

<https://doi.org/10.33380/2305-2066-2020-9-1-109-114>
УДК 616.932:615.371



Обзорная статья/Review article

Обзор пострегистрационных изменений в процессе жизненного цикла вакцины холерной бивалентной химической (обзор)

И. В. Шульгина^{1*}, О. А. Лобовикова¹, О. А. Волох¹, О. В. Громова¹, А. К. Никифоров^{1,2},
А. В. Комиссаров^{1,2}, В. А. Демченко¹, А. С. Феськова¹, С. С. Галетова¹, Н. П. Миронова¹,
В. И. Павлова¹

1 – ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора), 410005, Россия, г. Саратов, ул. Университетская, д. 46
2 – ФГБОУ ВО «Саратовский государственный аграрный университет имени Н. И. Вавилова» (СГАУ), 410012, Россия, г. Саратов, Театральная пл., д. 1

*Контактное лицо: Шульгина Ирина Витальевна. E-mail: shulgina_iv@microbe.ru

Статья получена: 25.12.2019. Статья принята к печати: 11.02.2020

Резюме

Введение. Неизбежность пострегистрационных изменений обусловлена совершенствованиями процессов производства и контроля качества, связанными с внедрением современных технологических решений, заменой оборудования, поставщиков сырья, расходных и упаковочных материалов, совершенствованием формы выпуска или состава, административными изменениями, а также получением новых данных о клинической эффективности и безопасности иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) в ходе постмаркетинговых исследований.

Текст. Цель настоящего обзора – анализ пострегистрационных изменений в процессе жизненного цикла ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая» производства ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, отражающих гармонизацию документов регистрационного досье с нововведениями Российского законодательства, оптимизацию производства и контроля качества. В первую очередь, изменения, вносимые в регистрационную документацию на ИЛП, касались актуализации досье в соответствии с принятыми федеральными законами и постановлениями Правительства РФ. Следующие изменения относились к оптимизации методов контроля предельного содержания примесей веществ, используемых на различных стадиях производства антигенов. Также изменения были связаны с улучшением потребительских свойств лекарственного препарата, а именно внедрением современной полимерной упаковки и нескольких вариантов фасовки, удобной для применения в учреждениях практического здравоохранения. Последнее изменение ФСП регламентирует нанесение на упаковку лекарственных препаратов средства идентификации в виде двухмерного штрихового кода (QR-кода), что обусловлено выполнением требований статьи 67 «Информация о лекарственных препаратах. Система мониторинга движения лекарственных препаратов (МДЛП) для медицинского применения» Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

Заключение. Сохранение необходимого уровня качества ИЛП при изменении технологии производства или контроля требует всестороннего анализа предлагаемых изменений с целью последующего внесения их в документы регистрационного досье. При этом гармонизация документов регистрационного досье с новеллами российского законодательства является необходимым условием для осуществления производственной деятельности в рамках правового поля.

Ключевые слова: регистрационное досье, фармакопейная статья предприятия, вакцина холерная бивалентная химическая, пострегистрационные изменения.

Конфликт интересов: конфликта интересов нет.

Вклад авторов. И. В. Шульгина, О. А. Лобовикова, В. А. Демченко, А. С. Феськова участвовали в написании текста статьи. Все авторы участвовали в подборе и анализе материалов, обсуждении текста статьи.

Для цитирования: Шульгина И. В., Лобовикова О. А., Волох О. А., Громова О. В., Никифоров А. К., Комиссаров А. В., Демченко В. А., Феськова А. С., Галетова С. С., Миронова Н. П., Павлова В. И. Обзор пострегистрационных изменений в процессе жизненного цикла вакцины холерной бивалентной химической. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2020; 9(1): 109–114.

