

Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств

Р. А. Волкова, О. В. Фадейкина, В. И. Климов, Е. И. Саканян, Ю. В. Олефир, В. А. Меркулов,
А. А. Мовсесянц, В. П. Бондарев, И. В. Борисевич, Д. В. Шведов

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

Поступила 04.10.2016 г. Принята к публикации 17.11.2016 г.

При производстве и контроле качества лекарственных средств, в том числе биологических, применяют фармакопейные методы анализа с использованием стандартных образцов (СО), которые в настоящее время следует называть фармакопейными. Введение данного термина отражает особенности ЛС, контроль качества которых регламентируется не ГОСТами, а Государственной фармакопеей. Особенности лекарственных средств, соответственно и СО ЛС, требуют создания собственной нормативно-методической базы. Рекомендации, изложенные в документах ИСО РЕМКО, носят общий характер и не в полной мере учитывают особенности аттестации стандартных образцов для каждой конкретной области. Документы Росстандарта по государственным стандартным образцам не могут быть использованы для биологических лекарственных средств из-за их специфики, поскольку методы испытаний последних не позволяют разделить систематическую и случайную составляющие неопределенности результатов испытаний, как требуют документы Росстандарта. Нормативная база для биологических СО должна разрабатываться на основе рекомендаций ВОЗ и ИСН. Предложена классификация стандартных образцов лекарственных средств и перечень первоочередных документов, необходимых для разработки нормативно-методической базы, регламентирующей их разработку, аттестацию, утверждение и применение. В качестве примера разработки одного из документов данной системы приведена новая структура паспорта на стандартный образец.

Ключевые слова: стандартный образец; биологические лекарственные средства; нормативно-методические документы; классификация стандартных образцов; паспорт стандартного образца.

Библиографическое описание: Волкова РА, Фадейкина ОВ, Климов ВИ, Саканян ЕИ, Олефир ЮВ, Меркулов ВА, Мовсесянц АА, Бондарев ВП, Борисевич ИВ, Шведов ДВ. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16 (4): 229–236.

В Российской Федерации в системе обеспечения единства измерений существует ряд подзаконных актов и нормативно-методических документов, определяющих порядок работ по созданию и аттестации государственных стандартных образцов.

При производстве и контроле качества лекарственных средств, в том числе биологических, применяют фармакопейные методы анализа с использованием стандартных образцов (СО), которые в настоящее время следует называть фармакопейными [1, 2] (ранее данные СО назывались государственными стандартными образцами для фармацевтических препаратов или отраслевыми стандартными образцами (ОСО) для медицинских иммунобиологических препаратов). Введение данного термина отражает особенности ЛС, контроль качества которых регламентируется не ГОСТами, а Государственной фармакопеей. Особенности лекарственных средств (ЛС), соответственно и СО ЛС, требуют создания собственной нормативно-методической базы.

Основные положения о СО лекарственных средств содержатся во всех изученных источниках в виде общего раздела или монографии (общей фармакопейной статьи — ОФС) [2–12], однако информация о требованиях к качеству, порядку разработки и аттестации данных стандартных образцов отсутствует. Порядок аттестации СО изложен в документах Росстандарта, имеющего большой опыт разработки и аттестации государственных СО [13–17], но указанные документы не могут быть использованы из-за спе-

цифики лекарственных средств, прежде всего — биологических, поскольку методы испытаний биологических лекарственных средств не позволяют разделить систематическую и случайную составляющие неопределенности результатов испытаний [18, 19], что необходимо в документах Росстандарта.

Целью настоящего обзора является изложение основных подходов для создания службы биологических стандартных образцов в области обращения лекарственных средств, гармонизированных с международными рекомендациями с учетом отечественной нормативной базы по СО.

Задача работы — разработка предложения по классификации СО лекарственных средств и перечня первоочередных нормативно-методических документов для функционирования этой службы, с приведением примера новой структуры паспорта на стандартный образец.

Как указывалось ранее, классификация СО ЛС может быть проведена на различной основе: по статусу, по уровню признания, по природе материала, по назначению [2, 20]. Анализ документов и опыт аттестации СО иммунобиологических препаратов позволил сделать вывод, что классификацию СО ЛС целесообразно проводить с точки зрения иерархии СО, т.е., по уровню признания, в России — это категория СО: международный СО, межгосударственный СО, фармакопейный СО (ранее государственный или отраслевой СО), стандартный образец предприятия.

– **Международный стандартный образец (МСО).** Первичный СО. Для биологических МСО — прежде всего стандартные образцы активности, которую выражают, как правило, в условных Международных Единицах (МЕ), и которые утверждаются специальной комиссией экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) [21].

