

## РЕГИСТРАЦИОННАЯ ДОКУМЕНТАЦИЯ И ИЗМЕНЕНИЯ К НЕЙ КАК ЭЛЕМЕНТ СИСТЕМЫ МЕНЕДЖМЕНТА КАЧЕСТВА ПРИ ПРОИЗВОДСТВЕ АНТИРАБИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА (ОБЗОР)

О. А. Лобовикова<sup>1\*</sup>, И. В. Шульгина<sup>1</sup>, Е. Г. Абрамова<sup>1</sup>, А. К. Никифоров<sup>1,2</sup>, А. В. Комиссаров<sup>1,2</sup>,  
В. А. Демченко<sup>1</sup>, А. Г. Селезнева<sup>1</sup>, А. С. Феськова<sup>1</sup>, С. С. Галетова<sup>1</sup>, Н. П. Миронова<sup>1</sup>

1 – ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, д. 46

2 – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н.И. Вавилова», 410012, Россия, г. Саратов, Театральная пл., д. 1

\*Контактное лицо: Лобовикова Оксана Анатольевна. E-mail: Lobovikova-o@yandex.ru. Тел.: 8 (8452) 51 54 46

Статья получена: 08.11.2018. Статья принята к печати: 13.12.2018

### Резюме

**Введение.** Документация является неотъемлемой частью системы управления качеством, ключевым элементом производства и контроля качества лекарственных средств. Необходимым условием Правил надлежащей производственной практики и гарантированного выпуска качественной продукции является соблюдение требований, изложенных в документах регистрационного досье на лекарственный препарат. В течение жизненного цикла лекарственного препарата может потребоваться внесение пострегистрационных изменений в досье.

**Текст.** Целью настоящей работы – аналитический обзор изменений документов регистрационного досье на лекарственный препарат «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий», раствор для инъекций, отражающих совершенствование биотехнологии производства лекарственного средства и методов его контроля в пострегистрационном периоде. Первые пострегистрационные изменения нормативной документации носили административный характер и не требовали проведения экспертизы образцов лекарственного средства. Следующая группа изменений документов регистрационного досье была обусловлена расширением масштабов производства, реконструкцией технологических участков и внедрением в производство инновационных технологий в целях приведения в соответствие требованиям GMP, а также улучшением потребительских свойств лекарственного препарата. Последняя группа изменений касалась пересмотра методов контроля качества готовой продукции, связанного с введением современного аналитического оборудования, расширения перечня стандартов и приведением в соответствие требованиям государственной фармакопеи XIII издания.

**Заключение.** Своевременное внесение изменений в документы регистрационного досье позволяет оптимизировать процедуру проведения внутреннего и внешнего контроля качества антирабического иммуноглобулина, а также избежать нарушений, связанных с актуализацией технологической документации.

**Ключевые слова:** регистрационное досье, фармакопейная статья предприятия, антирабический иммуноглобулин, биотехнология производства, методы контроля.

**Конфликт интересов:** конфликта интересов нет.

**Для цитирования:** Лобовикова О. А., Шульгина И. В., Абрамова Е. Г., Никифоров А. К., Комиссаров А. В., Демченко В. А., Селезнева А. Г., Феськова А. С., Галетова С. С., Миронова Н. П. Регистрационная документация и изменения к ней как элемент системы менеджмента качества при производстве антирабического иммуноглобулина. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2019; 8(1): 92–96.

