

Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств

В. И. Климов, Е. И. Саканян, Р. А. Волкова, О. В. Фадейкина, А. А. Мовсесянц,
Е. В. Лебединская, А. П. Шестакова

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

Поступила 31.03.2017 г. Принята к публикации 14.04.2017 г.

Оценка качества биологических лекарственных средств (БЛС) связана с рядом особенностей и сложностей, обусловленных вариабельностью биологических систем, оказывающих влияние не только на биологические и иммунологические методы испытаний, но и на использование физических и физико-химических методов. Использование стандартных образцов вносит существенный вклад в совершенствование оценки качества БЛС. Отсутствие некоторых отраслевых стандартных образцов (ОСО) не позволяет стандартизировать соответствующую продукцию, а также оценивать сопоставимость результатов испытаний различных производителей однонаправленной (одноименной) продукции. Первым шагом для формирования национальной базы стандартных образцов лекарственных средств (СО ЛС) является изучение потребностей в СО, предназначенных для оценки качества лекарственных средств (ЛС), в том числе биологических. Результаты анализа номенклатуры СО позволили сделать вывод о том, что действующих ОСО недостаточно для оценки качества существующих БЛС. Специалисты ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России проводят исследования по разработке новых СО и аттестуют очередные серии существующих ОСО, порядок аттестации которых должен быть закреплён в создающейся нормативно-правовой базе по СО ЛС.

Ключевые слова: стандартные образцы; национальный календарь профилактических прививок; календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям; биологические лекарственные средства; перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (биологических) для медицинского применения на 2017 год.

Библиографическое описание: Климов ВИ, Саканян ЕИ, Волкова РА, Фадейкина ОВ, Мовсесянц АА, Лебединская ЕВ, Шестакова АП. Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2017; 17(2): 87–94.

В последние десятилетия значительно повысился уровень технического развития фармацевтической и биотехнологической отраслей, расширилась номенклатура лекарственных средств, изменились требования к их качеству и методам контроля. Это определило тенденцию к переходу на расширенное использование физических, физико-химических и иммунохимических методов анализа. Данные методы анализа используются при проведении контроля широкого спектра вакцин и иммунобиологических препаратов, биотехнологических препаратов, препаратов, получаемых из крови.

Обзор зарубежных фармакопейных статей позволяет сделать заключение, что для установления подлинности, анализа чистоты и количественного определения при оценке качества биологических лекарственных средств (БЛС) ведущие фармакопеи используют именно физико-химические и иммунохимические методы, наряду с биологическими методиками для оценки подлинности и специфической активности [1–3].

Однако применение этих методов при производстве и оценке качества биопрепаратов связано с рядом особенностей, в том числе с неизбежной вариабельностью биологических систем, сложностью пробподготовки при проведении анализов. В соответствии с современными требованиями [4–7] возможность использования стандартных образцов (СО) вносит существенный вклад в совершенствование разработки, стандартизации и применения БЛС.

При разработке, оценке, стандартизации и контроле биопрепаратов фармацевтическими компаниями, а также регуляторными органами широко используются биологические стандартные образцы ВОЗ. Опубликованный каталог биологических стандартных образцов ВОЗ включает более 300 наименований и обновляется каждый раз при включении новых СО или исключении устаревших образцов и эталонных реагентов [8].

Международные биологические стандартные образцы, как правило, доступны в ограниченном количестве и предназначаются для калибровки вторичных стандартных образцов — региональных, национальных, отраслевых или СО менее высокого уровня [8].

В последние годы в Российской Федерации наблюдается устойчивая тенденция по исключению отраслевых стандартных образцов (ОСО) из нормативной документации и замене их на стандартные образцы предприятий (СОП), что не противоречит мировой практике [9], но и не способствует стандартизации лекарственных средств, поскольку отсутствие ОСО не позволяет оценивать сопоставимость результатов испытаний различных производителей однонаправленной (одноименной) продукции.

На настоящий момент в Перечне ОСО БЛС зарегистрировано 124 стандартных образца. В 2010 г. число действующих ОСО составляло 105 [10], в дальнейшем

количество действующих ОСО сократилось с 68 наименований в 2013 г. до 55 в 2017 г. Сокращение количества ОСО можно объяснить тем, что предприятия-производители БЛС, по-видимому, применяют международные стандартные образцы в случае их существования или калиброванные с их использованием стандартные образцы предприятий. Уменьшение количества ОСО, предназначенных для применения при оценке качества БЛС, может быть также связано и с тем, что в настоящее время отсутствуют правовая база, регламентирующая порядок разработки и использования СО, и система СО в отрасли, необходимость создания которой была определена Постановлением Правительства Российской Федерации [11].