– **Межгосударственный или региональный стандартный образец** — стандартный образец, признанный в соответствии с установленными правилами и применяемый в определенных областях стран, присоединившихся к его признанию, например стандартные образцы Европейской фармакопеи.

– **Государственный стандартный образец (ГСО)** — в России, Белоруссии и Казахстане это стандартный образец, признанный национальным органом по стандартизации, метрологии и сертификации в соответствии с законом об обеспечении единства измерений, применяемый во всех видах деятельности, находящихся в ведении федеральных органов власти. Они называются *стандартными образцами утвержденного типа*. До 1991 г. существовали государственные стандартные образцы фармацевтических лекарственных средств, нормативным документом на которые являлась фармакопейная статья, несмотря на то, что фармакопейные статьи оформлялись только на лекарственные средства. В соответствии с № 61-ФЗ [1] данные СО следует называть фармакопейными.

– **Отраслевой стандартный образец (ОСО)** — в России стандартный образец, признанный (утвержденный) органом, наделенным соответствующими полномочиями от федерального органа исполнительной власти, применяемый на предприятиях и в организациях в определенной сфере. Термин применялся для стандартных образцов, использующихся при контроле иммунобиологических, биотехнологических препаратов и препаратов крови человека. В соответствии с № 61-ФЗ [1] данные СО следует называть фармакопейными.

– **Стандартный образец предприятия (организации) или рабочий стандартный образец** — стандартный образец, утвержденный руководителем предприятия (организации) в установленном порядке и применяемый в соответствии с нормативными документами предприятия (организации). Поскольку в области обращения лекарственных средств данная категория СО широко используется, вопросы их разработки, аттестации, утверждения и применения также должны регулироваться нормативно-методической базой по СО ЛС.

В иерархии СО ЛС в каждой категории стандартных образцов могут быть выделены различные группы: первичные или вторичные СО. За рубежом — сертифицированные (certified reference material, CRM) или несертифицированные (reference material, RM) СО, как мера сравнения или для внутрилабораторного контроля качества (стандартные образцы, которые используются для оценки пригодности системы или стабильности аналитической работы), а также в зависимости от природы действующего вещества (табл. 1).

В зависимости от наличия или отсутствия Международного стандартного образца перечисленные СО (межгосударственные/региональные, государственные, отраслевые или фармакопейные стандартные образцы, стандартные образцы предприятия) могут быть первичными или вторичными. При отсутствии МСО первичными СО могут стать межгосударственные (региональные) или национальные (в России — государственные) фармакопейные и, наконец, в случае отсутствия всех перечисленных видов

СО, как это часто бывает для биологических лекарственных средств — стандартные образцы предприятия.

При оценке показателей качества (характеристик) стандартных образцов рекомендовано учитывать требования к ним, которые определены в системе документов ИСО РЕМКО: ISO Guide 30–35 [22–26], принятых в России как аутентичные переводы [14, 17, 27, 28]. Однако международные рекомендации, изложенные в документах ИСО РЕМКО, носят общий характер и не в полной мере учитывают особенности аттестации стандартных образцов для каждой конкретной области.

В области обращения лекарственных средств в основу отечественной нормативной базы для биологических СО должны быть положены рекомендации ВОЗ. В 2004 г. ВОЗ опубликованы основные характеристики и принципы изготовления биологических МСО, применяемых при экспертизе качества биологических препаратов [21]. Рекомендации по изготовлению биологических МСО ВОЗ касаются технологии производства стандартных образцов: оборудования, средств измерения для испытаний, однородности материала, качества стекла ампул и флаконов, используемых консервантов и наполнителей, процесса лиофилизации и запайки ампул.

В документе ВОЗ 2011 г. рассмотрены вопросы установления прослеживаемости и неопределенности значений аттестованных характеристик при процедуре аттестации вторичных стандартных образцов вакцин, а также других биологических препаратов [29].

Биологические МСО ВОЗ, будучи первичными стандартными образцами, являются наивысшими в иерархии стандартных образцов лекарственных средств, т.е. установленное значение их аттестуемых характеристик (выражено в МЕ — условных международных единицах) определяется активностью этого материала и не прослеживаемо к эталонному стандартному образцу более высокого уровня. Значение аттестованной характеристики биологических МСО ВОЗ может быть приведено без указания неопределенности. При разработке вторичных стандартных образцов (межгосударственных/отраслевых/фармакопейных, стандартных образцов предприятия) ВОЗ регламентирует обязательное установление прослеживаемости, в процессе которого присваивается единица измерения используемого биологического МСО при его наличии и проводится оценка неопределенности.