Review of Post-registration Changes in the Life Cycle of Cholera Bivalent Chemical Vaccine (Review)

Irina V. Shulgina^{1*}, Oxana A. Lobovikova¹, Oxana A. Voloh¹, Olga V. Gromova¹,
Alexey K. Nikiforov^{1,2}, Alexandr V. Komissarov^{1,2}, Victoria A. Demchenko¹, Anna S. Fes'kova¹,
Svetlana S. Galetova¹, Natalya P. Mironova¹, Varvara I. Pavlova¹

1 – Russian Research Anti-Plague Institute Microbe, 46, Universitetskaya str., Saratov, 410005, Russia

2 – Saratov State Agrarian University named after N. I. Vavilov, 1, Teatralnaya ploshchad', Saratov, 410012, Russia

*Corresponding author: I. V. Shulgina. E-mail: shulgina_iv@microbe.ru

Received: 25.12.2019. Accepted: 11.02.2020

Abstract

Introduction. The inevitable of post-registration variations due to the improvement of production processes and quality control related to the integration of the modern technological solutions, replacement of equipment, suppliers of raw, consumables and packaging materials, improvement of form release or composition, administrative changes, as well as obtaining new data on clinical efficacy and safety of immunobiological medicinal products (IMP) during post-marketing studies.

© Шульгина И. В., Лобовикова О. А., Волох О. А., Громова О. В., Никифоров А. К., Комиссаров А. В., Демченко В. А., Феськова А. С., Галетова С. С., Миронова Н. П., Павлова В. И., 2020

© Shulgina I. V., Lobovikova O. A., Voloh O. A., Gromova O. V., Nikiforov A. K., Komissarov A. V., Demchenko V. A., Fes'kova A. S., Galetova S. S., Mironova N. P., Pavlova V. I., 2020

Text. The purpose of this work is to analyze the post-registration changes in the life cycle of IMP «Cholera bivalent chemical Vaccine» produced by Russian State anti-plague Research Institute «Microbe», reflecting the harmonization of the documents of the registration dossier with the innovations of the Russian legislation, the optimization of production and quality control. First of all, the changes made to the registration documentation for IMP concerned the updating of the dossier in accordance with the adopted Federal laws and Resolutions of the government of the Russian Federation. The following changes related to the optimization of methods for controlling the limit content of impurities of substances used at different stages of antigen production. Also, the changes were associated with the improvement of consumer properties of the drug, namely the introduction of modern polymer packaging and several drug's form release, convenient for use in practical health care institutions. The latest change of Pharmacopoeia enterprise article (PEA) R N001465/01-111119 regulates the application of identification means in the form of a two-dimensional bar code (QR-code) on the packaging of medicines, which is due to compliance with the requirements of article 67 «Information on medicines. The system of monitoring the movement of medicines» Federal law N 61 «On medicines circulation».

Conclusion. Maintaining the required level of quality of IMP when changing production technology or control requires a comprehensive analysis of the proposed changes in order to make them in the documents of the registration dossier. At the same time harmonization of documents of the registration dossier with novelties of the Russian legislation is a necessary condition for implementation of production activity within the legal field.

Keywords: registration dossier, Pharmacopoeia monograph, cholera bivalent chemical vaccine, post-registration changes.

Conflict of interest: no conflict of interest.

Contribution of the authors. Irina V. Shulgina, Oxana A. Lobovikova, Victoria A. Demchenko, Anna S. Fes'kova participated in writing the text of the article. All authors participated in the collection and analysis of materials, discussion of the text of the article.

For citation: Shulgina I. V., Lobovikova O. A., Voloh O.A., Gromova O. V., Nikiforov A. K., Komissarov A. V., Demchenko V. A., Fes'kova A. S., Galetova S. S., Mironova N. P., Pavlova V. I. Review of post-registration changes in the life cycle of cholera bivalent chemical vaccine. *Drug development & registration*. 2020; 9(1): 109–114.

ВВЕДЕНИЕ

Для обеспечения непрерывного поддержания качества в ходе жизненного цикла ИЛП у производителя возникает необходимость внесения изменений, которые должны быть отражены в регистрационном досье. Неизбежность пострегистрационных изменений обусловлена совершенствованиями процессов производства и контроля качества, связанными с внедрением современных технологических решений, заменой оборудования, поставщиков сырья, расходных и упаковочных материалов, совершенствованием формы выпуска или состава, административными изменениями, а также получением новых данных о клинической эффективности и безопасности ИЛП в ходе постмаркетинговых исследований.

