



Рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков

О.Б. Устинникова^{1,✉}, Р.А. Волкова¹, А.А. Мовсесянц¹, В.А. Меркулов^{1,2}, В.П. Бондарев¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Трубецкая ул., д. 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация

✉ Устинникова Ольга Борисовна; ustinnikova@expmed.ru

Резюме

Наличие стандартных образцов для оценки подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков является неременным условием оценки качества биотехнологических лекарственных средств, полученных на их основе. Актуальность разработки и аттестации данных стандартных образцов обусловлена, с одной стороны, отсутствием международных или фармакопейных стандартных образцов для ряда новых или сравнительно недавно зарегистрированных белков, с другой стороны – нарушением логической цепочки обеспечения биофармацевтической индустрии Российской Федерации международными стандартными образцами. При этом нормативные международные и отечественные документы содержат общие требования к процедуре аттестации стандартных образцов и не отражают специфику стандартных образцов для оценки подлинности структуры биотехнологических лекарственных средств, зависящую от технологии получения конкретной терапевтически активной молекулы. Цель работы – представление рекомендаций к процедуре разработки и порядку аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков. В настоящих рекомендациях определены 4 основных этапа разработки и аттестации стандартных образцов: этап 1 – разработка требований к стандартному образцу, обоснование выбора материала для стандартного образца, формы выпуска, разработка спецификации и оценка качества; этап 2 – выбор методики и установление величины аттестованной характеристики; этап 3 – исследование стабильности и установление срока годности стандартного образца; этап 4 – разработка сопроводительной документации. Рассмотрены особенности наполнения данных этапов с учетом специфики рекомбинантных терапевтических белков и формата применения стандартных образцов. Настоящие рекомендации разработаны на основании многолетнего опыта работы сотрудников ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в области экспертизы и стандартизации биотехнологических лекарственных препаратов. На основе рекомендаций возможно создание индивидуальных программ аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры конкретного белка. Данный подход позволит систематизировать процесс разработки стандартных образцов, обеспечит прослеживаемость и доступность информации. Стандартные образцы, аттестованные в соответствии с настоящими рекомендациями, могут рассматриваться как первичные в случае необходимости.

Ключевые слова: стандартные образцы; подлинность; аттестация; рекомбинантные терапевтические белки; структура

Для цитирования: Устинникова О.Б., Волкова Р.А., Мовсесянц А.А., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2022;22(2):218–225. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-218-225>

Recommendations on the certification of reference standards for structure identification of recombinant therapeutic proteins

O.B. Ustinnikova¹✉, R.A. Volkova¹, A.A. Movsesyants¹, V.A. Merkulov^{1,2}, V.P. Bondarev¹

¹ *Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, 8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation*

² *I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya St, Moscow 119991, Russian Federation*

✉ *Olga B. Ustinnikova; ustinnikova@expmed.ru*

Abstract

Reference standards for structure identification of recombinant therapeutic proteins are essential for quality assessment of recombinant protein-based biotechnological medicinal products. The development and certification of such reference standards hold special relevance because of, firstly, the absence of international, national or compendial reference standards for a number of new or recently approved proteins and, secondly, the disruption of supply chains providing the biopharmaceutical industry of the Russian Federation with international reference standards. Moreover, international and national regulatory documents contain only general requirements for the procedure of reference standards certification but not the considerations specific to the standards for biotechnologicals' structure identification, which vary with the production technologies for each individual active moiety. The aim of this work was to provide recommendations on the procedure for the development and certification of reference standards used to identify the structure of recombinant therapeutic proteins. These recommendations define 4 main stages of the procedure: stage 1 covers the development of requirements for the reference standard, including the justification of material and formulation choices, the elaboration of quality specifications, and the assessment of quality; stage 2 comprises the selection of analytical procedures and the establishment of the values for the certified parameters; stage 3 includes stability studies and shelf-life setting; and stage 4 involves the development of documentation for the reference standard. The paper dwells upon the scope of the stages, taking into account the specific considerations for recombinant therapeutic proteins and the use of reference standards. The recommendations are based upon the extensive experience in biotechnologicals testing and standardisation of the employees of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. These recommendations can provide a base for the establishment of protein-specific certification programmes for reference standards used in structure identification. This approach will allow for systematisation of the process for standards development and ensure the traceability of information and the validity of results. The reference standards certified in accordance with these recommendations can be considered primary standards, if necessary.

