

# Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации

**Р.А. Волкова, О.В. Фадейкина, О.Б. Устинникова, Е.И. Саканян,  
В.А. Меркулов, А.А. Мовсесянц, В.П. Бондарев, Ю.В. Олефир**

Научный центр экспертизы средств медицинского применения  
Министерства здравоохранения Российской Федерации;  
Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д.8

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Волкова Рауза Асхатовна** – начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов (ИЦЭК МИБП) Научного центра экспертизы средств медицинского применения (НЦЭСМП), доктор биологических наук. Тел.: +7 (499) 241-39-22. E-mail: Volkova@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-8698-2890

**Фадейкина Ольга Васильевна** – главный технолог ИЦЭК МИБП НЦЭСМП, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (499) 241-89-43. E-mail: Fadeikina@expmed.ru. ORCID: 0000-0002-8473-7442

**Устинникова Ольга Борисовна** – начальник лаборатории биохимии ИЦЭК МИБП НЦЭСМП, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (499) 241-70-69. E-mail: Ustinnikova@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-5432-1887

**Саканян Елена Ивановна** – директор Центра фармакопеи и международного сотрудничества НЦЭСМП, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (926) 821-34-49. E-mail: Sakanyan@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-8536-4804

**Меркулов Вадим Анатольевич** – заместитель генерального директора по экспертизе лекарственных средств НЦЭСМП, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (495) 625-43-42. E-mail: Merkulov@expmed.ru. ORCID: 0000-0003-4891-973X

**Мовсесянц Арташес Авакович** – начальник ИЦЭК МИБП НЦЭСМП, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (499) 241-37-84. E-mail: Movsesyan@expmed.ru. ORCID: 0000-0003-2132-0962

**Бондарев Владимир Петрович** – директор Центра экспертизы и контроля МИБП НЦЭСМП, доктор медицинских наук, профессор. Тел.: +7 (499) 241-89-28. E-mail: Bondarev@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-6472-6386

**Олефир Юрий Витальевич** – генеральный директор НЦЭСМП, доктор медицинских наук. Тел.: +7 (495) 625-43-42. E-mail: Olefir@expmed.ru. ORCID: 0000-0001-7652-4642

## РЕЗЮМЕ

Стандартные образцы (СО) для методик контроля качества лекарственных средств требуют особого подхода, что характерно для методов контроля биологических лекарственных средств (БЛС) в целом и биологических методов контроля в частности. В перечень СО НЦЭСМП в настоящее время включено 61 наименование СО. На основе анализа международных руководств и рекомендаций, обобщения опыта НЦЭСМП по разработке, аттестации и применению СО для контроля качества биологических лекарственных средств, учета отечественной нормативно-правовой базы в области государственных СО (ГСО) и документов ЕАЭС предложены основные направления исследований в области совершенствования СО, которые включают: разработку подходов к валидации однотипных биологических методик аттестации СО; разработку порядка применения альтернативных подходов для статистической обработки результатов испытаний при аттестации СО лекарственных средств в случае отсутствия нормальности распределения результатов; формирование отечественных требований к разработке, оценке качества и порядку аттестации как первичных, так и вторичных СО предприятия; разработку требований к СО для качественных (не количественных) методик.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, биологические стандартные образцы, аттестация, биологические методы, валидация

**Для цитирования:** Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Устинникова О.Б., Саканян Е.И., Меркулов В.А., Мовсесянц А.А., Бондарев В.П., Олефир Ю.В. Современные проблемы стандартных образцов лекарственных средств в Российской Федерации. Фармация, 2020; 69 (2): 5–11. <https://doi.org/10.29296/25419218-2020-02-01>