При установлении значения аттестуемой характеристики рекомендовано использовать количественные физико-химические, иммунохимические или биологические методы испытаний, приведенные в фармакопейной статье на соответствующую фармацевтическую субстанцию или лекарственный препарат.

Биологические МСО ВОЗ широко применяют для стандартизации и контроля широкого спектра биологических препаратов с использованием биологических, иммунохимических и физико-химических методов в целях обеспечения эффективности, качества и безопасности медицинских биологических лекарственных средств, используемых для профилактики, диагностики и лечения заболеваний человека.

Поскольку ни один биологический МСО или референтный материал (реагент) не существуют в количестве, достаточном для рутинного лабораторного контроля, ВОЗ рекомендует использовать биологические МСО для установления значений аттестуемых характеристик стандартных образцов для каждой конкретной страны, т.е. вторичных СО [21], что обеспечивает прослеживаемость атте-

стuemых величин до величин, присвоенных первичным стандартам. Вторичный СО должен обладать характеристиками, аналогичными первичному СО, объем испытаний может быть меньше, чем при аттестации первичного.

При отсутствии МСО целесообразна разработка фармакопейного СО (стандартного образца, использующегося в соответствии с Государственной фармакопеей РФ), так как наличие фармакопейного СО обеспечит единый подход при оценке качества одноименных лекарственных средств. Кроме того, фармакопейные СО могут применяться для аттестации стандартных образцов предприятия (СОПр). Таким образом, фармакопейный СО становится первичным СО при отсутствии МСО. В связи с этим должен быть определен порядок аттестации фармакопейного СО при отсутствии соответствующего МСО, а также СОПр при отсутствии соответствующего МСО или фармакопейного СО. Использование фармакопейного СО и СОПр при производстве и контроле лекарственных средств экономически целесообразно.

Разработка нормативно-методической базы по СО в области обращения лекарственных средств — комплекс-

ная задача, требующая решения вопросов метрологического обеспечения не только СО, но и методик испытаний лекарственных средств. Необходима разработка нормативных документов по различным этапам разработки и утверждения СО. При этом на наш взгляд целесообразно продолжить работу по уточнению термина СО. Нами предложена следующая формулировка:

«Стандартные образцы в области обращения лекарственных средств (СО ЛС) или фармакопейные стандартные образцы (ФСО) — это стандартные образцы, представляющие собой вещества, смеси веществ или образцы лекарственных средств с установленными значениями аттестуемых характеристик или надлежащим образом охарактеризованные, утвержденные в установленном порядке, с которыми проводят сравнение лекарственных средств или которые используют при испытании лекарственных средств с применением физико-химических, иммунохимических и биологических методов в соответствии с Государственной фармакопеей РФ или нормативной документацией на лекарственное средство. Порядок утверждения, введения в действие и применения стандартных образцов

Таблица 1. Категории стандартных образцов в области обращения лекарственных средств и их взаимосвязь

Категории стандартных образцов лекарственных средств	Первичные ¹ / Вторичные ² (I/II)	Референсный материал ³ / сертифицированный референсный материал ⁴ (RM/CRM)	Возможное назначение	Природа материала стандартных образцов лекарственных средств
<pre> graph TD A[Международные стандартные образцы, МСО ВОЗ] --> B[Межгосударственные стандартные образцы] A --> C["** Государственные стандартные образцы"] A --> D["* Фармакопейные стандартные образцы"] B --> E[Стандартные образцы предприятия] C --> E D --> E </pre>	I I или II I или II	RM или CRM	Мера сравнения Внутрилабораторный контроль качества	Фармацевтические (химические) Биологические Радиофармацевтические Из растительного сырья

Примечание. * Для аттестации СО лекарственных средств и при их использовании применяются иммунохимические, биологические или физико-химические методы испытаний, не являющиеся методиками измерений; СО для этих методик являются фармакопейными.

** В методиках, которые относятся к методикам измерений, разрабатываются и используются государственные СО; к ним относятся следующие методики: определение осмолярности, электропроводности, показателя преломления, а также методики, которые относятся к методикам измерений, в том случае, если не предусмотрена пробоподготовка:

- Определение pH
- Определение оптической плотности
- Определение степени окраски жидкости спектрофотометрическим методом
- Определение мутности жидкости турбодиметрическим методом
- Определение плотности
- Определение вязкости
- Определение удельного вращения

¹ **Первичный стандартный образец.** СО, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, проверка пригодности которого осуществляется без сравнения с существующими СО [10, 20, 35].

² **Вторичный стандартный образец.** СО, аттестованный путем сравнения с первичным стандартным образцом [10, 21, 36].