Key words: reference standards; identification; certification; recombinant therapeutic proteins; structure

For citation: Ustinnikova O.B., Volkova R.A., Movsesyants A.A., Merkulov V.A., Bondarev V.P. Recommendations on the certification of reference standards for structure identification of recombinant

therapeutic proteins. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2022;22(2):218–225. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2022-22-2-218-225>

Введение

Отличительной особенностью биотехнологических лекарственных средств является необходимость подтверждения их подлинности не только на уровне специфической биологической активности, но и на уровне структуры молекулы основного действующего вещества.

Для рутинного подтверждения подлинности структуры каждой вновь получаемой серии продукта в качестве основного метода большинство производителей применяют метод пептидного картирования с УФ-ВЭЖХ детектированием продуктов ферментативного гидролиза белка и метод картирования гликанов (определения профиля гликанов) с флуоресцентным ВЭЖХ детектированием ферментативно отщепленных меченых гликанов¹.

Данные методы предполагают необходимость использования стандартного образца сравнения (СО).

Использование для пептидного картирования и определения профиля гликанов высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ВЭЖХ-МС), безусловно, является перспективным и более технологичным подходом, не требующим наличия СО. Однако сегодня данный метод только начинает находить широкое применение в рутинном анализе в связи с высокой стоимостью оборудования, особенностями эксплуатации и необходимостью наличия высококвалифицированных кадров.

Таким образом, оценка результатов рутинного подтверждения подлинности структуры каждой вновь получаемой серии продукта осуществляется путем сравнения пептидных карт/профилей гликанов испытуемого и стандартного образцов. Поскольку для новых, а также ряда сравнитель-

но недавно зарегистрированных белков отсутствуют международные или фармакопейные СО, актуальной задачей становится разработка первичных СО для подтверждения структуры.

Кроме того, в настоящее время, при отсутствии стабильного обеспечения российской биофармацевтической индустрии международными СО, необходимо наличие отечественных фармакопейных СО и/или СО предприятий, позволяющих оценивать качество вновь выпускаемых серий биотехнологических белков в части подтверждения подлинности структуры.

В настоящее время нормативные международные и отечественные документы содержат общие требования к процедуре аттестации СО и не отражают специфику биологических лекарственных средств, которая требует индивидуального подхода, зависящего от природы биологического объекта [1–4]. Принципиальные требования к характеристике СО для биотехнологических лекарственных средств отражены в Государственной фармакопее Российской Федерации, во всех ведущих фармакопеях мира и документах Евразийского экономического союза². Необходимость представления сведений о СО обозначена в Федеральном законе Российской Федерации «Об обращении лекарственных средств»³. Однако данные документы носят общий характер и не конкретизируют ни особенности требований к аттестации СО для подтверждения подлинности структуры молекулы рекомбинантных терапевтических белков, ни формат наполнения регистрационного досье в части сведений о подобных СО.

При этом очевидно, что качество СО сравнения и полнота его характеристики в значительной мере определяют объективность оценки важнейших показателей качества биотехно-

¹ Общая фармакопейная статья 1.7.1.0007.15 Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантных ДНК. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

Глава 1. Оценка качества биологических лекарственных препаратов, полученных с использованием методов рекомбинантной ДНК. В: Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том III. М.: Полиграф-плюс; 2014.

01/2010:20255 Peptide mapping. European Pharmacopoeia 10.8.

Biotechnology-derived articles-peptide mapping. USP 43-NF 38.

01/2011:20259 Glycan analysis of glycoproteins. European Pharmacopoeia 10.8.

² Общая фармакопейная статья 1.1.0007.18 Стандартные образцы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

British Pharmacopoeia chemical reference substances (BPCRS); 2022. <https://www.pharmacopoeia.com/reference-standards>

Pharmaceutical Reference Standards. 11th International Symposium, 3–4 September 2012, Strasbourg, France; 2012.

Ph. Eur. Reference Standards: Purpose and use; 2022. <https://www.edqm.eu/en/ph-eur-reference-standards-purpose-and-use>

<11> USP Reference Standards. United States Pharmacopoeia, Issue 1. USP 43-NF 38.

07/2018:51200 Reference standards. European Pharmacopoeia 10.8.

³ Федеральный закон Российской Федерации от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

гического терапевтического белка: подлинности и чистоты.

Цель работы – представление рекомендаций к процедуре разработки и порядку аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков.