Ранее такая правовая база и система СО существовали в ГИСК им. Л. А. Тарасевича (правопреемник — ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), в котором занимались работой по стандартизации и контролю вакцин, сывороток и других иммунобиологических лекарственных препаратов [12, 13].

В настоящее время в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России ведется постоянная работа по аттестации ОСО для иммунобиологических препаратов [14–17], а также других биологических лекарственных препаратов.

Цель работы — анализ потребностей в ОСО, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных препаратов, поступающих на экспертизу качества в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

При оценке потребностей в СО, используемых для оценки качества ЛС биологического происхождения, был проведен анализ следующих документов [18, 19]:

- национального календаря профилактических прививок;
- календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям;
- перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (биологических) для медицинского применения на 2017 год.

Результаты проведенного анализа свидетельствуют о том, что к настоящему времени отсутствуют ОСО для оценки специфической активности вакцинных препаратов против следующих инфекций:

- вирусного гепатита В;
- пневмококковой инфекции (используются СО предприятия);
- гемофильной инфекции;
- лихорадки Ку;
- холеры (используются СО предприятия);
- вирусного гепатита А (используются СО предприятия);
- ротавирусной инфекции (используются СО предприятия);
- ветряной оспы (используются СО предприятия);
- гриппа (используются СО предприятия).

В результате проведенного анализа установлено, что для надлежащего контроля качества вакцин «национального календаря профилактических прививок» и «календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям», только для оценки показателя «Специфическая активность» необходимо наличие не менее 29 ОСО. Значение аттестуемых характеристик более чем 20 наименований ОСО установлено с использованием международных стандартных образцов (МСО), в качестве которых приме-

няли стандартные образцы ВОЗ, у остальных — по результатам межлабораторной аттестации (табл. 1, 2).

В целом ежегодно необходимо проводить аттестацию или продление срока годности очередных серий 25–35 наименований ОСО, которые применяют как для оценки специфической активности вакцин (например, ОСО активности, специфичности и некротической активности оспенной вакцины [20, 21], ОСО вакцины желтой лихорадки [22]), так и для количественного определения белка (ОСО содержания белка для метода Лоури, ОСО содержания бычьего сывороточного альбумина), консервантов (ОСО содержания мертиолята), сорбентов (ОСО содержания алюминия) [23]. Также необходима разработка новых СО для контроля качества БЛС.

В то же время ведется научно-исследовательская работа по совершенствованию СО. Так, например, в ходе аттестации «Стандартного образца тест-системы для определения фракционного (антигенного) состава препаратов из сыворотки крови человека методом иммуноэлектрофореза» установлена возможность использования СО для оценки подлинности (видоспецифичности) не только методом иммуноэлектрофореза, но и методом иммунодиффузии в геле [24].

По основным группам лекарственных препаратов Перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год [19] (иммунные сыворотки крови; иммуноглобулины, в том числе и специфические; некоторые генно-инженерные препараты; природный интерферон) в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России разработаны ОСО. Однако для некоторых БЛС ОСО отсутствуют. К ним относятся ОСО рекомбинантного интерферона альфа-2b человека, рекомбинантного филграстима человека, рекомбинантного эритропоэтина человека и ряда аллергенов.

За последние 2 года разработан и внедрен в практику работы ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России ОСО иммуноглобулина человека (для определения антикомплемментарной активности препаратов иммуноглобулинов) [25]. Использование разработанного ОСО в гармонизированной с Европейской фармакопеей (ЕФ) методике определения антикомплемментарной активности позволяет обеспечить выпуск отечественных инфузионных препаратов иммуноглобулинов человека надлежащего качества в соответствии с международными рекомендациями.

Стандартные образцы для оценки качества БЛС, планируемые к последующей разработке в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, представлены в таблице 3.

Стандартные образцы, приведенные в таблице 3, в настоящее время находятся на разных стадиях разработки.