³ **RM (reference material)** — материал или вещество, одно или несколько значений свойств которого достаточно однородны и установлены достаточно хорошо для того, чтобы использовать их для градуировки прибора, оценки метода измерения или приписывания значений [36].

⁴ **CRM (certified reference material)** — RM, к которому прилагается сертификат (свидетельство), одно или несколько значений свойств которого аттестованы процедурой, устанавливающей связь с реализацией единицы, в которой выражены значения свойства и для которой каждое аттестованное значение сопровождается неопределенностью на установленном доверительном уровне [36].

в области обращения лекарственных средств устанавливает Министерство здравоохранения Российской Федерации».

На основе данного определения, руководствуясь Федеральным законом от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Закон об обеспечении единства измерений» [30] и постановлением Правительства Российской Федерации от 02 ноября 2009 г. № 884 [31] нами предложена классификация СО (табл. 1). В соответствии с постановлением Правительства [31] ряду Министерств (Министерство здравоохранения Российской Федерации входит в их перечень) предоставлено право разработать свои требования к обеспечению единства для методик, не относящимся к методикам измерений и не подпадающих под действие № 102-ФЗ. Как видно из таблицы 1, классификация относится к СО для всех биологических, иммунохимических и физико-химических методов испытаний лекарственных средств, за исключением методов, приведенных в примечании. Для методов, указанных в примечании, должны разрабатываться государственные СО (стандартные образцы утвержденного типа). Остальные методы — это методы испытаний/контроля качества лекарственных средств в соответствии с фармакопейными статьями (ОФС и ФС) или нормативной документацией, стандартизация которых возложена на Министерство здравоохранения Российской Федерации (Государственная фармакопея Российской Федерации) и требует соответствующей нормативно-методической базы как для аттестации СО ЛС, так и для валидации методик испытаний. Разработка данной базы должна проводиться на основе руководств ВОЗ, рекомендаций ИСН и с учетом отечественной нормативно-методической базы для государственных стандартных образцов.

В Российской Федерации Росстандартом разработана система нормативно-методических документов, регламентирующая разработку, аттестацию, производство и применение государственных СО [13–17]. Создание СО включает следующие этапы:

- разработка технического задания (ТЗ), включающего проект программы и методики аттестации СО;
- проведение научно-исследовательских и экспериментальных работ по изготовлению и аттестации СО, включая исследование стабильности СО, на основании которых устанавливают значения аттестуемой характеристики СО и ее неопределенность;
- разработка технической или сопроводительной документации (паспорт, макеты этикеток, инструкция по применению СО), оформление отчета о разработке СО;
- экспертиза материалов по разработке СО;
- утверждение и регистрация СО.

Эти же этапы должны присутствовать при создании СО лекарственных средств, в том числе биологических, что требует разработки соответствующих методических документов.

Аттестация стандартного образца предусматривает установление значения аттестуемой характеристики стандартного образца и его неопределенности, оформление паспорта на СО. Аттестуемой характеристикой СО ИЛП может быть специфическая активность, титр или концентрация вирусов, бактерий, содержание активного компонента, вспомогательных веществ, примеси и др. Она должна быть представлена в виде среднего значения с указанием неопределенности. При разработке и аттестации СО должны быть показаны однородность и стабильность материала — кандидата в СО, установлен срок годности.

Неопределенность аттестованной характеристики СО связана с результатом испытания и характеризует диспер-

сию значений, которые обоснованно могли бы быть приписаны измеряемой величине. Для эмпирических методов, какими являются практически все методы испытаний биологических лекарственных средств, показана целесообразность оценки неопределенности методов испытаний биологических/иммунобиологических лекарственных средств по стандартному отклонению при оценке воспроизводимости методики [19, 35–38].

Результат разработки документов по биологическим СО можно продемонстрировать на примере разработки формы паспорта на СО (в настоящее время должен называться фармакопейным СО) для биологических лекарственных средств.

Основные требования к содержанию информации, приводимой в сопроводительной документации к стандартным образцам, в том числе к паспорту, в Руководстве ИСО 31:2000, и ГОСТ Р 8.691–2010 сходны (табл. 2).

В связи с необходимостью актуализации формы и содержания паспортов и этикеток для СО ЛС в соответствии с современными международными, российскими требованиями и учетом информации, приводимой в паспорте Международной биологической стандартной образце ВОЗ, нами предложена новая структура паспорта на СО ЛС (табл. 2). Как следует из таблицы 2, с целью гармонизации с международными требованиями паспорт СО ЛС должен быть дополнен указанием стандартного образца (эталона, международного, регионального или фармакопейного стандартного образца), к которому он прослеживаем (раздел «Утверждение о прослеживаемости»). Кроме того, в паспорте СО ЛС следует использовать термин «неопределенность» вместо термина «погрешность». Эти требования введены и в структуру паспорта на ГСО.