Правила надлежащей производственной практики (приказ Минпромторга Российской Федерации от 14 июля 2013 г. № 916 «Правила организации производства и контроля качества лекарственных средств»), определяющие требования к фармацевтической системе качества, обязывают производителя проводить перспективную оценку влияния запланированных изменений на эффективность, качество и безопасность ИЛП в рамках системы управления изменениями на предприятии. В случаях, определяемых 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», изменения до их внедрения должны быть со-

ласованы с уполномоченным федеральным органом исполнительной власти (Министерством здравоохранения Российской Федерации).

Цель настоящего обзора – анализ пострегистрационных изменений в процессе жизненного цикла ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая» производства ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора, отражающих гармонизацию документов регистрационного досье с нововведениями российского законодательства, оптимизацию производства и контроля качества.

ИСТОРИЯ РАЗРАБОТКИ И РЕГИСТРАЦИИ ВАКЦИНЫ ХОЛЕРНОЙ БИВАЛЕНТНОЙ ХИМИЧЕСКОЙ

С началом седьмой пандемии холеры, начиная с 1965 г., на территории бывшего СССР практически ежегодно отмечались небольшие вспышки и спорадические случаи заболевания, вибрионосительства и выделения холерных вибрионов из различных водосточников. В 1970 г. на территории Астраханской области была зарегистрирована эпидемия холеры, во время которой заболело 1271 человек, выявлено 1120 вибрионосителей, 11 случаев имели летальный исход. Возникновение крупной эпидемии холеры в Астраханской области сопровождалось широким распространением инфекции водным транспортом в портовые города, расположенные на Волге, Каспийском и Черном морях. Вспышки холеры были отмечены в Волгограде, Саратове, Ростове-на-Дону, Куйбышеве (Самаре), Сызрани, Кирове, Перми, Горь-

ком (Нижний Новгород), Керчи, Одессе, Новороссийске и других городах.

В этот период резко возрос интерес к изучению вопросов микробиологии, иммунологии и профилактики холеры. В конце 60-х годов была начата разработка химических холерных вакцин для парентеральной иммунизации на основе новых данных о ведущем значении в формировании эффективного иммунитета антител против LPS-структур возбудителя инфекции, ферментов метаболизма и токсинов [1].

В 1971–1973 гг. в институте была разработана и внедрена в практику здравоохранения холерная вакцина, содержащая холероген-анатоксин, предназначенная для подкожного введения. В 1974 г. вакцина была усовершенствована путем добавления О-антигенов холерных вибрионов [2].

С 1974 года начались работы по созданию новой лекарственной формы вакцины – таблетки. В 1981 году в ходе авторских испытаний вакцины холерной бивалентной химической таблетированной, состоящей из смеси О-антигенов серовара Инаба, Огава и холерогена-анатоксина, на 19 здоровых добровольцах была доказана ареактогенность, безвредность и определена оптимальная прививочная доза, составляющая 3 таблетки [3].

В 1988 году на основании приказа Минздрава СССР № 24 от 12.01.1981 г. и решения Комитета по вакцинам и сывороткам (протокол № 4 от 10.08.1988 г.) были проведены государственные клинические испытания на 276 курсантах военного училища. Вакцина вызывала специфические изменения в иммунном статусе вакцинированных, характеризующиеся образованием вибриоцидных, антитоксических и копроантител в титрах не ниже, чем у переболевших холерой. Преимуществом таблетированной вакцины перед коммерческим аналогом (холероген-анатоксин + О-антиген) для подкожного применения явились безвредность, антиреактогенность, удобная для массовой вакцинации лекарственная форма, что дало основание рассматривать новый препарат как наиболее эффективное средство массовой иммунопрофилактики холеры [4].

