

## Проблемы оценки неопределенности методик испытаний и стандартных образцов иммунобиологических лекарственных средств

Р. А. Волкова, О. В. Фадейкина

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

Поступила 23.11.2016 г. Принята к публикации 07.02.2017 г.

В статье представлены обобщенные материалы анализа нормативно-методических документов, опыта валидации аналитических методик и аттестации стандартных образцов (СО) биологических лекарственных средств, на основе которых предложен принцип оценки неопределенности методик испытания и неопределенности аттестованного значения СО для определения показателей качества биологических лекарственных средств по стандартному отклонению результатов испытаний в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости. Расширенную неопределенность методики оценивали как 2 стандартных отклонения результатов испытаний образцов в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости в установленном диапазоне значений определяемых величин, а неопределенность СО — как 2 стандартных отклонения результатов испытаний СО в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости. Поскольку в настоящее время для большинства биологических лекарственных средств СО используется в той же методике, с помощью которой он был аттестован, средством передачи единицы измерения является аналитическая система: стандартный образец и используемая методика.

**Ключевые слова:** неопределенность; методика; стандартный образец; биологические лекарственные средства.

**Библиографическое описание:** Волкова РА, Фадейкина ОВ. Проблемы оценки неопределенности методик испытаний и стандартных образцов иммунобиологических лекарственных средств. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(1): 27–31.

В конце 20 века были приняты международные документы, вводящие новое понятие в метрологию — неопределенность, они были обновлены в 2000–2002 гг., и тогда же приняты в Российской Федерации [1, 2].

Неопределенность — параметр, связанный с результатом измерения и характеризующий разброс значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны измеряемой величине.

Объективно установленная неопределенность является очень полезным инструментом и предоставляет 2 типа информации:

- показывает потенциальные колебания, которые надо учитывать при интерпретации полученных в лаборатории результатов;
- предоставляет возможность оценки качества результатов испытаний, проводимых в лаборатории (стабильность аналитической работы), а также позволяет оценить, какое влияние оказывают изменения, вносимые в методику.

Для того, чтобы неопределенность была объективно оценена, необходимо определить все источники неопределенности методики, которыми могут быть различные факторы [1, 2], включая:

- несовершенное описание и неполное выявление измеряемой величины;
- аппроксимации и гипотезы, используемые в методе измерения и измерительной процедуре;
- нерепрезентативность выборки, если образец неадекватно представляет измеряемую величину;
- эффекты матрицы исследуемого образца;
- субъективную погрешность оператора, например, при снятии показаний приборов;
- недостаточную чувствительность прибора;

- неопределенности значений стандартных образцов и материалов;
- неполное знание факторов окружающей среды, влияющих на измерение;
- колебания результатов повторных измерений/испытаний.

Эти источники необязательно являются независимыми. В большинстве случаев измеряемая величина не является прямо измеряемой, а зависит от других измеряемых (входных) величин, т.е. от их неопределенностей.

Целью работы является обоснование принципа оценки неопределенности методик испытаний биологических лекарственных средств и неопределенности стандартных образцов для этих испытаний.

Задача работы — анализ нормативно-методических документов по оценке неопределенности, обобщение экспериментальных материалов по оценке качества биологических лекарственных средств и аттестации соответствующих стандартных образцов.

Оценивание неопределенности методов испытаний биологических объектов не является рутинной задачей, корректность ее оценки зависит от знания природы измеряемой величины и самого процесса измерения. Информативность и польза сведений о неопределенности, которую приводят для результата измерения, в конечном счете, зависят от глубины понимания, критического анализа и полноты знаний тех, кто осуществляет оценивание ее значения.

Рекомендации и подходы для установления перечня (бюджета) конкретных источников неопределенности, а также способы их оценки [1–3] позволяют, в случае выполнения этой работы во всех лабораториях, значительно уменьшить общую неопределенность аналитических ра-

бот в конкретной сфере и тем самым улучшить согласованность результатов различных лабораторий.

При нормальном распределении результатов неопределенность выражают в форме стандартного отклонения, которое называют стандартной неопределенностью ( $U_{(x)}$ ), и расширенной неопределенности — стандартной неопределенности, умноженной на коэффициент охвата 2, т.е.  $2U_{(x)}$ , при доверительной вероятности 0,95 [1, 2].