Как видно из таблицы 2, нами использованы все позиции, рекомендованные международными документами, а также большая часть позиций, принятых в отечественной системе государственных стандартных образцов, за исключением позиций, связанных с положениями Государственной системы обеспечения единства измерений: термин «стандартные образцы утвержденного типа (ГСО)», знак утверждения типа стандартного образца, номер и срок действия свидетельства об утверждении типа стандартного образца. Исключен также способ определения метрологических характеристик стандартного образца, поскольку для их оценки должны использоваться специально разработанные подходы, учитывающие особенности биологических лекарственных средств.

В целом необходимо разработать комплект технических и методических документов, устанавливающих порядок создания и аттестации стандартных образцов ЛС, требования к отчету по результатам экспериментальных работ и оформлению сопроводительной документации для СО, процедуру проведения экспертизы материалов по СО. Первоочередной перечень документов по СО ЛС, необходимых для разработки, представлен ниже:

- Стандартные образцы лекарственных средств. Основные положения
- Порядок проведения аттестации стандартных образцов лекарственных средств
- Содержание отчета о разработке, аттестации, переаттестации (продлении срока годности) стандартных образцов лекарственных средств.
- Содержание паспортов и макетов этикеток стандартных образцов лекарственных средств.

- Порядок проведения экспертизы документации по разработке, аттестации/продлению срока годности СО лекарственных средств.
 - Порядок утверждения стандартных образцов лекарственных средств.
 - Порядок ведения Реестра стандартных образцов лекарственных средств.
- Проекты данных документов могут быть разработаны на основе стандартных операционных процедур ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: общие положения о био-

Таблица 2. Структура паспорта на стандартный образец по ИСО, ГОСТ и предлагаемая структура паспорта стандартного образца биологических лекарственных средств

Структура паспорта (Руководство 31:2000 ИСО)	Структура паспорта (ГОСТ Р 8.691–2010)	Структура предлагаемого паспорта СО ЛС
Название и адрес аттестующего органа	Название и адрес организаций: разработчика и изготовителя	Название и адрес организации, проводившей аттестацию
Название документа	Название документа	Название документа
Название материала	Наименование стандартного образца	Наименование стандартного образца
Код стандартного образца и номер партии	Регистрационный номер типа, буквенно-цифровой код и номер партии (экземпляра) стандартного образца	Регистрационный номер (буквенно-цифровой код) и номер серии стандартного образца
Описание стандартного образца	Описание стандартного образца	* Информация совмещена с разделом «Дополнительные сведения»
Назначение	Назначение	Назначение
Инструкции по правильному использованию стандартного образца	Инструкция по применению	Порядок применения (указана ссылка на Инструкцию по применению СО, которая оформляется отдельным документом)
Безопасность	Требования безопасности	Требования безопасности
Уровень однородности	Неоднородность стандартного образца	* Информация размещена в разделе «Описание и дополнительные сведения»
Аттестованные значения и их неопределенности	Метрологические характеристики	Аттестованные характеристики
Прослеживаемость	Утверждение о прослеживаемости	Утверждение о прослеживаемости
Значения, полученные отдельными лабораториями или методами	Значения, полученные отдельными лабораториями или методами	(—)
Неаттестованные значения	*	* Информация размещена в разделе «Описание и дополнительные сведения»
Дата аттестации	Дата выпуска или последняя дата повторного определения метрологических характеристик экземпляра стандартного образца	Дата выпуска (дата последнего определения значений аттестованных характеристик экземпляра (серии) стандартного образца)
Срок действия	Срок годности экземпляра или периодичность повторных определений метрологических характеристик стандартного образца	Срок годности (периодичность повторных определений значений аттестованных характеристик) экземпляра (серии) стандартного образца
Дополнительная информация	Дополнительные сведения	Дополнительные сведения: – описание стандартного образца; – методики (методы) измерений испытаний, примененные при установлении значений аттестованных характеристик стандартного образца
Фамилии и подписи аттестующих лиц	Фамилии и подписи ответственных лиц	Фамилии и подписи аттестующих лиц
(—)	Знак утверждения типа стандартного образца	(—)
(—)	Способ определения метрологических характеристик стандартного образца	(—)
(—)	Методики (методы) измерений, примененные при определении метрологических характеристик стандартного образца	* Информация размещена в разделе «Аттестованная характеристика» или «Дополнительные сведения»
(—)	Условия хранения и транспортирования	Условия хранения и транспортирования
(—)	Комплект поставки	Комплект поставки
(—)	Номер и срок действия свидетельства об утверждении типа стандартного образца	(—)

Примечание. (—) обозначает, что данный раздел отсутствует.