Так, ОСО рекомбинантного эритропоэтина человека необходим для определения основного показателя качества препаратов рекомбинантного эритропоэтина (рчЭПО) — специфической активности. В Российской Федерации этот показатель определяют по влиянию препарата на стимуляцию эритропоэза, подсчитывая количество ретикулоцитов с помощью методов проточной цитометрии или световой микроскопии. Для оценки качества эритропоэтина в Российской Федерации производители (зарегистрировано 13 препаратов) применяют международный стандартный образец, европейский биологический референс-препарат или откалиброванные по ним стандартные образцы предприятия. Адекватная оценка

Таблица 1. Стандартные образцы, применяемые для определения специфической активности вакцин, приведенных в национальном календаре профилактических прививок

Вакцина против	Наличие ОСО, наименование, регистрационный номер, назначение, наличие МСО, СОП — при отсутствии ОСО
пневмококковой инфекции	ОСО — нет, МСО антигена — нет, МСО сыворотки: WHO International Standard 1st International Standard for Human Anti-pneumococcal capsule Reference Serum, NIBSC code: 007sp (СОП — есть)
дифтерии, коклюша, столбняка	ОСО противодифтерийной сыворотки для флокуляции, ОСО 42-28-249, Назначение: определение антигенной активности дифтерийного токсина/анатоксина в Международных единицах (МЕ), МСО — 2nd International Standard for Diphtheria Toxoid for use in Flocculation Test, NIBSC code: 02/176 ОСО иммуногенности адсорбированного дифтерийного анатоксина, ОСО 42-28-250, Назначение: для определения специфической (иммуногенной) активности адсорбированного дифтерийного анатоксина, выраженной в международных единицах (МЕ), в комбинированных и моновакцинах, МСО — 4th International Standard for Diphtheria Toxoid (Adsorbed), NIBSC code: 07/216 ОСО гистаминсенсibiliзирующей активности (ГСА) коклюшной вакцины, ОСО 42-28-87, Назначение: количественное определение гистаминсенсibiliзирующей активности производственных штаммов коклюшных бактерий <i>Bordetella pertussis</i> и коклюшного компонента ассоциированных вакцин, МСО — 5th International reference preparation of opacity WHO, NIBSC code: 76/522 ОСО иммуногенности, токсичности и лейкоцитоз-стимулирующей активности (ЛСА) коклюшной вакцины, ОСО 42-28-89, Назначение: – определение количества международных единиц иммуногенности коклюшной вакцины в моно или ассоциированных препаратах, содержащих коклюшную вакцину, при помощи метода активной защиты мышей от внутримозгового заражения живой культурой тест-штамма № 18323; – сравнительное определение токсичности коклюшной вакцины в моно или ассоциированных препаратах, содержащих коклюшную вакцину, в тесте изменения массы мышей, а также для определения ее лейкоцитозстимулирующей активности, МСО — WHO International Standard Bordetella pertussis Vaccine (Whole Cell) 41S, NIBSC code: 94/532 ОСО иммуногенности адсорбированного столбнячного анатоксина, ОСО 42-28-247, Назначение: определение специфической (иммуногенной) активности адсорбированного столбнячного анатоксина, выраженной в международных единицах (МЕ), в комбинированных и моновакцинах, МСО — 4th WHO International Standard for Tetanus Toxoid Adsorbed, NIBSC code: 08/218
гемофильной инфекции	ОСО — нет, МСО антигена: WHO 2nd International Standard for <i>Haemophilus influenzae</i> polysaccharide Polyribosyl Ribitol Phosphate (PRP), NIBSC code: 12/306 МСО сыворотки: CE Marked Material Human anti- <i>Haemophilus influenzae</i> b reference serum, NIBSC code: 09/222 (СОП — нет)
полиомиелита	ОСО вакцинного вируса полиомиелита 1 типа для определения активности моновакцины полиомиелитной пероральной 1 типа в культуре клеток НЕР-2 (Цинциннати), ОСО 42-28-362, Назначение: для контроля активности вакцины моновалентной полиомиелитной пероральной 1 типа в культуре клеток Нер-2 (Цинциннати), МСО — WHO Reference reagent oral poliovaccine Sabin type 1 reference strain, NIBSC code: 01/528 ОСО вакцинного вируса полиомиелита 3 типа для определения активности моновакцины полиомиелитной пероральной 3 типа в культуре клеток НЕР-2 (Цинциннати), ОСО 42-28-372, Назначение: определение специфической активности коммерческих серий моновакцины вируса полиомиелита 3 типа в культуре перевиваемых клеток НЕР-2 (Цинциннати) по тканевому цитопатогенному действию (ТЦПД), МСО — WHO Reference reagent oral poliovaccine Sabin type 3 reference strain, NIBSC code: 01/532 ОСО вакцинного вируса полиомиелита 2 типа для определения активности моновакцины полиомиелитной пероральной 2 типа в культуре клеток НЕР-2 (Цинциннати), ОСО 42-28-374, Назначение: определение специфической активности коммерческих серий моновакцины вируса полиомиелита 2 типа в культуре перевиваемых клеток НЕР-2 (Цинциннати) по тканевому цитопатогенному действию (ТЦПД), МСО — WHO Reference reagent oral poliovaccine Sabin type 2 reference strain, NIBSC code: 01/530 ОСО вакцины полиомиелитной пероральной 1, 3 типов для определения ее активности в культуре клеток НЕР-2 (Цинциннати), ОСО 42-28-434, Назначение: определение специфической активности коммерческих серий полиомиелитной вакцины 1, 3 типов в культуре перевиваемых клеток НЕР-2 (Цинциннати) по тканевому цитопатогенному действию (ТЦПД) МСО — нет