В 1989 г. специалистами института были разработаны нормативно-технические документы: экспериментально-производственный регламент ЭПР № 282-90, утвержденный директором института и согласованный с национальным органом контроля МИБП (НОК МИБП) – ГИСК им. Л. А. Тарасевича; и временная фармакопейная статья ВФС-42-269-ВС-90, утвержденная заместителем министра здравоохранения от 03.12.90 г.

В 1990 году Комитетом МИБП было принято решение о внедрении вакцины холерной бивалентной химической таблетированной в практику здравоохранения (протокол № 5 от 18.04.1990 г.).

В 1994 году был разработан и согласован с национальным органом контроля МИБП производствен-

ный регламент ПР № 479-94, что позволило начать серийный выпуск препарата в июне 1995 г. В период с 1995 года по 2002 год было выпущено 45 коммерческих серий вакцины.

В 2002 году впервые было оформлено регистрационное удостоверение Р N001465/01-2002 от 13.06.2002 г. на лекарственное средство «Вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная» сроком действия 5 лет до 13.06.2007 г., разрешающее медицинское применение и промышленный выпуск в Российской Федерации (нормативная документация – ФСП 42-0020-0020-00 сроком действия до 19.07.2005 г.).

ФСП 42-0020-0020-00 предусматривала выпускающий контроль качества вакцины холерной по показателям: описание; распадаемость; масса таблетки; потеря в массе при высушивании; микробиологическая чистота; токсичность на белых мышах; специфическая безопасность на кроликах; подлинность и специфическая активность: антигенная активность по анатоксинам на кроликах, содержание О-антигена в реакции непрямой гемагглютинации, иммуногенная активность на белых мышах; реактогенность на 5 ранее неиммунизированных добровольцах; формалин; ионы аммония и сульфат-ионы; упаковка; маркировка.

ПОСТРЕГИСТРАЦИОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Процедура перерегистрации ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая» была осуществлена в 2008 году в связи с окончанием срока действия ФСП и РУ. В результате получено бессрочное регистрационное удостоверение на ИЛП Р N001465/01 от 22.07.2008 г.

На основе данных об иммунологической эффективности и безопасности применения в течение 13 лет обращения на рынке, экспертизы качества образцов лекарственного препарата в НОК МИБП (экспертное заключение ГИСК им. Л. А. Тарасевича на ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая» от 27.02.2008 г.), было принято решение об исключении показателя «реактогенность» из ФСП Р N001465/01 (выписка из протокола № 1 Комитета МИБП от 28.02.2008 г.). Исследование реактогенности каждой 5-й серии вакцины на 5 ранее неиммунизированных добровольцах было крайне затруднительно ввиду проблем этического и юридического характера, поэтому исключение данного показателя при утверждении ФСП Р N001465/01-220708 существенно упростило выпускающий и последующий контроль качества.

В период с 2006 по 2010 гг. производство «Вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой» (Р N001465/01-220708) осуществлялось на основании лицензии для осуществления деятельности по производству лекарственных средств № 99-04-000257, выданной Федеральной службой по надзору в сфере здравоохра-

нения и социального развития 21.12.2006 г. сроком действия 5 лет.

С 2010 по 2012 гг. производство «Вакцины холерной бивалентной химической, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой» было временно приостановлено в связи с капитальным ремонтом и модернизацией технологической линии.

В 2011 году на основании Федерального закона от 8 мая 2010 г. N 83-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в связи с совершенствованием правового положения государственных (муниципальных) учреждений» была изменена организационно-правовая форма Федерального государственного учреждения здравоохранения РосНИПЧИ «Микроб», что потребовало внесения изменений в учредительные документы организации, лицензии на различные виды деятельности, а также в регистрационные документы на производимую продукцию.

После завершения реконструкции производства холерной вакцины в 2012 году и в связи с изменением названия учреждения была переоформлена лицензия на осуществление деятельности по производству, хранению и реализации нестерильных иммунобиологических лекарственных препаратов (вакцин) в форме таблеток, покрытых оболочкой (Лицензия № 11919-ЛС-П от 03 октября 2012 г., выдана ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора Министрством промышленности и торговли Российской Федерации).