## CURRENT PROBLEMS WITH THE STANDARD SAMPLES OF MEDICINES IN THE RUSSIAN FEDERATION

R.A. Volkova, O.V. Fadeikina, O.B. Ustinnikova, E.I. Sakanyan, V.A. Merkulov, A.A. Movsesyants, V.P. Bondarev, Yu.V. Olefir  
Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation, 8, Petrovsky Boulevard, Moscow 127051, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Volkova Rauza A.** – Head of the laboratory of molecular biology and genetic testing methods of Testing Center for quality expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Biological Sciences. Tel.: +7 (499) 241-39-22. E-mail: Volkova@expmed.ru  
Researcher ID: C-3801-2018. *ORCID: 0000-0001-8698-2890*

**Fadeikina Olga V.** – Chief technologist of Testing Center for quality expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences. Tel.: +7 (499) 241-89-43. E-mail: Fadeikina@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-8473-7442*

**Ustinnikova Olga B.** – Head of the laboratory of biochemistry of medical immunobiological preparations of Testing Center for quality expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Biological Sciences. Tel.: +7 (499) 241-70-69. E-mail: Ustinnikova@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-5432-1887*

**Sakanyan Elena I.** – Deputy Chairman of the state Pharmacopoeia Council of the Ministry of health of the Russian Federation, Chairman of the Pharmacopoeia Committee of the EAEU. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor. Tel.: +7 (926) 821-34-49. E-mail: Sakanyan@epmed.ru. *ORCID: 0000-0001-8536-4804*

**Merkulov Vadim A.** – Deputy Director-General for Evaluation of Medicinal Products. Doctor of Medical Sciences, professor. Tel.: +7 (495) 625-43-42. E-mail: Merkulov@expmed.ru. *ORCID: 0000-0003-4891-973X*

**Movsesyants Artashes A.** – Head of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor. Tel.: +7 (499) 241-37-84. E-mail: Movsesyan@expmed.ru. *ORCID: 0000-0003-2132-0962*

**Bondarev Vladimir P.** – Director of Centre for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor. Tel.: +7 (499) 241-89-28. E-mail: Bondarev@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-6472-6386*

**Olefir Yuriy V.** – Director-General. Doctor of Medical Sciences. Tel.: +7 (495) 625-43-42. E-mail: Olefir@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-7652-4642*

## SUMMARY

Standard samples (SSs) for drug quality control procedures require a special approach, which is marked by biological agent (BA) control methods in general and biological control ones in particular. The list of SSs of the Research Center for Examination of Medical Products (RCEMP) currently includes 61 names for SSs. By analyzing international guidelines and recommendations and by generalizing the experience of the RCEMP in developing, certifying, and using SSs to control BA quality and to consider the Russian normal legal base of state SSs and the documents of the Eurasian Economic Union, the authors have proposed the main study areas to improve SSs, which include the elaboration of approaches to validating similar (same type) biological, methods for certifying SSs; the development of the order in which alternative approaches are applied to statistically processing test results when certifying SSs of medicines in the absence of a normal distribution of results; the formation of Russia's requirements for the development, quality assessment, and procedure for certification of both primary and secondary SSs of a manufacturer; the development of SS requirements for qualitative (not quantitative) procedures.

**Key words:** medicines, biological standard samples, certification, biological methods, validation.

**For citation:** Volkova R.A., Fadeikina O.V., Ustinnikova O.B., Sakanyan E.I., Merkulov V.A., Movsesyants A.A., Bondarev V.P., Olefir Yu.V. Current problems with the standard samples of medicines in the Russian Federation. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2020; 69 (2): 5–11. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-02-01>

При осуществлении методик контроля качества лекарственных средств широко используются стандартные образцы (СО), что характерно для методов контроля биологических лекарственных средств (БЛС) в целом и биологических методов контроля в частности. В перечень СО Научного центра экспертизы средств медицинского применения в настоящее время включено 61 наименование.