Основная часть

Процедура разработки СО для подтверждения структуры рекомбинантного белка, а также порядок его аттестации зависят от ожидаемого статуса СО (фармакопейный стандартный образец – ФСО или стандартный образец предприятия – СОПр), сложности структуры белковой молекулы (наличия нескольких аминокислотных цепей, гликозилирования, направленного модифицирования и т. д.), состава и формы выпуска фармацевтической субстанции.

Тем более что посттрансляционные модификации белковой молекулы, а также профиль направленной модификации белка, например конъюгирования (если применимо), как правило, индивидуальны для каждой технологии⁴. При этом для направленно модифицированных белков, помимо полной характеристики целевого белка, необходима оценка характеристик модифицирующего агента и конечного конъюгата. Для модифицирующего агента необходима оценка всех показателей качества, предусмотренная нормативным документом (при наличии).

Характеристика модифицированного белка должна включать:

- степень модификации;
- требования к позиционным изомерам;
- сведения о конформационной структуре, включая общий размер молекулы; количественное определение свободного, неконъюгированного белка;
- остаточные количества свободного агента;
- молярное отношение агента к белку (если применимо).

Для испытаний могут использоваться следующие физико-химические методы исследования: ядерный магнитный резонанс, химический или ферментативный гидролиз конъюгата с последующим анализом пептидных фрагментов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, в том числе с масс-спектрометрическим детектированием и др.⁵

В целом аттестацию СО для подтверждения подлинности структуры рекомбинантного белка можно представить в виде 4 основных этапов. При этом наполнение каждого из этапов процедуры аттестации будет зависеть от:

- ожидаемого статуса СО: ФСО или СОПр;
- наличия международного/фармакопейного образца структуры;
- назначения СО (оценка первичной структуры, посттрансляционных модификаций, характеристика направленно модифицированной молекулы);
- сложности структуры белковой молекулы: наличия одной или нескольких аминокислотных цепей, гликозилирования, направленного модифицирования/конъюгации (ПЭГ, Fc-фрагмент и т.д.);
- состава и формы выпуска фармацевтической субстанции: наличие стабилизаторов – белков/аминокислот; концентрации белка; упаковки.

Этап 1. Разработка требований к СО. Обоснование выбора материала СО, формы выпуска, оценки качества

Поскольку подлинность структуры молекулы рекомбинантного терапевтического белка в большинстве случаев оценивают на стадии активной фармацевтической субстанции, логично рассматривать серию данной субстанции в качестве кандидата в СО сравнения. Однако спецификация на субстанцию, которая предназначена для дальнейшего использования в соответствии с регламентом производства, может

⁴ Глава 5.1. Производство и контроль качества биотехнологических лекарственных препаратов, полученных по технологии рекомбинантной ДНК. Т. 3. Разработка и проведение исследований биологических лекарственных средств. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. М.: Ремедиум; 2017.

Глава 6. Спецификации. Методы испытаний и критерии приемлемости биотехнологических (биологических) препаратов. Т. 3. Разработка и проведение исследований биологических лекарственных средств. Нормативные правовые акты в сфере обращения лекарственных средств в рамках Евразийского экономического союза. М.: Ремедиум; 2017.

Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (EMA/CHMP/BWP/49348/2005). EMA; 2006.

Гармонизированное трехстороннее руководство ICH. Спецификации: Методы испытаний и критерии приемлемости биотехнологических/биологических препаратов. Q6B. 1999.

ICH Q6B Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products (CPMP/ICH/365/96), 1999.

⁵ Guidance on the description of composition of pegylated (conjugated) proteins in the SPC (EMA/CPMP/BWP/3068/03). EMA; 2003. <https://goo.gl/GUC2Le>

быть неприемлема для серии субстанции, предназначенной для использования в качестве СО. Так, например, возможна корректировка формы выпуска – вместо замороженного продукта большого объема целесообразно рассмотреть возможность производства лиофилизированного продукта, разлитого в ампулы или флаконы в объеме, удобном для применения.

Также, исходя из условий конкретной методики, используемой для подтверждения подлинности структуры, возможно изменение концентрации белка в субстанции, предназначенной для использования в качестве СО. С экономической точки зрения целесообразно уменьшение данной концентрации до значений, приемлемых для получения достоверных результатов. На этом этапе логично предусмотреть возможность применения СО структуры для оценки подлинности, чистоты или количественного определения другими физико-химическими методами.