Таблица 1 (окончание)

Вакцина против	Наличие ОСО, наименование, регистрационный номер, назначение, наличие МСО, СОП — при отсутствии ОСО
гепатита В	ОСО — нет, МСО — нет (СОП — есть)
туберкулеза	ОСО вакцины туберкулезной (БЦЖ/БЦЖ-М) сухой, ОСО 24-28-420, Назначение: оценка стабильности результатов испытаний вакцины туберкулезной (БЦЖ и БЦЖ-М), вакцины БЦЖ для иммунотерапии рака мочевого пузыря (Имурон-вак и Уро-БЦЖ медак) по показателям «Специфическая активность» (культуральный метод), «Общее содержание бактерий» и «Дисперсность» (фотометрический метод), МСО — 1st WHO Reference reagent BCG Vaccine of Tokyo 172 sub-strain, NIBSC code: 07/272
кори, краснухи, эпидемического паротита	ОСО активности живой паротитной вакцины, ОСО 42-28-434, Назначение: оценка стабильности и приемлемости результатов определения специфической активности вируса паротита в живой паротитной вакцине, МСО — 1nd International Reference Reagent 1994 MUMPS Vaccine (live), NIBSC code: 90/534 ОСО активности вакцины против краснухи, ОСО 42-28-426, Назначение: подтверждение приемлемости результатов определения специфической активности вируса краснухи в вакцине против краснухи культуральной живой, МСО — 1st International reference reagent for rubella (live), NIBSC code: 91/688 ОСО активности живой коревой вакцины, ОСО 42-28-347, Назначение: подтверждение приемлемости результатов определения специфической активности вируса кори в живой коревой вакцине, МСО — 2nd International Reference Reagent 1994 Measles Vaccine (live), NIBSC code: 92/648
гриппа	ОСО — нет, МСО (ежегодно утверждается актуальный штамм) (СОП — есть)

Примечание. Кроме перечисленных ОСО при оценке качества вакцин используют:

- ОСО мутности бактериальных взвесей ОСО 42-28-85;
- ОСО содержания белка для метода Лоури ОСО 42-28-323;
- ОСО содержания алюминия в сорбированных препаратах ОСО 42-28-333, ОСО 42-28-333а и ОСО 42-28-423;
- ОСО содержания мертиолята в сорбированных препаратах ОСО 42-28-334а и ОСО 42-28-427;
- ОСО содержания бычьего сывороточного альбумина ОСО 42-28-328;
- ОСО содержания белкового азота ОСО 42-28-322.

указанного показателя необходима при разработке национальных требований к контролю качества препаратов рчЭПО, гармонизированных с ЕФ. Проведенные исследования позволили сделать вывод о необходимости разработки ОСО, так как только при его наличии можно адекватно сравнивать результаты различных производителей [26].

В Российской Федерации на сегодняшний день зарегистрировано более 15 зарубежных и отечественных препаратов на основе филграстима, в которых одним из основных показателей качества является оценка специфической биологической активности. Назначение ОСО активности филграстима — это оценка приемлемости результатов определения биологической активности при контроле качества субстанций и лекарственных препаратов на основе филграстима. При решении задачи по разработке ОСО активности филграстима были проведены исследования по аттестации кандидата в ОСО активности филграстима. Показатель «Биологическая активность» кандидата в ОСО оценивали по результатам межлабораторных исследований в сравнении со вторым международным стандартным образцом WHO International Standard 2nd International Standard for Granulocyte colony stimulating factor (Human rDNA derived) NIBSC-09/136. Полученные результаты свидетельствуют о том, что исследуемый образец филграстима отвечает требованиям, предъявляемым к стандартным образцам филграстима как по метрологическим характеристикам, так и по качеству препарата [27].