В сентябре 2018 г. в Екатеринбурге на базе Уральского научно-исследовательского института метрологии прошла III Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях», посвященная обсуждению актуальных вопросов в области создания и применения СО, наличие которых обеспечивает необходимую точность измерений и возможность получения сопоставимых результатов испытаний, проводимых различными лабораториями. Работа 9 секций Конферен-

ции (Международная; Общие вопросы в области стандартных образцов; Геология, металлургия; Медицина, фармацевтика; СО физических свойств; Качество жизни; Метрологическая прослеживаемость; Математическая и статистическая поддержка характеристики СО; Вопросы применения СО) охватывала ключевые направления исследований в области СО. На Международной секции обсуждались общие принципы системы стандартных, референсных и контрольных материалов и образцов, среди которых требования к компетентности производителей СО, изложенные в новом стандарте ISO 17034 (заменял ISO Guide 34), пересмотренные в 2015 г. термины, связанные с СО (ISO Guide 30:2015), а также другие Руководства (по содержанию документов на СО – ISO Guide 31:2015, применению СО – ISO Guide 33:2015, по общим и статистическим принципам аттестации СО – ISO Guide 35:2017). Продолжается работа с руководством

по приготовлению материалов для контроля качества аналитической работы производителей – ISO Guide 80. Новым направлением работы в настоящее время является подготовка руководства по приготовлению СО для качественных методик (проект ISO Guide 85), а также руководства по СО высокоочищенных небольших органических молекул (проект ISO Guide 86) [1, 2]. Особенности той или иной группы СО в указанных документах не отражены.

В соответствии с законом о Единстве измерений № 102-ФЗ в РФ сложилась иерархическая система, в которой определен порядок аттестации СО, являющихся средством передачи единиц измерений в системе СИ в области государственного регулирования единства измерений. Сложившаяся система не применима к методикам, регламентирующим определение таких показателей качества ЛС, как подлинность, специфическая активность, чистота, примеси, микробиологические и другие показатели, и требующих особого подхода, что характерно для методов контроля биологических лекарственных средств (БЛС) в целом и, особенно, для биологических методов контроля.

Цель настоящей работы – определить основные направления исследований в области совершенствования отечественных СО на основе анализа международных руководств и рекомендаций, обобщения опыта разработки и применения СО для контроля биологических лекарственных средств в НЦЭСМП МЗ РФ, учета отечественной нормативно-правовой базы в области государственных СО (ГСО) и документов Евразийского экономического союза (ЕАЭС).

Определение активности или концентрации действующего вещества в лекарственных средствах (ЛС) – важный аспект разработки любого лекарственного препарата. Разработка, производство и контроль качества ЛС, в том числе биологических, должны соответствовать специальным требованиям, которые определяются рекомендациями ВОЗ, а также требованиям надлежащих практик (GMP, GLP, GPhP и т.п.), принятых на международном, межрегиональном или национальном уровнях. В Российской Федерации контроль ЛС осуществляется в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи (ГФ) или по методикам, изложенным в нормативной документации на лекарственный препарат, т.е. согласно фармакопейным методам с использованием СО, в том числе отраслевых, которые в настоящее время в соответствии с законом об об-

ращении лекарственных средств № 61-ФЗ и ОФС «Стандартные образцы» ГФ РФ XIV изд. следует называть фармакопейными [3]. Поскольку качество ЛС регламентируется не ГОСТами, для СО в области обращения ЛС необходима собственная нормативно-методическая база, которая и должна быть создана на основе рекомендаций ВОЗ [4, 5] и ISO, документов ЕАЭС, опыта НЦЭСМП МЗ РФ по аттестации биологических и фармацевтических СО [6–12] с учетом отечественной нормативно-правовой базы в области ГСО. В НЦЭСМП в рамках системы качества учреждения уже разработан комплекс стандартных процедур по разработке, проведению экспериментальных работ по аттестации, оформлению отчета и документов на биологические СО, экспертизе представленных материалов, регистрации и утверждению СО.

Биологические методы используют для оценки качества не только биологических, но и некоторых ЛС небиологического происхождения. В биологических методах используют биологический материал – животных, линии клеток, функциональные комплексы рецепторов-мишеней, реагенты биологического происхождения. В связи с этим результаты биологических методов, как правило, более вариабельны, чем результаты химических (аналитических) методов.