## REGISTRATION DOCUMENTATION AND AMENDMENTS TO IT AS AN ELEMENT OF A QUALITY MANAGEMENT SYSTEM IN PRODUCTION OF ANTI-RABIES IMMUNOGLOBULIN (REVIEW)

О. А. Lobovikova<sup>1\*</sup>, I. V. Shul'gina<sup>1</sup>, E. G. Abramova<sup>1</sup>, A. K. Nikiforov<sup>1,2</sup>, A. V. Komissarov<sup>1,2</sup>,  
V. A. Demchenko<sup>1</sup>, A. G. Selezneva<sup>1</sup>, A. S. Fes'kova<sup>1</sup>, S. S. Galetova<sup>1</sup>, N. P. Mironova<sup>1</sup>

1 – Federal State health agency «Russian State anti-plague Research Institute «Microbe» the Federal service for Surveillance on consumers rights protection and human wellbeing, 46, University str., Saratov, 410005, Russia

2 – Saratov State Agrarian University named after Vavilova, 1, Teatralnaya sq., Saratov, 410012, Russia

\*Corresponding author: Oksana A. Lobovikova. E-mail: Lobovikova-o@yandex.ru. Tel.: 8 (8452) 51 54 46

Received: 08.11.2018. Accepted: 13.12.2018

### Abstract

**Introduction.** Documentation is an integral part of the quality management system, a key element of production and quality control of medicines. A necessary condition for the Rules of good manufacturing practice and guaranteed production of quality products is compliance with the requirements set out in the documents of the registration dossier for the drug. During the life cycle of a drug, post-registration changes in the dossier may be required.

**Text.** This work is an analytical review of changes in the documents of the registration dossier for the drug «Immunoglobulin antirabic from horse blood serum liquid», solution for injections, reflecting the improvement of biotechnology of drug production and methods of its control in the post – registration period. The first post-registration changes in the regulatory documentation were administrative in nature and did not require examination of samples of the drug. The next group of changes in the documents of the registration dossier was due to the expansion of production, reconstruction of technological sites and the introduction of innovative technologies in order to comply with the requirements of GMP, as well as improving the consumer properties of the drug. The last group of changes concerned the revision of methods of quality control of finished products associated with the introduction of modern analytical equipment, expanding the list of standards and bringing into compliance with the requirements of the state Pharmacopoeia XIII edition.

**Conclusion.** The timely introduction of changes into documents of the registration dossier allows you to optimize the procedure for the conduct of internal and external control of rabies immunoglobulin, as well as to avoid violations related to the actualization of the technological documentation. The analysis of changes in the documents of the registration dossier for the drug «Immunoglobulin antirabic from horse blood serum liquid», solution for injections, reflecting the improvement of biotechnology of drug production and methods of its control in the post-registration period. Timely changes in the documents of the registration dossier allow to optimize the procedure of internal and external quality control of anti-rabies immunoglobulin, as well as to avoid violations associated with the updating of technological documentation.

**Keywords:** registration dossier, pharmacopoeia article of the enterprise, anti-rabies immunoglobulin, production biotechnology, control methods.

**Conflict of interest:** no conflict of interest.

**For citation:** Lobovikova O. A., Shul'gina I. V., Abramova E. G., Nikiforov A. K., Komissarov A. V., Demchenko V. A., Selezneva A. G., Fes'kova A. S., Galetova S. S., Mironova N. P. Registration documentation and amendments to it as an element of a quality management system in production of anti-rabies immunoglobulin. *Drug development & registration*. 2019; 8(1): 92–96.

## ВВЕДЕНИЕ

Система менеджмента качества (СМК) производства лекарственных средств представляет собой совокупность организационных мер, направленных на обеспечение соответствия качества лекарственных средств их назначению. Документация является неотъемлемой частью системы управления качеством, ключевым элементом производства и контроля качества лекарственных средств. Основная цель документации – управление, контроль и регистрация деятельности, которая непосредственно или опосредованно влияет на все аспекты качества лекарственных средств.

Необходимым условием Правил надлежащей производственной практики и гарантированного выпуска качественной продукции является соблюдение требований, изложенных в документах регистрационного досье на лекарственный препарат [1]. Основными документами регистрационного досье являются фармакопейная статья предприятия (ФСП), содержащая перечень показателей и методов контроля качества лекарственного средства; инструкция по применению; макеты маркировки первичной и потребительской упаковок, определяющие их дизайн и цветовое исполнение. Анализ результатов GMP-инспектирования отечественных и зарубежных производителей лекарственных средств показал, что несоответствие требованиям регистрационного досье является наиболее значимым в числе выявленных критических несоответствий [2, 3].