В настоящее время в России производят как безметиониновые, так и метиониновые формы субстанций интерферонов альфа-2b. Рекомендованный ЕФ референтный образец интерферона альфа-2b CRS I0320301 является безметиониновым и подходит для оценки подлинности методом пептидного картирования только безметиониновой формы белка.

В связи с отсутствием в настоящее время СО для оценки качества метионинового рекомбинантного интерферона альфа-2b методом пептидного картирования, его разработка и аттестация является актуальной задачей. На основании теоретической оценки была выбрана субстанция отечественного производителя — кандидат в ОСО [28].

Результаты анализа потребностей в ОСО, необходимых при проведении оценки качества БЛП, поступающих на экспертизу в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, позволили сделать вывод о том, что номенклатуры действующих ОСО недостаточно для оценки существующих и вновь разрабатываемых БЛС.

Таблица 2. ОСО, используемые при оценке качества вакцин календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям

Вакцина против	Наименование ОСО, регистрационный номер
туляремии	ОСО вакцины туляремийной живой, ОСО 42-28-398, ОСО мутности бактериальных взвесей ОСО 42-28-85
чумы	ОСО чумной вакцины, ОСО 42-28-392, ОСО мутности бактериальных взвесей ОСО 42-28-85
бруцеллеза	ОСО сыворотки бруцеллезной (срок годности закончился), ОСО вакцины бруцеллезной живой сухой, ОСО 42-28-396, ОСО мутности бактериальных взвесей ОСО 42-28-85
сибирской язвы	ОСО сибиреязвенной вакцины, ОСО 42-28-376
бешенства	ОСО специфической активности вакцины антирабической культуральной инактивированной сухой, ОСО 42-28-401
холеры	отсутствует
брюшного тифа	ОСО содержания Ви-антигена, ОСО 42-28-383
шигеллезов	ОСО содержания полисахарида, ОСО 42-28-386
желтой лихорадки	ОСО вакцины желтой лихорадки, ОСО 42-28-312
менингококковой инфекции	ОСО подлинности вакцины менингококковой гр. А полисахаридной, ОСО 42-28-428 (срок годности закончился)
эпидемического паротита	См. данные, представленные в табл. 1
полиомиелита	См. данные, представленные в табл. 1

Проведенный анализ потребностей в стандартных образцах, необходимых для полноценной оценки качества БЛС, показал, что исследования по аттестации новых ОСО и очередных серий существующих ОСО являются актуальной задачей, требующей создания своей нормативной базы и организационной структуры в соответствии с законодательством Российской Федерации и Постановлением правительства.

Выводы

1. Определены стандартные образцы, необходимые для оценки качества биологических лекарственных средств, производящихся в Российской Федерации.

2. Проведенные исследования позволили определить, что к настоящему времени отсутствуют ОСО для оценки специфической активности вакцинных препаратов против: вирусного гепатита В; пневмококковой инфекции (используются СО предприятия); гемофильной инфекции; лихорадки Ку; холеры (используются СО предприятия); вирусного гепатита А (используются СО предприятия); ротавирусной инфекции (используются СО предприятия); ветряной оспы (используются СО предприятия); гриппа (используются СО предприятия).

Таблица 3. Стандартные образцы, планируемые к разработке в ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

№ п/п	Наименование ОСО	Назначение
1	ОСО иммуноглобулина человека содержания анти-D антител	Определение содержания анти-D антител
2	Стандартный образец рекомбинантного эритропоэтина человека	Определение специфической биологической активности
3	Стандартный образец рекомбинантного филграстима человека	Определение специфической биологической активности
4	Стандартный образец для оценки подлинности рекомбинантных интерферонов альфа-2b методом пептидного картирования	Оценка подлинности методом пептидного картирования
5	Стандартный образец аллергена из пыльцы амброзии лиофилизированный	Определение специфической биологической активности
6	Стандартный образец IgE-содержащей сыворотки к аллергену из пыльцы амброзии	Определение специфической биологической активности

3. В результате анализа перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год определены лекарственные средства, для оценки качества которых отсутствуют ОСО (интерферон альфа-2b, рекомбинантные эритропоэтин и филграстим и др.).