Биологические методы можно разделить на несколько больших групп:

- биологические методы *in vivo* (оценивают биологическую реакцию организма на препарат, в том числе биологический ответ, индуцированный иммунологическими взаимодействиями);
- биологические методы *in vitro* (оценивают биохимическую и физиологическую реакцию на клеточном уровне);
- методы на основе связывания с лигандом или рецептором (как правило, иммунохимические);
- методы на основе оценки скорости ферментативных реакций.

Особенности каждой группы методов и особенности ЛС, для контроля которых будут использоваться конкретные методики, должны быть учтены при разработке и аттестации необходимых СО. Кроме того, учитывая сложность методик контроля биологических ЛС, и то, что для БЛС средством передачи единиц измерений, как правило, является не сам СО, а комплекс СО вместе с методикой, в которой он используется, проведение валидации методов контроля качества в

соответствии с международными требованиями приобретает особое значение, поскольку неопределенность СО практически полностью определяется неопределенностью методики, в которой он используется. Для методик оценки качества ЛС должны быть установлены валидационные характеристики, набор которых зависит от назначения методики [8, 10, 11, 13, 14].

Для количественных методов важнейшей характеристикой является прецизионность, которая может быть оценена по стандартному отклонению результатов, полученных в условиях промежуточной прецизионности во всем диапазоне применения методики, значение стандартного отклонения в свою очередь характеризует неопределенность методики [11]. Единый алгоритм валидации биологических методик отсутствует, необходимо руководствоваться общими рекомендациями в соответствии с ОФС «Валидация аналитических методов» ГФ РФ и НПА ЕАЭС [13, 14] и учитывать особенности методики и объекта приложения методики [10, 11]. Документы по валидации биоаналитических методов (методов, используемых в доклинических и клинических исследованиях) допускают общую ошибку до 30%, а в области нижнего предела количественного определения – до 40% [14], что подтверждается материалами аттестации СО лейкоцитарного интерферона  $\alpha$  [15].

Адекватное и объективное определение прецизионности имеет большое практическое значение, позволяя на объективной основе проводить анализ рисков, что важно для определения проектного поля при производстве лекарственного средства.

В отношении валидации биологических методов в настоящее время разрабатываются отечественные требования на основе документов ЕАЭС. Учитывая наличие несколько групп биологических методов, помимо общих подходов к их валидации, как это сделано в Фармакопее США (USP «1033»), целесообразна разработка требований к валидации однотипных биологических методик, используемых, для аттестации СО.

В силу присущей биологическим системам вариабельности, а также вариабельности, связанной с приборами, реактивами, проведением испытаний в разные дни, разными исполнителями, в разных лабораториях, СО приобретают особенно важное значение, прежде всего при определении активности, поскольку определение относительно СО обеспечивают объективную воз-

можность сравнения результатов различных лабораторий. Кроме того, абсолютное значение биологической активности – величина менее постоянная, чем результат определения активности по сравнению с СО. Значение относительной активности получают путем сравнения зависимости «доза–ответ» испытуемого ЛС и СО. При сравнении активность СО обычно принимается за 1 (или за 100%). Необходимым условием определения относительной активности является параллелизм зависимости «доза–эффект» стандартного и испытуемого образцов. Способ оценки параллелизма кривых должен быть валидирован и указан в методике.

При проведении валидации методики и аттестации СО оценку прецизионности методики и неопределенности результатов испытаний проводят, как правило, по стандартному отклонению. Условием использования общепринятых статистических методов является нормальность распределения результатов выборки и однородность вариабельности наблюдаемых результатов в исследованном диапазоне (отсутствие зависимости от диапазона применения). Данные условия могут исследоваться с помощью графических методов или с помощью статистических тестов на нормальность при наличии подходящего объема результатов. Если предположения о нормальности не подтверждены, следует применять альтернативные методы анализа, как это предусмотрено в стандартах ISO и Фармакопее США (USP 40. Biological assay validation [1033]), в связи с чем необходима разработка порядка применения альтернативных подходов, которые пока не предусмотрены в ГФ РФ [9, 12].