В течение жизненного цикла лекарственного препарата (ЛП) может потребоваться внесение пострегистрационных изменений в досье. Такая необходимость бывает обусловлена различными причинами, чаще всего связанными с модернизацией технологии производства и контроля качества, изменением формы выпуска или состава, появлением новых сведений о клинической эффективности и безопасности применения лекарственного средства, а также рядом факторов 1,8

административно-правового характера.

В Российской Федерации внесение изменений в регистрационное досье регламентируется статьей 30 Федерального закона от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» и приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 декабря 2016 года № 959н «Классификация изменений, вносимых в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения» [4, 5]. Согласно предложенной классификации все изменения могут быть разделены на две категории: I – изменения, не требующие проведения экспертизы предложенных методов контроля качества лекарственного средства и качества представленных образцов лекарственного средства с использованием

этих методов и (или) экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата (11 наименований), II – изменения, требующие проведения указанной экспертизы (42 наименования).

Целью настоящей работы является анализ изменений документов регистрационного досье, отражающих совершенствование биотехнологии производства антирабического иммуноглобулина и методов его контроля.

## ИСТОРИЯ РОССИЙСКОГО ПРОИЗВОДСТВА АНТИРАБИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА

К концу прошлого века Российская Федерация не имела собственного производства иммунобиологических лекарственных препаратов для пассивной профилактики бешенства, так как единственным предприятием на постсоветском пространстве, выпускающим гетерологичный антирабический иммуноглобулин, осталось ЗАО «Харьковское предприятие по производству иммунобиологических и лекарственных препаратов «Биолек», Украина. Кроме того, в середине 90-х годов из-за ухудшения эпизоотолого-эпидемиологической обстановки по бешенству произошло резкое увеличение числа лиц, обратившихся за антирабической помощью, которое достигло 400 тыс. и более человек в год [6, 7].

В соответствии с поручением главного санитарного врача Российской Федерации Г. Г. Онищенко за № 2510/12020-99-26 от 19.11.1999 г. и решением межведомственной комиссии Совета безопасности РФ по охране здоровья населения № 1 от 24.10.2000 г. в Российском научно-исследовательском противочумном институте «Микроб» (РосНИПЧИ «Микроб») были начаты работы по организации производства антирабического иммуноглобулина из сыворотки крови лошади.

Первые экспериментально-производственные серии антирабического иммуноглобулина были получены по воспроизведенной технологии, разработанной в середине XX века в Томском научно-исследовательском институте вакцин и сывороток [8, 9], которая включала в себя стадии получения органо-тканевого антигена для иммунизации лошадей-продуцентов, гипериммунизацию продуцентов, получение иммунной сыворотки, фракционирование гамма-глобулиновой фракции методом риванол-спиртового осаждения и получение готовой лекарственной формы – раствора для инъекций.

## РЕГИСТРАЦИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНА АНТИРАБИЧЕСКОГО

В 2003 г. ЛП «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий», раствор для инъекций производства РосНИПЧИ «Микроб» был заре-

гистрирован в Российской Федерации, получено регистрационное удостоверение (РУ) Р № 002639/01-2003 от 30.06.2003 г. сроком действия 5 лет.

Разработанная в 2003 г. и утвержденная Минздравом Российской Федерации нормативная документация ФСП 42-0020-4413-03 предусматривала выпускающий контроль качества антирабического иммуноглобулина по 15 показателям: описание; подлинность (видоспецифичность, специфичность антител); прозрачность; цветность; видимые механические включения; рН; герметизация; содержание белка; тесты на чистоту – электрофоретическая однородность, содержание риванола и спирта этилового; стерильность; пирогенность; токсичность; специфическая активность. Кроме того, ФСП были предусмотрены тесты контроля иммуноглобулина, разведенного 1:100, выпускаемого в комплекте с препаратом: описание, рН, прозрачность, цветность, белок, стерильность, а также регламентированы требования к упаковке и маркировке препарата.

## ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО ДОСЬЕ

В 2008 году в связи с окончанием срока действия РУ была начата процедура перерегистрации лекарственного средства «Имуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий», раствор для инъекций, в ходе которой была оформлена и утверждена Минздравом Российской Федерации новая ФСП Р N002639/01-250210 и получено РУ от 25.02.2010 г. без ограничения срока действия.

Первые пострегистрационные изменения, которые коснулись действующей нормативной документации на антирабический иммуноглобулин, относились к изменениям административного характера и не требовали проведения экспертизы предложенных методов контроля качества и образцов лекарственного средства.

В 2011 году с целью приведения маркировки первичной и вторичной упаковки лекарственных средств в соответствие с ФЗ-61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., статьей 46 «Маркировка лекарственных средств» было подготовлено изменение № 1 Р N002639/01-121011, корректирующее текст маркировок.

В 2013 году было утверждено Изменение № 2 ФСП Р N002639/01-190613, связанное с изменением организационно-правовой формы держателя РУ. На основании 83-ФЗ от 08.05.2010 [10] организация-производитель (РосНИПЧИ «Микроб») была переведена из Федеральных государственных учреждений здравоохранения в казенные, что нашло отражение во всех учредительных документах учреждения, а затем с целью правильной идентификации производителя – в документах регистрационного досье лекарственного препарата. В ФСП на «Имуноглобулин антираби-

ческий из сыворотки крови лошади жидкий», раствор для инъекций изменения были внесены в титульный лист, в пункты «Производитель», «Фасовщик», «Упаковщик», «Выпускающий контроль качества» и «Заявитель». Помимо ФСП, изменения названия производителя были внесены в макеты первичной и вторичной упаковок, РУ лекарственного препарата для медицинского применения и инструкцию по применению.

Изменения технологии производства и аналитических методов контроля, используемых при осуществлении контроля качества лекарственных средств, однозначно трактуются как изменения, требующие проведения экспертизы предложенных методов контроля качества, качества представленных образцов лекарственного средства с использованием этих методов и (или) экспертизы отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения.

За 15 лет серийного выпуска антирабического иммуноглобулина биотехнология производства и методы контроля качества препарата претерпели значительные изменения, которые были обусловлены расширением масштабов производства, реконструкцией технологических участков и внедрением в производство инновационных технологий в целях приведения в соответствие требованиям GMP. Так, осуществлена модернизация технологической линии приготовления лекарственной формы (раствора для инъекций): в 2013 году введен в эксплуатацию комплекс «чистых помещений» для осуществления операций мойки, стерилизации, стерильного наполнения и герметизации ампул, оснащенный современным оборудованием («BAUSCH+STROEBLE», Германия). Изменение № 3 ФСП Р N002639/01-240215, касающееся разделов «Механические включения», «Герметизация» закрепило внедрение автоматических способов контроля механических включений и герметизации ампул с препаратом.

Модернизация аппаратурной схемы производства коснулась и этапа маркировки первичной упаковки – ручной процесс маркировки был заменен автоматическим с использованием машины этикетировочной («ALPHACOS-SA sa», Швейцария), что нашло отражение в документах регистрационного досье: изменение № 1 ФСП Р N002639/01-121011, раздел «Упаковка» узаконило нанесение этикеток на ампулы с помощью этикетировочной машины.