Литература

1. *European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM, 2014. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.*
2. *United States Pharmacopoeia. 39 ed. United States Pharmacopoeial Convention; 2016.*
3. *The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 4th ed. 2011. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about>.*
4. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Волкова РА, Климов ВИ, Шемерякина ТБ, Яшкир ВА. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. *Хим-фарм журн.* 2016; 50(4): 40–3.
5. Меркулов ВА, Саканян ЕИ, Климов ВИ, Шемерякина ТБ, Яшкир ВА, Бармин АВ. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. *Хим-фарм журн.* 2015; 49(11): 54–6.
6. Волкова РА, Фадейкина ОВ, Климов ВИ, Саканян ЕИ, Олещук ЮВ, Меркулов ВА и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2016; 16(4): 229–36.
7. 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.
8. *Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). Annex 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fifth report. WHO Technical Report Series 932. 2004: Geneva, Switzerland. P. 73–131.*

9. Q6B Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products guidance for industry. ICH; 1999.
10. 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.
11. Постановление Правительства Российской Федерации от 2 ноября 2009 г. № 884. Об утверждении Положения о Государственной службе стандартных образцов состава и свойств веществ и материалов.
12. Борисевич ИВ, Супотницкий МВ, Процай, ГИСК. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2011; (3): 6–14.
13. Фадейкина ОВ, Волкова РА, Борисевич ИВ, Мовсесянц АА, Бондарев ВП. Оценка состояния проблемы аттестации и применения отраслевых стандартных образцов медицинских иммунобиологических препаратов. Стандартные образцы 2013; (3): 58–61.
14. Абрамцева МВ, Немировская ТИ, Устинникова ОБ, Фадейкина ОВ, Волкова РА, Мовсесянц АА. Разработка и аттестация отраслевого стандартного образца для оценки подлинности вакцины менингококковой группы А полисахаридной. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(4): 260–3.
15. Юнасова ТН, Фадейкина ОВ, Сидоренко ЕС, Суханова ЛЛ, Шитикова ОЮ, Саркисян КА и др. Разработка и изучение отраслевого стандартного образца активности вакцины против краснухи. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2015; (3): 49–53.
16. Фадейкина ОВ, Касина ИВ, Алексеева СА, Ковтун ВП, Бурдина ЕН, Ермолаева ТН и др. Применение отраслевого стандартного образца мутности бактериальных взвесей для определения общей концентрации микробных клеток в суспензиях сибиреязвенного, чумного и бруцеллезного микробов. Успехи современного естествознания 2015; (1–8): 1287–90.
17. Касина ИВ, Горяев АА, Ращепкин ЛИ, Фадейкина ОВ, Немировская ТИ, Устинникова ОБ и др. Аттестация и продление срока годности новой серии отраслевого стандартного образца специфической активности и иммуногенности вакцины туляремийной живой. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2015; (4): 32–8.
18. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям: приказ Минздрава России от 21.03.2014 № 125н. Available from: <https://goo.gl/A7MfuH>.
19. Об утверждении перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения на 2017 год: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 28.12.2016 № 2885-р.
20. Мухачева АВ, Перекрест ВВ, Мовсесянц АА, Саркисян КА, Волкова РА, Фадейкина ОВ и др. Результаты переаттестации отраслевого стандартного образца активности, специфичности и некротической активности оспенной вакцины. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2013; (4): 34–40.
21. Мухачева АВ, Перекрест ВВ, Мовсесянц АА, Саркисян КА, Бутырский АЮ, Фадейкина ОВ и др. Результаты переаттестации отраслевого стандартного образца и использование его при экспертизе качества вакцин против натуральной оспы. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2016; 15(6): 70–9.
22. Бархалёва ОА, Синюгина АА, Саркисян КА, Ладыженская ИП, Воробьёва МС, Фадейкина ОВ и др. Аттестация новой серии отраслевого стандартного образца вакцины желтой лихорадки для контроля специфической активности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2013; (4): 41–7.
23. Волкова РА. Система контроля качества медицинских иммунобиологических препаратов химическими и иммунохимическими методами: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М.: 2009.
24. Корнилова ОГ, Арефьева ИЛ, Коновалова ЕС, Волкова РА, Фадейкина ОВ, Кудашева ЭЮ, Мовсесянц АА. Особенности аттестации и перспективы применения стандартного образца тест системы для определения фракционного (антигенного) состава препаратов из сыворотки крови человека методом иммуноэлектрофореза. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(2): 116–21.
25. Кривых МА, Корнилова ОГ, Бунятян НД, Парамонова ЕВ, Кудашева ЭЮ, Новикова ЕВ и др. Аттестация стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомplementарной активности. Хим-фарм журн. 2016; 50(12): 61–4.
26. Яковлев АК, Гайдерова ЛА, Алпатовая НА, Лобанова ТН, Постнова ЕЛ, Юрчикова ЕИ и др. Изучение принципов стандартизации фармакологической активности препаратов рекомбинантных эритропоэтинов. Стандартные образцы 2016; (1): 8–20.
27. Мотузова ЕВ, Алпатовая НА, Гайдерова ЛА, Рунова ОБ, Волкова РА, Мыца ЕД и др. Разработка и аттестация отраслевого стандартного образца активности филграстима. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(3): 172–9.
28. Устинникова ОБ, Рунова ОБ, Голощанова ЕО, Корсун ЛВ. Теоретическое обоснование выбора субстанции интерферона альфа-2b для аттестации в качестве стандартного образца для оценки подлинности методом пептидного картирования. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2016; 16(3): 161–6.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.
 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.
 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.
 Мовсесянц Арташес Авакович. Начальник Испытательного центра экспертизы качества МИБП, д-р мед. наук, профессор.
 Лебединская Елена Владимировна. Ведущий научный сотрудник отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР, канд. биол. наук.
 Шестакова Алина Павловна. Документовед отдела редакционно-издательской деятельности и защиты интеллектуальной собственности Центра планирования и координации НИР.