Изменение наименования держателя РУ на Федеральное казенное учреждение здравоохранения было закреплено в изменениях № 1 ФСП Р N001465/01-190613. Кроме того, маркировка упаковки приведена в соответствие требованиям статьи 46 «Маркировка лекарственных средств» Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Таким образом, в регистрационное досье были внесены изменения, касающиеся титульного листа и раздела «Маркировка» ФСП, макетов первичной и вторичной (потребительской) упаковок; переоформлено регистрационное удостоверение РУ 001465/01 от 19.06.2013 г.

В связи с новым наименованием предприятия-изготовителя (ФКУЗ РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора) и ликвидацией НОК МИБП – ФГУН ГИСК им. Л. А. Тарасевича Роспотребнадзора в 2015 году были оформлены изменения № 1 в инструкцию по применению ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая» относительно производителя – адресата для направления рекламаций на качество препарата.

В связи с реформированием в системе подтверждения соответствия продукции, созданием единой национальной системы аккредитации (указ президента Российской Федерации от 24 января 2011 г. № 86 «О единой национальной системе аккредитации»), у производителей лекарственных средств появилась

возможность обращения в различные органы сертификации и испытательные лаборатории, имеющие соответствующие области аккредитации.

При проведении испытаний с целью подтверждения соответствия «Вакцины холерной бивалентной химической» требованиям ФСП в аккредитованных лабораториях возникла необходимость оптимизации методов контроля предельного содержания примесей веществ, используемых на различных стадиях производства антигенов. Изменением № 2 ФСП Р N001465/01-200415 были внесены коррективы в разделы «Ионы аммония и сульфат-ионы», «Формалин».

Из ФСП был исключен раздел «Ионы аммония и сульфат-ионы» в связи с присутствием в готовой лекарственной форме (таблетках, покрытых кишечнорастворимой оболочкой) вспомогательных веществ, препятствующих проведению анализа примесей. При проведении пробоподготовки образцов ИЛП не удастся полностью избавиться от талька, крахмала, целлацефата и стеарата кальция, создающих фон при измерении оптической плотности раствора при проведении колориметрического и турбидиметрического анализа по показателю «ионы аммония и сульфат-ионы». Промышленный регламент предусматривает проведение контроля освобождения от примесей сульфата аммония, используемого для фракционирования антигенных компонентов вакцины (холероген-анатоксина и О-антигенов). Ретроспективный анализ протоколов технологических операций досье на серии продукции, выпущенные в течение 2008–2014 гг., показал отсутствие ионов аммония и сульфат-ионов в полуфабрикатах вакцины. В процессе повторной валидации аналитических методик определения ионов аммония и сульфат-ионов было доказано, что используемые методы позволяют достоверно выявлять примеси с необходимым пределом обнаружения. Таким образом, исключение показателей контроля из спецификации готовой продукции не оказало негативного влияния на ее качество.

В новой редакции раздела «Формалин» детально представлена пробоподготовка, позволяющая исключить отрицательное влияние фоновых реакции вспомогательных веществ для достижения оптической прозрачности в используемой области длин волн и при визуальном учете результатов.

Следующие изменения № 3 в ФСП Р N001465/01-030718 связаны с улучшением потребительских свойств лекарственного препарата, а именно внедрением современной полимерной упаковки и нескольких вариантов фасовки, удобной для применения в учреждениях практического здравоохранения.

ИЛП «Вакцина холерная бивалентная химическая, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой» выпускали упакованной в стеклянные флаконы по 210 таблеток (70 человеко-доз). Объем фасовки был обоснован масштабной вакцинацией населения в период эпидемии. В настоящее время препарат «Вак-

цина холерная бивалентная химическая» включен в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. В межэпидемический период вакцинацию против холеры проводят лицам, выезжающим в неблагополучные по холере страны (регионы), а также населению субъектов Российской Федерации в случае осложнения санитарно-эпидемиологической обстановки по холере в сопредельных странах, а также на территории Российской Федерации [Приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (с изм. и доп.)]. Отсутствие потребности в одновременной иммунизации большого количества пациентов явилось обоснованием для выпуска препарата в фасовке по 30, 60, 150 таблеток, соответствующих 10, 20, 50 человеко-доз.