Методики испытаний биологических лекарственных средств характеризуются сложной пробоподготовкой, их следует рассматривать как эмпирические [1, 2], оценка неопределенности которых требует особого подхода, отличающегося от принципов оценки погрешности методов измерения, принятых в отечественной метрологической практике и предусматривающих суммирование систематической и случайной составляющих [4].

Опыт контроля качества биологических лекарственных средств показывает, что даже унифицированные методики, использующиеся на разных предприятиях, если используется не идентичное оборудование, реактивы, могут давать несогласованные результаты. Так, например, в свое время ретроспективный анализ результатов оценки белкового азота в межлабораторных испытаниях с участием 7 лабораторий показал недостаточную согласованность результатов [4]. Таким образом, различие в оборудовании, реактивах может обуславливать различие в результатах, сведение к минимуму этих различий позволит получать максимально согласованные результаты на межлабораторном уровне, что в свою очередь, необходимо для объективной оценки сопоставимости результатов разных лабораторий.

На практике редко оказывается возможным оценить неопределенность от всех факторов, влияющих на результат измерений, из-за ограниченности времени и трудовых ресурсов.

Поскольку большая часть источников неопределенности может проявиться при оценке воспроизводимости метода, максимально объективным способом является оценка стандартного отклонения в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости [3, 4], что минимизирует потери из-за невозможности оценить систематическую составляющую неопределенности. Для получения надежных оценок неопределенности необходимо варьировать в максимально допустимой на практике степени все величины (факторы), имеющие отношение к данному измерению (результату измерения), так, чтобы оценки неопределенности были основаны на максимально возможном массиве данных.

Показатели точности (правильность и прецизионность) устанавливаются при валидации методик, для их объективной оценки важно использование терминов и подхода в соответствии с ГОСТ Р ИСО 5725 [7], документов трехсторонней конференции по гармонизации (ICH) [8, 9] и ГФ РФ ХШ [10]. Данный подход отличается от алгоритма, предусмотренного документами системы ГСИ [11, 12], представляющей собой систему расчетов, основанной на определении погрешности (неопределенности  $u_{char}$ ) измерений по сумме систематической и случайной составляющих, а также алгоритма, предложенного в ГОСТ Р ИСО 21748 [13], в котором систематическая составляющая скрыта под терминами «смещение метода» и «смещение лаборатории».

Для биологических методов испытаний относительное стандартное отклонение при оценке прецизионности методики может превышать 20 % [14–16], для аналитических методов испытаний биологических объектов (физи-

ко-химических, иммунохимических методов) данная характеристика, как правило, находится в пределах 5–15 % [4]. В связи с этим неопределенность от способа установления аттестованного значения биологических стандартных образцов является определяющей величиной. В соответствии с рекомендациями IUPAC [3] по валидации аналитических методик и опытом аттестации стандартных образцов биологических препаратов [4, 14–17] для характеристики неопределенности методики целесообразно использовать стандартное отклонение воспроизводимости/промежуточной прецизионности.

Предложенный нами алгоритм оценки прецизионности методики: получение независимых результатов с использованием не менее 3 зашифрованных образцов в необходимом диапазоне концентраций и не менее, чем трехкратное повторение анализа (оптимально — пятикратное), — позволяет обеспечить достаточно объективную оценку показателя [4–6, 18] и использовать расширенную неопределенность для оценки стабильности аналитической работы.

Хорошо спланированный эксперимент в значительной степени способен содействовать надежному оцениванию неопределенности и является важной частью искусства измерения.

Учитывая вышеизложенное в настоящее время основной проблемой и соответственно задачей объективной оценки показателей точности, а, следовательно, и неопределенности методики является построение математической модели испытания, максимально полно учитывающей все влияющие факторы. Правильное планирование эксперимента по оценке прецизионности позволяет оценить достаточно всесторонне факторы, влияющие на результаты анализа. Математическое моделирование испытаний требует привлечения к этой работе специалиста, владеющего знаниями в области метрологии, математики и статистики [6]. Испытания можно и нужно моделировать математически до такой степени, которую допускает требуемая точность испытания. Особенно это касается метода определения критических показателей качества — показателей, связанных с эффективностью и безопасностью лекарственных средств.