Адрес для переписки: Фадейкина Ольга Васильевна; Fadeikina@expmed.ru

Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals

V. I. Klimov, E. I. Sakanyan, R. A. Volkova, O. V. Fadeykina, A. A. Movsesyants, E. V. Lebedinskaya, A. P. Shestakova

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

Quality evaluation of biologicals entails some specific considerations and problems associated with inherent variability of biological systems. This has implications not only for biological and immunological test methods, but for physical and physico-chemical methods as well. Usage of reference standards (RSs) has an important role to play in the improvement of evaluation of biologicals' quality. Absence of some industry RSs, which have the status of national RSs, makes it impossible to standardize corresponding products and to assess comparability of test results obtained by different manufacturers for similar (similarly named) products. The first step in the creation of the national system of RSs for medicines is the analysis of the demand for RSs used in quality evaluation of medicines, including biologicals. The analysis of the range of RSs demonstrated that existing industry RSs are not sufficient for performing quality evaluation of available biologicals. At present new industry RSs are being developed.

Key words: reference standards; national calendar of preventive vaccinations; calendar of preventive vaccinations for epidemiological indications; biologicals; list of essential medicines for medical use for 2017.

For citation: Klimov VI, Sakanyan EI, Volkova RA, Fadeykina OV, Movsesyants AA, Lebedinskaya EV, Shestakova AP. Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 87–94.

