження і внесення змін. • Наказ Державної служби лікарських засобів і виробів медичного призначення № 13 від 08.02.2007 р. Вимоги до інформації щодо використання медичних імунобіологічних препаратів.
Росія	<ul style="list-style-type: none"> • Правила надлежащего производства лекарственных средств для медицинского применения и для ветеринарного применения (GMP) Таможенного союза (правила организации производства и контроля качества лекарственных средств). Производство биологических (в том числе иммунобиологических) лекарственных средств для медицинского применения. • ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: Производство биологически лекарственных средств.

В цих нормативних документах представлено вимоги і норми регулювання, враховуючи специфіку сировини, технології виробництва, забезпечення контролю якості БЛЗ. Документація ІСН (Q 5 А-Е ,Q 6) являє собою керівництва щодо регулювання, розроблення та виробництва БЛЗ, оцінювання вірусної безпеки біотехнологічних продуктів, отриманих з клітин людського або тваринного походження, аналіз речовин, вироблених шляхом рекомбінантної ДНК, проведення випробувань на стабільність, порівняльної характеристики, оцінювання безпеки, специфікацій та визначення критичних точок у виробництві БЛЗ. В Україні створено гармонізовану нормативну базу до Європейських документів – Директив Європейського Парламенту та Ради ЄС 2001/83/ЄС, 2003/63/ЄС та 2004/27/ЄС [7,8,9]. Це забезпечує підвищення технічних вимог до БЛЗ з метою підвищення стандартів якості та рівня забезпечення якості лікарських засобів в інтересах споживачів, покращення умов міжнародного обігу лікарських засобів, а також постійне удосконалення системи управління та забезпечення якості, нормативних документів на основі цілісного підходу до стандартизації об'єкта, стандартів і системи стандартизації

В и с н о в к и

1. Системно-порівняльний аналіз документації виявив високий рівень гармонізації нормативно-правової бази ВООЗ, ЄС, ІСН, ІСО, FDA, РІС та РІС/С відносно біологічних лікарських засобів, зумовлений перспективним розвитком цього сегмента лікарських засобів на світовому фармацевтичному ринку.

2. Узагальнення, систематизація та порівняльний аналіз принципів нормативного регулювання біологічних лікарських засобів показали, що в Україні нормативно-правова база повністю відповідає рівню вимог світових стандартів.

3. Результати дослідження можуть бути використані в науково-методологічному супроводженні забезпечення якості БЛЗ на фармацевтичному ринку України на всіх етапах їхнього життєвого циклу.

Л І Т Е Р А Т У Р А

1. *Хасабов Н. Н., Земскова Н. А.* Биологические лекарственные средства и их биоаналоги: определение, вопросы качества, идентичности и безопасности // Вестник Росздравнадзора. – 2008. – № 6. – С. 34–38.

2. *Батенева Т.* Молекулы с особыми приметами // Российская газета. – 2011. – № 5518 (142). – С. 12.

3. Нормативні документи МОЗ України. Стандартизація Фармацевтичної продукції. – К., МОЗ України, 2012. – 728 с.

4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42—4.0:2011. Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Додаток 2. Виробництво біологічних (в тому числі імунобіологічних) лікарських засобів. – К., МОЗ України, 2011. – С. 241–473.

5. European Medicines Agency's guidelines on biological medicine. – 2003. – 12 p. // http://www.europabio.org/sites/default/files/report/guide_to_biological_medicines_a_focus_on_biosimilar_medicines/.

6. ГОСТ Р 52249-2009. Правила производства и контроля качества лекарственных средств: Производство биологических лекарственных средств. П II. – 2009. – С. 92–97.

7. DIRECTIVE 2001/83/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL 6.11.2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L 311, 28.11.2001, p. 67.//<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128/>.

8. COMMISSION DIRECTIVE 2003/63/EC of 25.06.2003 amending Directive

2001/83/EC of the European Parliament and of the Council on the Community code relating to medicinal products for human use.//<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:159:0046:0094/>.

9. DIRECTIVE 2004/27/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 31.03.2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human. 36 p.// <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057/>.

Надійшла до редакції 22.03.2013.

Н. А. Ветютнева, О. П. Шукаева

*Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П. Л. Шупика, г. Киев*

ОСНОВНЫЕ ТРЕБОВАНИЯ К НОРМАТИВНО-ПРАВОВОМУ РЕГУЛИРОВАНИЮ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА БИОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ключевые слова: биологические лекарственные средства, нормативно-правовая документация

А Н Н О Т А Ц И Я

Изучена нормативно-правовая документация законодательных баз, которые контролируют регулирование качества биологических лекарственных средств. Биологические препараты характеризуются высокой тканеспецифичностью и биодоступностью, что определяет широкий спектр их возможностей в лечении тяжелых заболеваний в любом возрасте и перспективу развития данного сегмента на мировом фармацевтическом рынке. Специфика данной группы лекарственных средств обуславливает требования к процедурам по обеспечению качества и нормативно-правовому регулированию на всех этапах жизненного цикла препаратов.

N. A. Vetutneva, O. P. Shukaeva

National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P. L. Shupyk, Kyiv

THE BASIC REQUIREMENTS FOR THE REGULATORY OVERSIGHT OF QUALITY CONTROL OF BIOLOGICAL MEDICINES

Key words: biological drugs, the legal documentation

A B S T R A C T

The legal documentation and legal frameworks that control the regulation of the quality of biological medical products were studied. Biological products are highly tissue specific and bioavailability, which determines: a wide range of possibilities in the treatment of severe disease at any age and the future development of this segment on the global pharmaceutical market. The specificity of this group of drugs pertains the procedures of quality assurance and regulatory oversight at all stages of the life cycle of products.

Електронна адреса для листування з авторами: 4_olia@ukr.net