Для оценки качества биологических лекарственных препаратов, в том числе иммунобиологических (например, вакцины, анатоксины), биотехнологических (например, цитокины, интерфероны) и препаратов крови применяют стандартные образцы (далее — биологические СО) различных категорий [19]. Основными аттестуемыми характеристиками биологических СО являются специфическая активность, содержание антител, титр или концентрация бактерий, вирусов, активного или иного компонента, которые выражают во внесистемных единицах или условных Международных единицах (МЕ), а не в единицах системы СИ [20], а также их неопределенность — параметр, характеризующий рассеяние значений, которые могли бы быть обоснованно приписаны аттестуемой характеристике стандартного образца [11, 12].

В соответствии с нормативными документами [11, 12], источниками неопределенности аттестованного значения стандартного образца являются:

- способ установления (характеризации) ( $u_{char}$ ) аттестованного значения СО (используемая методика измерений/испытаний, международный стандартный образец);
- неоднородность материала СО ( $u_h$ );
- нестабильность значений аттестуемой характеристики СО ( $u_{stab}$ ).

Как показал анализ процедуры аттестации биологических СО, воспроизвести в полном объеме алгоритм расчета неопределенности результатов испытаний, рекомендуемый в документах системы ГСИ [11, 12], не представляется возможным по нескольким причинам.

1. Отсутствие эталонной базы (например, такой, как эталон длины) не позволяет установить систематическую составляющую погрешности методики в соответствии с РМГ 93-2009 [12]. Данный документ предписывает оценку неопределенности от способа характеристики (т.е. методики определения, включая сумму систематической и случайной составляющей). Показатели прецизионности методик испытаний для биологических лекарственных средств могут быть установлены, но оценка правильности является принципиальной проблемой из-за отсутствия эталонной базы [4, 5, 17, 18, 21–24].

2. Оценивание неопределенности, связанной с использованием стандартных образцов, как требует РМГ 93-2009 [12], также невозможно, поскольку указанные стандартные образцы (прежде всего международные стандартные или референс-образцы ВОЗ) в настоящее время выпускают без указания неопределенности [24].

Дополнительными проблемами являются следующие факторы:

- ограниченное количество лабораторий (например, две), владеющих методом и способных принять участие в процедуре аттестации;

- отсутствие нормального распределения результатов, что характерно для отдельных методик контроля биологических лекарственных средств, и требует использования непараметрических статистических критериев для оценки результатов.

В то же время анализ процедуры аттестации биологических СО показал, что при оценивании неопределенности биологических СО двумя из трех ее составляющих можно пренебречь [24]:

- неопределенностью от нестабильности, поскольку в большинстве случаев в качестве кандидата в СО используется коммерческий препарат, стабильность которого в течение определенного срока (срока годности) доказана, в связи с чем, составляющую от нестабильности можно принять равной нулю;

- неопределенностью от неоднородности  $u_h$ , поскольку она, как правило, значительно меньше, чем значение неопределенности методики  $u_{char}$ , что позволяет ее не учитывать: для жидких препаратов неопределенность от неоднородности практически равна 0, а в случае лиофилизованных препаратов неоднородность косвенно характеризуется точностью розлива, коэффициент вариации на стадии розлива не должен превышать 1 %, а при оценке средней массы СО в емкости после лиофилизации и запайки, как правило, не должен превышать 2 %, что значительно меньше  $u_{char}$ .

Для расчета неопределенности при доверительной вероятности  $P=0,95$  значение коэффициента охвата  $k$  следует принять равным 2 (при условии нормальности закона распределения результатов измерений) [1, 2]. Учитывая вышеизложенное, общая формула расчета расширенной неопределенности  $U_p = k\sqrt{u_{char}^2 + u_h^2 + u_{stab}^2}$  [11] для биологического СО принимает вид:  $U_p = 2\sqrt{u_{char}^2}$ , а поскольку  $u_{char}$  мы предлагаем оценивать не по сумме систематической и случайной составляющей, а по стандартному отклонению ( $S$ ) результатов испытаний в условиях воспроизводимости или промежуточной прецизионности [4, 21, 23] формула приобретает вид  $U_p = 2\sqrt{S^2} = 2S$ . Таким образом, неопре-