Следующее направление совершенствования качества при производстве антирабического иммуноглобулина связано с улучшением потребительских свойств лекарственного препарата, а именно его упаковки. Современная упаковка должна соответствовать ряду обязательных требований: быть удобной и безопасной, обеспечивать сохранность лекарственного средства, содержать необходимые сведения о нем [11]. Изменением № 3 Р ФСП N002639/01-240215 раздела «Спецификация. Упаковка» предусмотрена возможность использования в качестве первичной упаковки

ампул с системой вскрытия, что гарантирует легкость, быстроту и безопасность применения потребителем и минимизирует риски производственного травматизма среди медперсонала. Кроме того, вскрытие ампулы по переломному кольцу без скарификатора способствует сохранению чистоты раствора от стеклянной пыли. В настоящее время для обеспечения целостности ампул при транспортировании антирабического иммуноглобулина предусмотрено использование соединенных между собой контурных ячеяковых упаковок без покрытия, помещенных в картонную пачку, в качестве дополнительной вторичной упаковки, что соответствует изменению № 4 Р ФСП N002639/01-090216 раздела «Спецификация. Упаковка». Кроме этого, новая редакция данного раздела ФСП предусматривала исключение фасовки иммуноглобулина по 10 мл в ампуле как несоответствующей рекомендуемым дозировкам для разных возрастных групп и весовых категорий пациентов. Последнее изменение в ФСП повлекло замену РУ и внесение изменений в инструкцию по применению.

Последняя группа изменений ФСП касается пересмотра методов контроля качества готовой продукции, связанного с введением современного аналитического оборудования, расширения перечня стандартов, а также приведением нормативной документации на лекарственное средство в соответствие требованиям государственной фармакопеи XIII издания [12].

Изменение ФСП № 3 Р N002639/01-240215 регламентировало введение современной методики контроля остаточного спирта этилового с помощью газовой хроматографии (ГФ XII, вып.1, с. 49, ОФС 42-0039-07) взамен метода перегонки [13, 14].

Помимо внедрения новой методики определения остаточного спирта, изменение ФСП № 3 Р N002639/01-240215 затронуло раздел «Описание», согласно которому в растворе иммуноглобулина допускается появление в процессе хранения при температуре от 2 до 8 °С незначительного осадка, исчезающего при встряхивании. Данный факт связан с физическими особенностями коллоидных растворов белков высокой концентрации (до 11%), каким является раствор антирабического иммуноглобулина. Кроме того, перед введением иммуноглобулин антирабический подогревают до  $37 \pm 0,5$  °С, что приводит к полному растворению осадка. Таким образом, образование незначительного осадка в процессе хранения иммуноглобулинового препарата не оказывает отрицательного влияния на показатели качества ЛП.

Наиболее существенные изменения коснулись раздела «Специфическая активность» (изменение ФСП № 4 Р N002639/01-090216). Контроль специфической активности иммуноглобулина антирабического методом биологической нейтрализации вируса бешенства на белых мышах осуществляется с использованием стандартного образца (СО) специфической активности иммуноглобулина. Отсутствие в настоящее время в

Российской Федерации отраслевого (фармакопейного) СО повлекло за собой проведение контроля качества готовой продукции и испытаний в целях подтверждения соответствия с применением международного стандартного образца ВОЗ иммуноглобулина человеческого против бешенства, который является труднодоступным и дорогостоящим референтным материалом. В связи с этим производителем был разработан и аттестован против указанного международного стандарта стандартный образец предприятия (СОП) специфической активности антирабического иммуноглобулина [15]. Представленные в Экспертную организацию отчет о разработке СОП, включающий сведения о его получении, определении метрологических характеристик и исследовании стабильности при хранении, а также материалы по валидации аналитической методики с использованием разработанного СОП послужили основанием для принятия положительного решения Минздрава РФ об утверждении изменений ФСП № 4. Кроме того, для приведения ФСП в соответствие требованиям ФС.3.3.1.0038.15 и получения более достоверных результатов исследования специфической активности в текст новой редакции раздела «Специфическая активность» была внесена информация об увеличении числа лабораторных животных, используемых при постановке контрольных тестов *in vivo*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Производство лекарственных препаратов, отвечающих требованиям регистрационного досье, является одним из основных принципов GMP и гарантирует выпуск безопасной и эффективной продукции установленного качества. Федеральный закон N 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» определяет качество лекарственного средства как соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи.