* Данный раздел исключен, так как его положения размещены в других разделах настоящего стандарта.

логических СО, порядок их аттестации, содержание паспортов и этикеток СО биологических ЛС, содержание и оформление отчета о разработке (аттестации) СО биологических ЛС, перечень стандартных образцов ИЦЭК МИБП, порядок установления срока годности при разработке и аттестации стандартных образцов, порядок утверждения СО биологических ЛС.

Таким образом, исходя из анализа действующих в Российской Федерации документов государственной системы измерений, международных рекомендаций и опыта аттестации биологических СО и СО ЛС предложена их классификация, а также перечень нормативно-методических документов, которые необходимы для функционирования службы СО лекарственных средств под юрисдикцией Министерства здравоохранения Российской Федерации. В качестве примера разработки одного из документов данной системы приведена новая структура паспорта на стандартный образец.

Литература

1. Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
2. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемякина ТБ, Яшир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Химико-фармацевтический журнал* 2016; 50(4): 40–3.
3. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Выпуск 2. М.: Медицина; 1990.
4. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: Научный центр экспертизы средств медицинского применения; 2008.
5. Государственная фармакопея Российской Федерации. 13-е изд. Т. 2. М.; 2015. Available from: <http://193.232.7.107/feml>.
6. Государственная фармакопея Республики Беларусь. Минск: Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении; 2009.
7. Государственная фармакопея Украины. 1-е изд. Доп. 1–4. Харьков: Научно-экспертный фармакопейный центр; 2012.
8. Государственная фармакопея Республики Казахстан. Т. 1. Астана: Жибек жолы; 2008.
9. *British Pharmacopoeia*, 2009. V. 1–4.
10. *European Pharmacopoeia*. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
11. *The International Pharmacopoeia (First and Second Supplements)*. 4th ed. 2011. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.
12. *United States Pharmacopoeia*. 35th ed. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
13. ГОСТ 8.315–97 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Основные положения. М.: Изд-во стандартов; 2004.
14. ГОСТ Р 8.753–2011 ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Основные положения. М.: Стандартинформ; 2013.
15. ГОСТ 8.532–2002 ГСИ. Стандартные образцы состава и свойств веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. Содержание и порядок проведения работ. М.: Изд-во стандартов; 2003.
16. ГОСТ Р 8.563–2009 ГСИ. Методики (методы) измерений. М.: Стандартинформ; 2010.
17. ГОСТ Р 8.694–2010 (ISO Guide 35:2006, MOD) ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие и статистические принципы определения метрологических характеристик стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2012.
18. 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.
19. Волкова РА. Методики контроля или методики испытаний — к вопросу о метрологическом обеспечении аналитических методик. *Справочник заведующего КДЛ* 2013; (4): 4–9.
20. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ, Шемякина ТБ, Яшир ВА, Бармин АВ. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Химико-фармацевтический журнал* 2015; 49(11): 54–6.
21. WHO Expert Committee on biological standardization. *Recommendations for the preparation and establishment of international and other biological reference standards*. Technical Reports Series № 932. Annex 2. Geneva: WHO; 2004. P. 73–131, 137.
22. *ISO Guide 30:1992. Terms and definitions used in connection with reference material* [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=21638.
23. *ISO Guide 31:2001 (Released: 31:2015) Reference material — Content of certificates and labels* [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-31-reference-materials-contents-of-certificates-and-labels/>.
24. *ISO Guide 33:2002. Uses of certified reference materials* [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-33-uses-of-certified-reference-materials/>.
25. *ISO Guide 34:2009. General requirements for the competence of reference material producers* [cited 2016 Oct 31]. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=50174.
26. *ISO Guide 35:2006 Reference Material — General and statistical principles for certification* [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-35-reference-materials-general-and-statistical-principles-for-certification/>.
27. ГОСТ Р 8.691–2010 (ISO Guide 31:2000, MOD) ГСИ. Стандартные образцы материалов (веществ). Общие требования к паспортам и этикеткам. М.: Стандартинформ; 2012.
28. ГОСТ Р 8.824–2013 (ISO Guide 34:2009, IDT). Общие требования к компетентности изготовителей стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2014.
29. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. June 2011.
30. Федеральный закон от 26 июня 2008 г. № 102-ФЗ «Об обеспечении единства измерений».
31. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 ноября 2009 г. № 884. Положение о Государственной службе стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов.
32. ГОСТ РМГ 93–2009 ГСИ. Оценка метрологических характеристик стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2009.
33. ГОСТ Р 50.2.058–2007 ГСИ. Оценка неопределенности аттестованных значений стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2008.
34. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. СПб: ВНИИМ им. Д. И. Менделеева; 2002.
35. *Международный словарь по метрологии: основные и общие понятия и соответствующие термины*. СПб: Проффессионал; 2010.
36. *International Vocabulary of Metrology — Basic and general concept and associated terms (VIM)*. Guide JCGM 200:2008 [cited 2016 Mar 14]. Available from: https://iupac.org/publications/ci/2008/3006/bw2_vim.html.
37. Волкова РА. Система контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов химическими и иммунохимическими методами: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.; 2009.
38. Волкова РА. Проблемы метрологического обеспечения методики оценки качества иммунобиологических препаратов. В кн.: I Международная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Сборник трудов. Ч. 1. Екатеринбург; 2013. С. 88–90.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2. Волкова Рауза Асхатовна. Начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р биол. наук.