деленность биологического СО соответствует неопределенности методики, которая используется для установления его аттестованного значения. При отсутствии сведений о неопределенности методики, неопределенность СО оценивают по стандартному отклонению ( $S_{co}$ ) результатов испытаний СО в условиях воспроизводимости или промежуточной прецизионности [24], т.е. при одной конкретной концентрации образца. Формула приобретает вид  $U_p = 2\sqrt{S_{co}^2} = 2S_{co}$ . Значение неопределенности СО сопоставимо со значением неопределенности методики, если прецизионность методики не зависит от концентрации определяемого вещества. В связи с этим при анализе лекарственных средств, и прежде всего биологических, средством передачи единицы измерения становится не только стандартный образец, но и сама аналитическая методика, в которой он используется [4–6, 17].

В случае несоответствия вида распределения результатов испытаний нормальному в каждом конкретном случае необходим индивидуальный подход.

Приведенный выше общий принцип расчета расширенной неопределенности использован при аттестации ряда отраслевых стандартных образцов, предназначенных для оценки биологической активности [14–16]. Неопределенность аттестованного значения для стандартных образцов активности, рассчитанная вышеуказанным способом, превышает 20 %. Высокое значение неопределенности характерно для методов испытаний биологических объектов и объясняется, прежде всего, вариабельностью основных биологических компонентов методики: культуры клеток, питательных сред, вируса-индикатора и др. и ставит задачу дальнейшей стандартизации условий испытаний.

Таким образом, разработанный методический подход на основе отечественной метрологической базы и международных рекомендаций с учетом особенности биологических СО показал, что оценка неопределенности методики испытаний биологических лекарственных средств и неопределенности соответствующих стандартных образцов возможна по стандартному отклонению результатов испытаний в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости.

Средством передачи единицы измерения для биологических лекарственных средств является аналитическая система: стандартный образец и методика, в которой он используется, неопределенность стандартного образца представляет собой неопределенность результатов испытаний стандартного образца в условиях промежуточной прецизионности/воспроизводимости.

## Литература

1. EURACHEM/CITAC Guide, 2000. Quantifying uncertainty in analytical measurement. EURACHEM 2000 second edition.
2. Руководство ЕВРАХИМ/СИТАК. Количественное описание неопределенности в аналитических измерениях. СПб.: ВНИИМ им. Д. И. Менделеева; 2002.
3. IUPAC 2002. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of analysis methods. Pure Appl Chem. 2000; 74(5): 835–55.
4. Волкова РА. Система контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов химическими и иммунохимическими методами: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.: 2009.
5. Волкова РА. Методики контроля или методики испытаний — к вопросу о метрологическом обеспечении аналитических методик. Справочник заведующего КДЛ 2013; (4): 4–9.
6. Гринз ММ, Конакова ТМ, Волкова РА, Фролова ГЕ. Валидация количественных аналитических методик. Опыт применения концепции международного стандарта ИСО 4259 в ис-