В связи с этим, все изменения, направленные на совершенствование биотехнологии производства антирабического иммуноглобулина и методов его контроля, были своевременно отражены в документах регистрационного досье. Изменения регистрационной документации, согласованные и утвержденные в установленном порядке, позволяют избежать нарушений, связанных с актуализацией производственной документации внутреннего уровня (промышленный регламент, стандартные операционные процедуры и производственное досье на серию лекарственного средства) с указанием новых технологических процессов, а также оптимизировать процедуры проведения контроля качества на этапах жизненного цикла лекарственного препарата: выпускающего контроля на производстве, подтверждения соответствия в виде обязательной сертификации в органах сертификации и испытательных лабораториях, а также выборочного

контроля при обращении лекарственных средств. Оптимизация процедур контроля позволяет минимизировать путь от производителя к конечному потребителю, что особенно актуально в настоящее время ввиду повышенного спроса на препарат для пассивной профилактики бешенства «Иммуноглобулин антирабический из сыворотки крови лошади жидкий», раствор для инъекций из-за неблагоприятной эпизоотической и эпидемиологической ситуации по бешенству в Российской Федерации.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Приказ Минпромторга Российской Федерации от 14 июля 2013 г. № 916 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств».
2. Мурашко М. А. Актуальные вопросы обеспечения качества лекарственных средств и медицинских изделий в современных условиях. *Фармацевтические технологии и упаковка*. 2014; 5: 80–86.
3. Орлов В. А. Анализ ключевых тенденций по результатам инспектирования зарубежных производителей лекарственных средств за 2016 год. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 2(19): 266–271.
4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 13 декабря 2016 года № 959н «Классификация изменений, вносимых в документы, содержащиеся в регистрационном досье на зарегистрированный лекарственный препарат для медицинского применения».
5. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», с изменениями и дополнениями от: 27 июля, 11 октября, 29 ноября 2010 г., 6 декабря 2011 г., 25 июня, 25 декабря 2012 г., 2 июля, 25 ноября 2013 г., 12 марта, 22 октября, 22 декабря 2014 г., 8 марта, 29 июня, 13 июля, 14, 29 декабря 2015 г., 2 июня, 3 июля 2016 г., 29 июля, 28 декабря 2017 г., 4 июня 2018 г.
6. Абрамова Е. Г., Никифоров А. К., Лобовикова О. А. и др. Производство гетерологичного антирабического иммуноглобулина – итоги первых пяти лет. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2010; 3(105): 58–62.
7. Онищенко Г. Г., Попова А. Ю., Ежлова Е. Б. и др. Эпидемиологическая обстановка и вопросы идентификации вируса бешенства среди людей на территории Российской Федерации в период 2002–2015 гг. *Проблемы особо опасных инфекций*. 2017; 3: 27–32. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-27-32.
8. Карпов С. Н., Прегер С. М., Синельников С. П. Федорова Ю. В. Гипериммунные сыворотки. Томск, 1976; 380.
9. Селимов М. А. Бешенство. М.: *Медицина*, 1978. 336 с.
10. Федеральный закон от 8 мая 2010 г. № 83-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием правового положения государственных (муниципальных) учреждений», с изменениями и дополнениями от: 27 июля, 8, 29 ноября 2010 г., 7 февраля, 18 июля, 6 декабря 2011 г., 29 декабря 2012 г., 5 апреля, 7 мая, 28 декабря 2013 г., 5 мая, 4 октября, 31 декабря 2014 г., 3 ноября, 29 декабря 2015 г., 30 ноября 2016 г., 27 ноября 2017 г.
11. Пряхина Е. А. Упаковка лекарственных препаратов: актуальные вопросы экспертизы. *Новости GMP*. 2018; 2(16): 106–111.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. / *МЗ РФ*. М., 2015; 1470.
13. Генералов С. В., Киреев М. Н., Абрамова Е. Г., Лобовикова О. А. Оптимизация метода газовой хроматографии для контроля остаточного этанола в препарате гетерологичного антирабического иммуноглобулина. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 5-1(87): 197–200.
14. Государственная Фармакопея Российской Федерации. XII изд. Ч. 1. *МЗ РФ*. М., 2008; 704.
15. Абрамова Е. Г., Лобовикова О. А., Шульгина И. В. и др. Разработка стандартного образца предприятия (СОП) специфической активности иммуноглобулина антирабического из сыворотки крови лошади. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2017; 4(21): 160–164.