Фадеекина Ольга Васильевна. Главный технолог Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.
 Климов Владимир Иванович. Заместитель директора Центра планирования и координации НИР, канд. мед. наук.
 Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества, д-р фарм. наук, профессор.
 Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.
 Олэфир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.
 Меркулов Вадим Анатольевич. Заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств, д-р мед. наук, профессор.
 Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.
 Борисевич Игорь Владимирович. Директор Центра планирования и координации НИР, д-р мед. наук, профессор.
 Шведов Дмитрий Владимирович. Заместитель начальника Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Волкова Пауза Асхатовна; volkova@expmed.ru

Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products

R. A. Volkova, O. V. Fadeikina, V. I. Klimov, E. I. Sakanyan, Yu. V. Olefir, V. A. Merkulov, A. A. Movsesyants, V. P. Bondarev, I. V. Borisevich, D. V. Shvedov

Federal State Budgetary Institution
 «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
 of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Pharmacopoeial analytical methods involving reference standards (RS) are used for manufacture and quality control of medicinal products, including biologicals, these RS should now be called pharmacopoeal. The introduction of the mentioned term reflects special drug characteristics, which are regulated not by the State Union Standards but by the Russian State Pharmacopoeia in terms of quality control. Drug and RS special characteristics require the establishment of legal and methodological framework. The recommendations stated in ISO REMCO are general do not fully cover the special aspects of the certification of reference standards for each specific area. The documents of the Federal Agency for Technical Regulating and Metrology (Rosstandart) on reference standards can not be used for biological medicinal products due to their specificity as the test methods do not allow to separate systematic and random components of uncertainty of test results, as required by Rosstandart. The regulatory framework for biological RS should be developed on the basis of WHO and ICH Guidelines. The classification of drug reference standards and the list of priority documents required for the elaboration of normative and procedural framework regulating their development, certification, approval and use is considered in the article. The development of the documents for the mentioned system is exemplified by a new pattern for an RS certificate.

Key words: reference standard; biological products; normative and procedural documents; classification of reference standards; certificate of a reference standard.

For citation: Volkova RA, Fadeikina OV, Klimov VI, Sakanyan EI, Olefir YuV, Merkulov VA, Movsesyants AA, Bondarev VP, Borisevich IV, Shvedov DV. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16 (4): 229–236.

References

1. Federal Law of the Russian Federation, April 12, 2010, № 61-FZ «On Circulation of Medicines» (in Russian).
2. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeial reference standards and their implementation in the national system of standardization of medicines. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2016; 50(4): 40–3 (in Russian).
3. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. Issue 2. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
4. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. Part 1. Moscow: NCESMP; 2008 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 2. Moscow; 2015. Available from: <http://193.232.7.107/feml>.
6. The State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus. Minsk: Tsentr ekspertiz i ispytaniy v zdavoohranenii; 2009 (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of Ukraine. 1st ed. Suppl. 1–4. Kharkov: Nauchno-ekspertny farmakopeyny tseentr; 2012 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of the Republic of Kazakhstan. V. I. Almaty: Zhibek Zholy; 2008 (in Russian).
9. British Pharmacopoeia, 2009. V. 1–4.
10. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
11. The International Pharmacopoeia (First and Second Supplements). 4th ed. 2011. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about/>.
12. United States Pharmacopoeia. 35th ed. Available from: <http://www.uspnf.com/uspnf/login>.
13. State Standard 8.315–97 GSI. Standard samples of structure and properties of substances and materials. The main provisions. Moscow: Izdatelstvo standartov; 2004 (in Russian).
14. State Standard P 8.753–2011 GSI. Standard samples of materials (substances). Fundamentals. Moscow: Standartinform; 2013 (in Russian).
15. State Standard 8.532–2002 GSI. Standard samples of structure and properties of substances and materials. Interlaboratory metrological certification. Content and procedure of works. Moscow: Izdatelstvo standartov; 2003 (in Russian).
16. State Standard P 8.563–2009 GSI. Techniques (methods) of measurements. Moscow: Standartinform; 2010 (in Russian).
17. State Standard P 8.694–2010 (ISO Guide 35:2006, MOD) GSI. Standard samples of materials (substances). General and statistical principles for determining the metrological characteristics of reference materials. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
18. Bondarev VP, Borisevich IV, Volkova RA, Fadeikina OV. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparations. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* 2013; (2): 28–32 (in Russian).
19. Volkova RA. Methods of control or testing procedures — the issue of metrological support of analytical methods. *Spravochnik zaveduyuschego KDL* 2013; (4): 4–9 (in Russian).
20. Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Modern approaches to the development of standard