- следовании метрологических возможностей методики определения химических показателей иммунобиологических препаратов. В кн.: *Вакцинология 2006. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. Сборник тезисов науч.-практ. конф. М.: 2006. С. 36–37*
7. ГОСТ Р ИСО 5725-1-2002. Точность (правильность и прецизионность) методов и результатов измерений. Часть 1. Основные положения и определения. М.: Госстандарт России; 2002.
  8. *International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures. ICH-Q2A. 1994.*
  9. *International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: Methodology. ICH-Q2B. 1996.*
  10. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII изд., Т. 1, 2: М. Available from: <http://193.232.7.107/feml>.
  11. 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.
  12. РМГ 93-2009 ГСИ. Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов. М.: Стандартинформ; 2009.
  13. ГОСТ Р ИСО 21748-2012. Статистические методы. Руководство по использованию оценок повторяемости, воспроизводимости и правильности при оценке неопределенности измерений. М.: Стандартинформ; 2014.
  14. Гайдера ЛА, Никитина ТН, Фадейкина ОВ, Байкова МЛ, Устинникова ОБ, Климов ВИ, Шведов ДВ. *Аттестация отраслевого стандартного образца активности лейкоцитарного интерферона альфа типа. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (2): 31–6.*
  15. Юнасова ТН, Шитикова ОЮ, Фадейкина ОВ, Ильясова ТН, Устинникова ОБ, Волкова РА, Мовсесянц АА и др. *Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца активности живой коревой вакцины. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (3): 40–5.*
  16. Саяпина ЛВ, Комратов АВ, Храмов МВ, Торочин МИ, Фадейкина ОВ, Волкова РА и др. *Аттестация отраслевого стандартного образца сыворотки бруцеллезной диагностической поливалентной для реакции агглютинации. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2014; (4): 42–7.*
  17. 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.*
  18. Волкова РА, Бектимиров ТА. *Валидация методов контроля микробиологических препаратов. Фармация 2008; (5): 12–5.*
  19. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Борисевич ИВ. *Опыт Государственного научно-исследовательского института стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л. А. Тарасевича по разработке и аттестации медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы 2011; (4): 17–21.*
  20. Борисевич ИВ, Петухов ВГ, Волкова РА, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Малкова ВИ. *Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП). Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2010; (4): 8–10.*
  21. Волкова РА. *Проблемы метрологического обеспечения методик оценки качества иммунобиологических препаратов. В кн.: I Международная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Сборник трудов. Ч. 1. Екатеринбург; 2013. С. 88–90.*
  22. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Борисевич ИВ, Мовсесянц АА, Бондарев ВП. *Оценка состояния проблемы аттестации и применения отраслевых стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы 2013; (3): 58–61.*
  23. Фадейкина ОВ, Волкова РА, Борисевич ИВ. *Проблемы оценки неопределенности аттестованных характеристик стандартных образцов для оценки качества биологических лекарственных препаратов. В кн.: II Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Сборник трудов. Екатеринбург; 2015. С. 80–2.*
  24. Волкова РА, Фадейкина ОВ. *Проблемы оценки неопределенности методик испытаний иммунобиологических лекарственных препаратов. В кн.: II Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Сборник трудов. Екатеринбург; 2015. С. 106–7.*

## 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.

Фадейкина Ольга Васильевна. Главный технолог Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. биол. наук.

Адрес для переписки: Волкова Рауза Асхатовна; [volkova@expmed.ru](mailto:volkova@expmed.ru)

## Estimation of uncertainty of test methods and reference standards used for immunobiological medicines

R. A. Volkova, O. V. Fadeikina

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

The article summarises the results of analysis of guidelines and regulations as well as experience in validation of analytical methods and certification of reference standards (RS) of biological medicinal products. Based on the results of the analysis the authors propose an approach to estimation of test methods and reference standards uncertainty to determine biologicals quality parameters in the context of intermediate precision/reproducibility. Expanded uncertainty of the test method was estimated as 2 standard deviations of the test results in the context of intermediate precision/reproducibility for the predetermined range of the tested parameters, and the uncertainty of the reference standards — as 2 standard deviations of the test results for the reference standards in the context of intermediate precision/reproducibility. Since reference standards for most biologicals are currently tested by the same method by which they were certified, an analytical system (a reference standard and a test method) is used as a means of measurement units representation.

**Key words:** uncertainty; test method; reference standard; biological medicinal products.

**For citation:** Volkova RA, Fadeikina OV. Estimation of uncertainty of test methods and reference standards used for immunobiological medicines. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(1): 27–31.