Ряд субстанций может содержать белковые стабилизаторы (например, человеческий сывороточный альбумин), что неприемлемо при оценке структуры белка методом пептидного картирования. В этом случае в качестве кандидата в СО необходимо рассматривать очищенный белок, отобранный на производственной стадии до добавления стабилизатора. В данном случае для сохранения стабильности раствора белка возможно изменение pH раствора и/или добавление иных стабилизаторов, не оказывающих неспецифического влияния на результаты оценки подлинности структуры молекулы белка.

Вместе с тем ряд показателей качества, указанных в спецификации на субстанцию для производства лекарственного препарата, могут оказаться не актуальны для СО. Например, может быть целесообразно не включать в спецификацию на СО такие показатели, как стерильность, пирогенность, содержание посторонних примесей, например HBsAg, остаточной ДНК штамма продуцента и остаточных белков клеток хозяина, других остаточных веществ, не имеющих специфического влияния на процедуру применения СО и т.д., поскольку эти показатели оцениваются производителем материала СО, а разрабатываемый продукт не предназначен для введения людям.

Основным показателем при разработке спецификации на СО должна быть «Подлин-

ность», для оценки которой необходимо предусмотреть:

- оценку структуры молекулы с покрытием известной аминокислотной последовательности не менее 95%;
- идентификацию значимых фрагментов молекулы: N-концевой последовательности, дисульфидных связей, замен аминокислотных остатков, сайтов гликозилирования/пегилирования/конъюгации и т.д.;
- установление гликопрофиля и состава гликанов, оценка полученного гликопрофиля относительно известного, установление возможных отличий и оценка их стабильности в серийном производстве.

Таким образом, процедура разработки СО для оценки подлинности структуры молекулы рекомбинантного терапевтического белка, состоит в:

- обоснованном выборе материала для СО, в качестве которого, в зависимости от конкретного белка и технологии его получения, может быть использован готовый лекарственный препарат, нерасфасованный готовый продукт (балк), субстанция, очищенный белок (продукт промежуточной стадии производства);
- обоснованном выборе формы выпуска (объем розлива; концентрация белка; физическое состояние – замороженный раствор/лиофилизат; изменения состава – pH и/или стабилизаторы);
- разработке спецификации на СО, где за основу может быть взята характеристика действующего вещества, установленная при разработке биотерапевтического белка, и спецификация на активную фармацевтическую субстанцию. При формировании спецификации на СО все изменения исходной спецификации должны быть обусловлены изменениями, необходимость которых продиктована назначением и процедурой применения СО [5–8].

Этап 2. Выбор методики и установление величины аттестованной характеристики

Для аттестации СО структуры необходимо использовать валидированную (аттестованную) методику⁶, применение которой для оценки подлинности структуры белка будет регламентировано в нормативной документации на конкретный продукт. При валидации данной методики

⁶ Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. СПб: ВНИИМ им. Д.И. Менделеева; 2002.

ГОСТ Р 8.871–2014. Стандартные образцы предприятий и отраслей. Общие требования.
ГОСТ Р 8.563–2009. Методики (методы) измерений.

необходимо более полно оценить стабильность пептидной карты и карты гликанов, определить критические условия ее получения (особенности ферментативного гидролиза, активность фермента, этапы отщепления и мечения гликанов и т.д.).

Необходимо оценить специфичность пептидной карты и карты гликанов, на основании, например, масс-спектрометрического анализа, обосновать выбор и состав характеристических пиков:

- соответствие пика простому пептиду либо их смеси;
- отсутствие среди пептидов неспецифических продуктов гидролиза;
- наличие подтвержденных участков аминокислотной последовательности (масс-спектрометрическое исследование);
- установление критериев стабильности и разрешения пиков;
- локализация соответствующих пептидов в известной аминокислотной последовательности;
- установление референсных пиков гликанов;
- масс-спектрометрическая характеристика структуры гликанов, соответствующих референсным пикам.

В качестве величины аттестованной характеристики может быть рекомендовано установление диапазонов времен удерживания характеристических пиков в условиях воспроизведения валидированной методики. Для этого рекомендуется:

- получение не менее 5 пептидных/гликановых карт СО в условиях промежуточной прецизионности для СОПр и не менее 10 карт в условиях воспроизводимости для ФСО;
- установление аттестованной величины в виде абсолютного (1 пик) и относительных времен удерживания характеристических пиков, рассчитанных как ± 2 СКО или ± 3 СКО от среднего времени в зависимости от прецизионности методики и условий получения выборки;
- если доступно и применимо: сравнительный анализ пептидных карт и карт гликанов с международным или фармакопейным СО (например, CRS EDQM) и/или оригинальным препаратом.