- models for assessing the quality of pharmaceutical substances. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2015; 49(11): 54–6 (in Russian).
21. WHO Expert Committee on biological standardization. Recommendations for the preparation and establishment of international and other biological reference standards. Technical Reports Series № 932. Annex 2. Geneva: WHO; 2004. P. 73–131, 137.
 22. ISO Guide 30:1992. Terms and definitions used in connection with reference material [cited 2016 Mar 14]. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=21638.
 23. ISO Guide 31:2001 (Released: 31:2015) Reference material — Content of certificates and labels [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-31-reference-materials-contents-of-certificates-and-labels/>.
 24. ISO Guide 33:2002. Uses of certified reference materials [cited 2016 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-33-uses-of-certified-reference-materials/>.
 25. ISO Guide 34:2009. General requirements for the competence of reference material producers [cited 2016 Oct 31]. Available from: http://www.iso.org/iso/catalogue_detail.htm?csnumber=50174.
 26. ISO Guide 35:2006 Reference Material — General and statistical principles for certification [cited 2015 Mar 14]. Available from: <http://www.en-standard.eu/iso-guide-35-reference-materials-general-and-statistical-principles-for-certification/>.
 27. State Standard P 8.691–2010 (ISO Guide 31:2000, MOD) GSI. Standard samples of materials (substances). General requirements for passports and labels. Moscow: Standartinform; 2012 (in Russian).
 28. State Standard P 8.824–2013 (ISO Guide 34:2009, IDT). General requirements for the competence of reference materials producers. Moscow: Standartinform; 2014 (in Russian).
 29. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. June 2011.
 30. Federal Law of the Russian Federation, June 26, 2008, № 102-FZ «On ensuring the uniformity of measurements» (in Russian).
 31. Resolution of the Government of the Russian Federation, November 2, 2009, № 884. The position of the State service of reference materials of composition and properties of substances and materials (in Russian).
 32. State Standard RMG 93–2009 GSI. Estimation of metrological characteristics of reference materials. Moscow: Standartinform; 2009 (in Russian).
 33. State Standard P 50.2.058–2007 GSI. Evaluation of uncertainty of certified values of standard samples. Moscow: Standartinform; 2008 (in Russian).
 34. Guideline of Eurachem/CITAC. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. St. Petersburg: D. I. Mendeleev VNIIM; 2002 (in Russian).
 35. International Dictionary of Metrology: Basic and general concepts and associated terms. St. Petersburg: Professional; 2010 (in Russian).
 36. International Vocabulary of Metrology — Basic and general concept and associated terms (VIM). Guide JCGM 200:2008 [cited 2016 Mar 14]. Available from: https://iupac.org/publications/ci/2008/3006/bw2_vim.html.
 37. Volkova RA. Quality control of medical immunobiological preparations of chemical and immunochemical methods. *Dr. Biol. Sci [thesis]*. Moscow; 2009 (in Russian).
 38. Volkova RA. Problems of metrological support of quality assessment methods of immunobiological drugs. In: *International Conference «Reference materials and measurement technology»*. Proceedings. Part 1. Ekaterinburg; 2013. P. 88–90 (in Russian).

Authors

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Volkova RA. Head of the laboratory of molecular biology and genetic testing methods of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Biological Sciences.

Fadeikina OV. Chief technologist of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences.

Klimov VI. Deputy director of Centre for the planning and coordination of scientific research. Candidate of Medical Sciences.

Sakanyan EI. Director of Centre for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Movsesyants AA. Head of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Olefir YuV. Director-General. Doctor of Medical Sciences.

Merkulov VA. Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor.

Bondarev VP. Director of Centre for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Borisevich IV. Director of Centre for the planning and coordination of scientific research. Doctor of Medical Sciences, professor.

Shvedov DV. Deputy head of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.