## References

1. EURACHEM/CITAC Guide, 2000. Quantifying uncertainty in analytical measurement. EURACHEM 2000 second edition.
2. Guideline of Eurachem/CITAC. Quantifying Uncertainty in Analytical Measurement. St. Petersburg: D. I. Mendeleev VNIIM; 2002 (in Russian).
3. IUPAC 2002. Harmonized guidelines for single-laboratory validation of analysis methods. *Pure Appl Chem.* 2000; 7474(5): 835–55.
4. Volkova RA. Quality control of medical immunobiological preparations of chemical and immunochemical methods. *Dr. Biol. Sci [thesis].* Moscow; 2009 (in Russian).
5. Volkova RA. Methods of control or testing procedures — the issue of metrological support of analytical methods. *The Guide of a chief of Clinical Diagnostic Laboratory* 2013; (4): 4–9 (in Russian).
6. Greenae MM, Konakova TM, Volkova RA, Frolova GE. Validation of quantitative analytical methods. The experience of using the concept of ISO international standard 4259 in the study of metrology features methods for determining chemical parameters of immunobiological preparations. In: *Vaccinology 2006. Improving immunobiological preparations for prophylaxis, diagnostics and treatment of infectious diseases: collection of abstracts of research and practice conference. Proceedings.* Moscow; 2006. P. 36–37. (in Russian).
7. State Standard R ISO 5725-1–2002. Accuracy (trueness and precision) of measurement methods and results. Part 1. General principles and definition. Moscow: Gosstandart Rossii; 2002 (in Russian).
8. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures. ICH-Q2A. 1994.
9. International Conference on Harmonization (ICH) of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Validation of analytical procedures: Methodology. ICH-Q2B. 1996.
10. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 13th ed. V. 1, 2. Moscow; 2015. Available from: <http://193.232.7.107/fjemi> (in Russian).
11. State Standard R 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).
12. State Standard RMG 93–2009 GSI. Estimation of metrological characteristics of reference materials. Moscow: Standartinform; 2009 (in Russian).
13. State Standard R ISO 21748–2012. Statistical methods. Guidance for the use of repeatability, reproducibility and trueness estimates in measurement uncertainty estimation (IDT). Moscow: Standartinform; 2014 (in Russian).
14. Gaiderova LA, Nikitina TN, Fadeikina OV, Baikova ML, Ustinnikova OB, Klimov VI, Shvedov DV. Evaluation of branch reference standard of leucocyte interferon alpha activity. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2014; (2): 31–36 (in Russian).
15. Yunasova TN, Shitikova OYu, Fadeykina OV, Sidorenko ES, Sukhanova LL, Ilyasova TN, et al. Evaluation of a new series of branch reference standard of live measles vaccine activity. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2014; (3): 40–5 (in Russian).
16. Sayapina LV, Komratov AV, Hramov MV, Toropchin MI, Fadeykina OV, Volkova RA, et al. Certification of branch reference material serum sample for brucellosis diagnostic polyvalent agglutination. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2014; (4): 42–7 (in Russian).
17. Bondarev VP, Borisevich IV, Volkova RA, Fadeykina OV. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparations. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2013; (2): 28–32 (in Russian).
18. Volkova RA, Bektimirov TA. Validation of methods controlling microbiologicals. *Farmatsiya* 2008; (5): 12–15 (in Russian).
19. Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Borisevich IV. The experience of L. A. Tarasevich State Scientific Research Institute for Standardization and Control of Medical and Biological Products in the development and certification of certified reference materials of medical immunobiological products. *Reference Materials* 2011; (4): 17–21 (in Russian).
20. Borisevich IV, Petukhov VG, Volkova RA, Ustinnikova OB, Fadeykina OV, Malkova VI. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2010; (4): 8–10. (in Russian).
21. Volkova RA. Problems of metrological support of quality assessment methods of immunobiological drugs. In: *I International Conference «Reference materials and measurement technology». Proceedings. Part 1.* Ekaterinburg; 2013. P. 88–90 (in Russian).
22. Volkova RA, Fadeykina OV, Borisevich IV, Movsesyants AA, Bondarev VP. Assessment of the current state of certification and use of branch reference materials of medical immunobiological preparations. *Reference Materials* 2013; (3): 58–61 (in Russian).
23. Fadeykina OV, Volkova RA, Borisevich IV. Evaluation of uncertainty of certified characteristics of reference standards for biologicals quality assessment. In: *II International Conference «Reference materials and measurement technology». Proceedings.* Ekaterinburg; 2015. P. 80–82 (in Russian).
24. Volkova RA, Fadeykina OV. The issues of estimating the uncertainty of testing methods for immunobiological preparations. In: *II International Conference «Reference materials and measurement technology». Proceedings.* Ekaterinburg; 2015. P. 106–107 (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 Test Methods of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Biological Sciences.

Fadeikina OV. Chief technologist of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Candidate of Biological Sciences.