References

- European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM, 2014. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
- United States Pharmacopoeia. 39 ed. United States Pharmacopoeial Convention; 2016.
- The International Pharmacopoeia (First and Second Suppl.) 4th ed. 2011. Available from: <http://apps.who.int/phint/en/p/about>.
- Merkulov VA, Sakanyan EI, Volkova RA, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA. Pharmacopoeia standard samples and their practical application in the national drug standardization system. *Pharm Chem J.* 2016; 50(4): 258–61 (in Russian).
- Merkulov VA, Sakanyan EI, Klimov VI, Shemeryankina TB, Yashkir VA, Barmin AV. Modern approaches to development of reference substances for evaluation of the quality of pharmaceuticals. *Pharm Chem J.* 2015; 49(11): 54–6 (in Russian).
- Volkova RA, Fadeykina OV, Klimov VI, Sakanyan EI, Olefir YuV, Merkulov VA, et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(4): 229–36 (in Russian).
- 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).
- Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004). Annex 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization: fifty-fifth report. WHO Technical Report Series 932. 2004: Geneva, Switzerland. P. 73–131.
- Q6B Specifications: Test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products guidance for industry. ICH; 1999.
- 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).
- Resolution of the Government of the Russian Federation, November 2, 2009, № 884. On approval of the Position of the State service of reference materials of composition and properties of substances and materials (in Russian).
- Borisevich IV, Supotnitskiy MV. Farewell to Tarasevich State Control Institute. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2011; (3): 6–14 (in Russian).
- Fadeykina OV, Volkova RA, Borisevich IV, Movsesyants AA, Bondarev VP. Assessment of the current state of certification and use of branch reference materials of medical immunobiological preparations. *Sertified Materials* 2013; (3): 58–61 (in Russian).
- Abramtseva MV, Nemirovskaya TI, Ustinnikova OB, Fadeykina OV, Volkova RA, Movsesyants AA. The development and certification of the industrial reference standard for identification of meningococcal polysaccharide vaccine group A. Genotyping problems of microorganisms. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(4): 260–3 (in Russian).
- YunasoVA TN, Fadeykina OV, Sidorenko ES, Sukhanova LL, Shitikova OYu, Sarkisyan KA, et al. Evaluation of branch reference standard of activity vaccine for rubella. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2015; (3): 49–53 (in Russian).
- Fadeykina OV, Kasina IV, Alekseeva SA, Kovtun VP, Burdina EN, Ermolaeva TN, et al. Application of branch standard sample of bacterial suspension opacity for microbial cells total concentration determination in suspension of anthrax, plague and brucellosis bacteria. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* 2015; (1–8): 1287–90 (in Russian).
- Kasina IV, Goryaev AA, Rashchepkin LI, Fadeykina OV, Nemirovskaya TI, Ustinnikova OB, et al. Certification and shelf-life extension of a new batch of the branch reference standard for live tularemia vaccine's specific activity and immunogenicity. *Biopreparation. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2015; (4): 32–8 (in Russian).
- On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemiological indications: the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 N 125H. Available from: <https://goo.gl/A7MfuH> (in Russian).
- On the approval of the list of essential medicines for medical use for 2017: disposition. Government order of the Russian Federation from December 28, 2016 N 2885-p (in Russian).
- Mukhacheva AV, Perekrst VV, Movsesyants AA, Sarkisyan KA, Volkova RA, Fadeykina OV, et al. Results of re-certification of the industry reference standard for determination of potency, specificity and necrotic activity of the smallpox vaccine. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2013; (4): 34–40 (in Russian).
- Mukhacheva AV, Perekrst VV, Movsesyants AA, Sarkisyan KA, Butyrsky AYU, Fadeykina OV, et al. Re-certification of the industry reference standard and its use in quality evaluation of smallpox vaccines. *Epidemiology and vaccinal prevention* 2016; 15(6): 70–9 (in Russian).

22. Barkhaleva OA, Sinyugina AA, Sarkisyan KA, Ladyzhenskaya IP, Vorobyeva MS, Fadeykina OV, et al. Certification of a new batch of the industry reference standard for determination of specific activity of the yellow fever vaccine. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2013; (4): 41–7 (in Russian).
23. Volkova RA. Quality control of medical immunobiological preparations of chemical and immunochemical methods. *Dr Biol Sci [thesis]*. Moscow; 2009 (in Russian).
24. Kornilova OG, Arefyeva IL, Konovalova ES, Volkova RA, Fadeykina OV, Kudasheva EY, Movsesyants AA. Certification and potential future use of the reference standard designed for the test system for determination of the fractional (antigenic) composition of human serum products by immunoelectrophoresis. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 116–21 (in Russian).
25. Krivykh MA, Kornilova OG, Bunyatyan ND, Paramonova EV, Kudasheva EY, Novikova EV, et al. Certification of standard samples of human immunoglobulin for determination of anticomplementary activity. *Pharm Chem J*. 2016; 50(12): 61–4 (in Russian).
26. Yakovlev AK, Gayderova LA, Alpatova NA, Lobanova TN, Postnova EL, Yurchikova EI, et al. Studying of the standardization principles of pharmacological activity of recombinant erythropoietin preparations. *Sertified Materials* 2016; (1): 8–20 (in Russian).
27. Motuzova EV, Alpatova NA, Gayderova LA, Runova OB, Volkova RA, Mytsa ED, et al. Development and certification of an industrial reference standard for determination of filgrastim activity. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(3): 172–8 (in Russian).
28. Ustinnikova OB, Runova OB, Goloschapova EO, Korsun LV. Theoretical rationale for the choice of interferon alfa-2b substance to be certified as a reference standard for identification test by peptide mapping. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2016; 16(3): 161–6 (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.

Klimov VI. Deputy Director of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities. Candidate of Medical Sciences.

Sakanyan EI. Director of the Centre of Pharmacopoeia and International Collaboration. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

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.

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

Movsesyants AA. Head of the Testing Centre for Evaluation of Medicinal Immunobiological Products' Quality. Doctor of Medical Sciences, professor.

Lebedinskaya EV. Leading research associate of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities. Candidate of Biological Sciences.

Shestakova AP. Records manager of the Department for Editorial and Publishing Activities, and Intellectual Property Protection of the Centre for Planning and Coordination of Scientific Activities.

Contact e-mail: Fadeykina Olga Vasil'evna; Fadeykina@expmed.ru