Этап 3. Исследование стабильности и установление срока годности СО

Срок годности СО устанавливаются в реальном времени на основании мониторинга стабильно-

сти пептидных/гликановых карт, при этом анализируют результаты соответствия пептидных и гликановых профилей установленным диапазонам времен удерживания характеристических пиков и общего профиля хроматограмм⁷.

Этап 4. Разработка сопроводительной документации (паспорт, инструкция по применению, макет упаковки)

Документацию разрабатывают в установленном порядке на основе результатов применения СО для контроля соответствующей продукции⁸. Для ФСО следует руководствоваться рекомендациями ВОЗ⁹. Для СОПр целесообразно использование методических рекомендаций «Порядок проведения аттестации стандартных образцов предприятия, применяющихся при производстве и контроле биологических лекарственных средств».

Обязательной частью инструкции по применению является подробное описание процедуры методики с указанием точных характеристик критичных реагентов, где в случае прогнозируемой возможной коммерческой недоступности критичных реагентов целесообразно предусмотреть альтернативный формат использования СО в качестве образца сравнения при вынужденном изменении процедуры методики при условии ее валидации.

Заключение

Настоящие рекомендации разработаны на основании многолетнего опыта ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России в области экспертизы и стандартизации биотехнологических лекарственных препаратов. Аттестация ФСО и/или СОПр, предназначенных для подтверждения подлинности рекомбинантных терапевтических белков, в соответствии с разработанным порядком аттестации позволяет унифицировать данную процедуру для разных производителей и разных рекомбинантных белков. На основании настоящих рекомендаций могут быть разработаны индивидуальные программы аттестации СО для подтверждения подлинности структуры конкретного белка. Обоснования принятия решений по наполнению каждого из этапов и их выполнение позволяют систематизировать процесс разработки СО и обеспечивают прослеживаемость

⁷ ICH Q5C Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (CPMP/ICH/138/95), 1996.

ГОСТ 8.315–2019. Государственная система обеспечения единства измерений. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения.

⁸ ГОСТ Р 8.691–2010. Стандартные образцы материалов (веществ). Содержание паспортов и этикеток.

⁹ Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards, Annex 2, Technical Report Series No 932. WHO Expert Committee on biological standardization. Geneva; 2004.

и доступность информации. СО подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков (ФСО и СОПр), аттестованные в соответствии с разработанным

порядком аттестации, могут рассматриваться как первичные в случае отсутствия возможности использования международных СО соответствующего белка.