## REFERENCES

1. Order of the Ministry of Industry and Trade of the Russian Federation dated July 14, 2013. № 916 «Rules for organizing the production and quality control of medicines» (In Russ.).
2. Murashko M. A. Current issues of ensuring the quality of medicines and medical devices in modern conditions. *Pharmaceutical technology and packaging*. 2014; 5: 80–86 (In Russ.).
3. Orlov V. A. Analysis of key trends in the results of inspections of foreign manufacturers of medicines for 2016. *Drug development & registration*. 2017; 2(19): 266–271 (In Russ.).
4. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 13, 2016 № 959n «Classification of changes made to documents contained in the registration dossier for a registered drug for medical use» (In Russ.).
5. Federal Law of 12 April 2010 № 61-ФЗ «On Circulation of Medicinal Products», with amendments and additions dated July 27, October 11, November 29, 2010, December 6, 2011, June 25, December 25, 2012. July 2, November 25, 2013, March 12, October 22, December 22, 2014, March 8, June 29, July 13, December 14, December 2015, June 2, July 3, 2016, 29 July 28, 2017, June 4, 2018 (In Russ.).
6. Abramova E. G., Nikiforov A. K., Lobovikova O. A. et al. Production of heterologous rabies immunoglobulin – results of the first five years. *Problems of especially dangerous infections*. 2010; 3(105): 58–62. (In Russ.).
7. Onishchenko G. G., Popova A. Yu., Ezhlova E. B. et al. Epidemiological situation and issues of identification of the rabies virus among people in the territory of the Russian Federation in the period 2002–2015. *Problems of especially dangerous infections*. 2017; 3: 27–32 (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-27-32.
8. Karpov S. N., Preger S. M., Sinel'nikov S. P. Fedorova Yu. V. Hyperimmune sera. Tomsk, 1976; 380 (In Russ.).
9. Selimov M. A. Rabies. M.: *Medicine*, 1978; 336 (In Russ.).
10. Federal Law of May 8, 2010 № 83-ФЗ «On Amendments to Certain Legislative Acts of the Russian Federation in Connection with Improving the Legal Position of State (Municipal) Institutions», with amendments and additions dated July 27, November 8, 2010, February 7, July 18, December 6, 2011, December 29, 2012, April 5, May 7, December 28, 2013, May 5, October 4, December 31, 2014, November 3, December 29, 2015 November 30, 2016, November 27, 2017 (In Russ.).
11. Pryahina E. A. Packaging of drugs: current issues of expertise // *GMP news*. 2018; 2(16): 106–111 (In Russ.).
12. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIII ed. V. 1. *MZ RF*. M., 2015; 1470. (In Russ.).
13. Generalov S. V., Kireev M. N., Abramova E. G., Lobovikova O. A. Optimization of gas chromatography to control residual ethanol in the preparation of heterologous rabies immunoglobulin. *Acta Biomedica Scientifica*. 2012; 5-1(87): 197–200 (In Russ.).
14. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XII edition. Part 1. *MZ RF*. M., 2008; 704 (In Russ.).
15. Abramova E. G., Lobovikova O. A., Shul'gina I. V. et al. Development of a standard sample of an enterprise (SOP) of a specific anti-rabies immunoglobulin activity from horse serum. *Drug development & registration*. 2017; 4(21): 160–164 (In Russ.).