Для новых вариантов фасовки была подобрана первичная упаковка – банка полимерная с крышкой контроля первого вскрытия. Внедрение новой первичной упаковки позволило сократить число технологических операций (ликвидация стадий подготовки полуавтомата для закатки алюминиевых колпачков, герметизации стеклянных флаконов резиновыми пробками и алюминиевыми колпачками), что привело к уменьшению материальных, временных затрат и снижению себестоимости. Использование легкой, устойчивой к механическим воздействиям полимерной первичной упаковки облегчает хранение и транспортирование. Для подтверждения сохранения качества и срока годности лекарственного препарата в новой первичной упаковке были проведены испытания стабильности ИЛП методами «ускоренного старения» и долгосрочной стабильности в соответствии с ОФС.1.1.0009.15 «Сроки годности лекарственных средств» (Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд. Т. 1. / МЗ РФ. М., 2015. 1470 с.).

Последние изменения ФСП потребовали переоформления регистрационного удостоверения, макеты первичной, вторичной упаковок и инициировали процедуру пересмотра инструкции по медицинскому применению в соответствии с требованиями, определенными статьей 18 Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г.

Изменение № 4 ФСП Р N001465/01-111119 обусловлено выполнением требований статьи 67 «Информация о лекарственных препаратах. Система мониторинга движения лекарственных препаратов (МДЛП) для медицинского применения» Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г. в ред. от 13.08.2019 г., постановления Правительства РФ «Об утверждении Положения о системе мониторинга движения лекарственных препаратов для медицинского применения» № 1556 от 14.12.2018 г. Создание системы МДЛП обусловлено необходимостью контроля со стороны государства за движени-

ем лекарственных препаратов от производителя до потребителя в целях борьбы с фальсификацией, профилактики неэффективного расходования бюджетных средств; оперативного планирования объемов производства и управления резервами препаратов. Для обеспечения работы системы МДЛП производители препаратов средства идентификации в виде двухмерного штрихового кода (QR-кода). Изменениями № 4 ФСП предусмотрено нанесение QR-кода на не отделяемый от вторичной упаковки стикер.

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 749 от 31 октября 2018 года «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и признании утратившими силу некоторых приказов Минздравмедпрома России, Минздравсоцразвития России и Минздрава России» начата работа по приведению фармакопейной статьи предприятия Р N001465/01 «Вакцина холерная бивалентная химическая» в соответствие с Государственной Фармакопеей Российской Федерации XIV издания, которую планируется завершить до 1 января 2022 года.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунобиологические лекарственные препараты являются сложными препаратами, действующее вещество которых произведено или выделено с использованием биологических систем. Поэтому для сохранения необходимого уровня качества при изменении технологии производства или контроля требуется всесторонний анализ предлагаемых изменений с целью последующего внесения их в документы регистрационного досье. Обоснованность отсутствия отрицательного влияния вносимых изменений на качество, эффективность и безопасность ИЛП должна быть доказана производителем регламентированными методами исследований и подтверждена в ходе экспертизы в уполномоченном федеральным органом исполнительной власти учреждении [5, 6].

Изменения административного характера и прочие, не требующие проведения экспертизы качества и отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения лекарственного препарата, носят, как правило, уведомительный характер.

Гармонизация документов регистрационного досье с новеллами Российского законодательства является необходимым условием для осуществления производственной деятельности в рамках правового поля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков-Вережников Н. Н. Адамов А. К., Коробкова Е. И. и др. Особенности эпидемиологии современной холеры и задачи усовершенствования методов ее профилактики. В кн.: *Итоги работы противочумных учреждений за 1964–1968 г.г. и перспективы их*

дальнейшей деятельности: тез. докл. к конф. – Саратов. 1969: 138–141.

2. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб» – 100 лет / Под ред. докт. мед. наук, проф. А. Ю. Поповой, акад. РАН, докт. мед. наук, проф. В. В. Кутырева. – Красногорск: ООО «Красногорский полиграфический комбинат». 2018: 368.
3. Джапаридзе М. Н. и др. Биологическая и иммунологическая характеристика новой оральной холерной бивалентной вакцины и результаты испытания на добровольцах. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 1982; 11: 29.
4. Сумароков А. А., Джапаридзе М. Н., Резников Ю. Б., Рысцова Е. А., Матусевич Л. Я., Никитина Г. П., Плотникова М. Н., Шустов В. Я., Королев В. В., Елисеев Ю. Ю., Дробышева Т. М., Адамова Г. В., Мелешенко М. В., Коваленко Н. М., Коткина Т. А., Громова О. В. Реактогенность и иммунологическая эффективность новой оральной холерной химической бивалентной вакцины в ограниченном контролируемом опыте ревакцинации людей. *Проблемы особо опасных инфекций*. 1993: 143–148.
5. Шевцов В. А., Олефир Ю. В., Меркулов В. А., Бондарев В. П., Индикова И. Н., Евреинова Е. Э., Рукавишников А. В., Хантимирова Л. М., Горенков Д. В. Внесение изменений в документы регистрационных досье на вакцины: анализ нормативно-методических подходов в Российской Федерации и за рубежом. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019; 9(1): 41–48. Doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48>.
6. Петранева Е. В., Проскурина И. А., Горячев Д. В., Ковалева Е. Л. Формирование подхода к оценке пострегистрационных изменений биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019; 9(2): 109–117. Doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117>.

REFERENCES

1. Zhukov-Verezhnikov N. N., Adamov A. K., Korobkova E. I. et al. Features of the epidemiology of modern cholera and the task of improving methods for its prevention. *In the book: Results of the work of antiplague institutions for 1964–1968 and prospects for their future activities: thesis. doc. to conf.* – Saratov. 1969: 138–141 (in Russ.).
2. Russian Research Anti-Plague Institute «Microbe» – 100 years / Ed. Doct. honey. sciences, prof. A. Yu. Popova, Acad. RAS, Doct. honey. sciences, prof. V. V. Kutyreva. – Krasnogorsk: LLC Krasnogorsk Printing Plant. 2018: 368 (in Russ.).
3. Dzhaparidze M. N. et al. Biological and immunological characteristics of a new oral cholera bivalent vaccine and test results on volunteers. *Journal of microbiology epidemiology immunobiology*. 1982; 11: 29 (in Russ.).
4. Sumarokov A. A., Dzhaparidze M. N., Reznikov Yu. B., Rystsova E. A., Matusevich L. Ya., Nikitina G. P., Plotnikova M. N., Shustov V. Ya., Korolev V. V., Eliseev Yu. Yu., Drobysheva T. M., Adamova G. V., Meleshchenko M. V., Kovalenko N. M., Kotkina T. A., Gromova O. V. Reactogenicity and immunological efficacy of a new oral cholera chemical bivalent vaccine in a limited controlled experience of human revaccination. *Problems of particularly dangerous infections*. 1993: 143–148 (in Russ.).
5. Shevczov V. A., Olefir Yu. V., Merkulov V. A., Bondarev V. P., Indikova I. N., Evreinova E. E., Rukavishnikov A. V., Khantimirova L. M., Gorenkov D. V. Post-approval variations to dossiers for vaccines: analysis of regulatory and methodological approaches used in the Russian Federation and abroad. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019; 9(1): 41–48. Doi: <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-1-41-48> (in Russ.).
6. Petraneva E. V., Proskurina I. A., Goryachev D. V., Kovaleva E. L. Development of an approach to the assessment of changes to approved biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019; 9(2): 109–117. Doi: <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-2-109-117> (in Russ.).