Литература/References

1. Бондарев ВП, Борисевич ИВ, Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. *Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2013;(2):28–32. [Bondarev VP, Borisevich IV, Volkova RA, Fadeykina OV. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparation. *Vedomosti nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya = Scientific Center for Expertise of Medical Application Products Bulletin*. 2013;(2):28–32 (In Russ.)]
2. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Климов ВИ, Саканян ЕИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2016;16(4):229–36. [Volkova RA, Fadeikina OV, Klimov VI, Sakanyan EI, OlefirYuV, Merkulov VA, et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *Biopreparaty. Profylaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–36 (In Russ.)]
3. Фадейкина ОВ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал*. 2017;51(8):44–50. [Fadeikina OV, Volkova RA. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(8):44–50 (In Russ.)] <http://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>
4. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Устинникова ОБ, Саканян ЕИ, Меркулов ВА, Мовсесянц АА и др. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации. *Фармация*. 2020;69(2):5–11. [Volkova RA, Fadeikina OV, Ustinnikova OB, Sakanyan EI, Merkulov VA, Movsesyants AA, et al. Current problems with the standard samples of medicines in the Russian Federation. *Farmaciya = Pharmacy*. 2020;69(2):5–11 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-01>
5. Голощапова ЕО, Рунова ОБ, Устинникова ОБ. Рекомбинантные интерфероны бета-1а и бета-1b: особенности структуры белка и проблемные вопросы подтверждения ее подлинности. *Химико-фармацевтический журнал*. 2018;52(8):61–4. [Goloshchapova EO, Runova OB, Ustinnikova OB. Recombinant human interferons beta-1a and beta-1b: protein structural features and problematic issues of identity confirmation. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal = Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2018;52(8):61–4 (In Russ.)] <http://doi.org/10.30906/0023-1134-2018-52-8-61-64>
6. Шведова ЕВ, Устинникова ОБ, Рунова ОБ, Волкова РА, Бондарев ВП, Смолов МА и др. Разработка порядка аттестации стандартного образца рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII для подтверждения подлинности методом пептидного картирования. *Гематология и трансфузиология*. 2018;63(4):334–42. [Shvedova EV, Ustinnikova OB, Rounova OB, Volkova RA, Bondarev VP, Smolov MA, et al. The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for proving of identity by peptide mapping method. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(4):334–42 (In Russ.)] <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.68.74.002>
7. Устинникова ОБ, Рунова ОБ, Мовсесянц АА, Шукуров РР, Смолов МА, Хамитов РА. Оценка профиля N-гликозилирования молекулы рекомбинантного фактора свертывания крови VIIa. *Молекулярная медицина*. 2020;18(4):50–5. [Ustinnikova OB, Rounova OB, Movsesyants AA, Shukurov RR, Smolov MA, Khamitov RA. Evaluation of N-glycosylation profile of recombinant blood coagulation factor VIIa molecule. *Molekulyarnaya medicina = Molecular Medicine*. 2020;18(4):50–5 (In Russ.)] <https://doi.org/10.29296/24999490-2020-04-08>
8. Устинникова ОБ, Голощапова ЕО, Рунова ОБ, Коротков МГ, Волкова РА. Разработка порядка аттестации стандартного образца метиониновой формы интерферона альфа-2b для подтверждения подлинности методом пептидного картирования. *Медицинская иммунология*. 2018;20(4):543–50. [Ustinnikova OB, Goloshchapova EO, Runova OB, Korotkov MG, Volkova RA. Development of a qualification procedure for methionine form of interferon alfa-2b standard to confirm its authenticity by means of a peptide mapping method. *Medicinskaya immunologiya = Medical Immunology (Russia)*. 2018;20(4):543–50 (In Russ.)] <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-4-543-550>

Вклад авторов. **О.Б. Устинникова** – определение основного направления исследования, разработка и обоснование концепции, обобщение материалов и написание текста рукописи; **Р.А. Волкова** – критическое обсуждение и редактирование текста рукописи; **А.А. Мовсесянц** – критическое обсуждение текста рукописи; **В.А. Меркулов** – окончательное утверждение рукописи для публикации; **В.П. Бондарев** – критическое обсуждение и доработка текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022000147-4).

Конфликт интересов. В.А. Меркулов является главным редактором журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». В.П. Бондарев является заместителем главного редактора журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение». А.А. Мовсесянц является членом редколлегии журнала «БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение».

Authors' contributions. **O.B. Ustinnikova**—planning of the main research direction, development and justification of the study concept, collection of the material and writing of the text; **R.A. Volkova**—critical revision and editing of the manuscript; **A.A. Movsesyants**—critical revision of the manuscript; **V.A. Merkulov**—final approval of the manuscript for publication; **V.P. Bondarev**—critical revision and correction of the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022000147-4).

Conflict of interest. V.A. Merkulov is the Editor-in-Chief of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. V.P. Bondarev is the Deputy Editor-in-Chief of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*. A.A. Movsesyants is a member of the Editorial Board of the *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment*.

Об авторах / Authors

Устинникова Ольга Борисовна, канд. биол. наук.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>
Ustinnikova@expmed.ru

Волкова Рауза Асхатовна, д-р биол. наук. ORCID:
<https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>
Volkova@expmed.ru

Мовсесянц Арташес Авакович, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>
Movsesyants@expmed.ru

Меркулов Вадим Анатольевич, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru

Бондарев Владимир Петрович, д-р мед. наук, проф.
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>
Bondarev@expmed.ru

Поступила 26.04.2022

После доработки 11.05.2022

Принята к публикации 10.06.2022

Olga B. Ustinnikova, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5432-1887>
Ustinnikova@expmed.ru

Rauza A. Volkova, Dr. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8698-2890>
Volkova@expmed.ru

Artashes A. Movsesyants, Dr. Sci. (Med.), Professor.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2132-0962>
Movsesyants@expmed.ru

Vadim A. Merkulov, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID:
<http://orcid.org/0000-0003-4891-973X>
Merkulov@expmed.ru

Vladimir P. Bondarev, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID:
<http://orcid.org/0000-0001-6472-6386>
Bondarev@expmed.ru

Received 26 April 2022

Revised 11 May 2022

Accepted 10 June 2022