В качестве СО может выступать образец, который получил этот статус на государственном или международном уровне (например, фармакопейный/отраслевой СО или международный СО ВОЗ соответственно), это может быть СО производителя ЛС, аттестованный с использованием вышеуказанных СО, т.е. вторичный СО.

Анализ перечня СО (отраслевых СО) НЦЭСМП для иммунобиологических и ряда биотехнологических лекарственных препаратов показал, что в настоящее время в перечне присутствуют СО как мера сравнения (31 наименование) и СО для оценки стабильности аналитической работы (30 наименований). Последние, по сути, являются СО для внутрилабораторного и межлабораторного контроля качества аналитической работы. Для 1-й группы – СО как мера сравнения – аттестованное значение представляют как сред-

неарифметическое (которое и используют при применении таких СО), указывая, при возможности, неопределенность этого значения. Для 2-й группы – СО для оценки стабильности аналитической работы – аттестованное значение представляют как интервал значений (среднеарифметическое  $\pm$  неопределенность этого значения), в который должны укладываться результаты испытаний данных СО, что является критерием приемлемости результатов испытаний анализируемого образца. Требования к СО для оценки стабильности аналитической работы, порядок их аттестации и использования должны быть отражены в нормативно-методических документах по СО ЛС.

Подтверждение подлинности структуры терапевтических белков, полученных с применением технологии рекомбинантной ДНК, – важная составляющая оценки их безопасности и эффективности наряду с подтверждением их специфической активности.

Оценка стандартности аминокислотной последовательности и ее соответствие целевой последовательности, а также установление допустимых посттрансляционных модификаций продукта, как правило, осуществляется путем сравнения активной фармацевтической субстанции (или соответствующего полупродукта) со СО, используя метод пептидного [16] и/или карбогидратного (для гликозилированных белков) картирования. Данные методы часто дополняются методами высокоэффективной хроматографии, электрофореза в полиакриламидном геле и/или изофокусирования также в сравнительных испытаниях с СО для оценки не только подлинности, но и чистоты. Научно-технические достижения последних десятилетий позволили внедрить в практику производства ЛС передовые высокотехнологичные методы с использованием масс-спектрометрии в соответствии с международными требованиями (ICH Q6B «Specifications: test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products») и Правилами исследования биологических лекарственных средств ЕАЭС.

Использование данных методов позволяет на более высоком уровне охарактеризовать молекулярные характеристики высокоочищенных терапевтических белков, полученных по технологии рекомбинантных ДНК, а значит устанавливать аттестованное значение СО более точными методами, чем использующиеся в практике контроля ЛС. Таким образом, качество используемого СО и

полнота его характеристики полностью определяют объективность оценки важнейших показателей качества – подлинности и чистоты биотехнологического продукта.

Технология рекомбинантных ДНК позволяет направленно изменять структуру белка (например, для факторов свертываемости элиминировать ингибитор-стимулирующие домены), что открывает возможности разработки новых терапевтических белков на основе известной структуры эндогенных белков. Поскольку для новых белков, как правило, отсутствуют международные или государственные/фармакопейные (отраслевые) СО, актуальной задачей становится разработка СО предприятий, которые в этом случае становятся первичными. Требования к разработке и аттестации СО предприятия в РФ отсутствуют, так же как отсутствуют и требования к объему и характеру соответствующей информации, представляемой производителями в регистрационном досье на лекарственный препарат. Поэтому необходимо формирование отечественных требований к разработке СО предприятий, как первичных, так и вторичных, оценке их качества и порядку аттестации данных СО. Кроме того, подтверждение подлинности структуры высокоочищенных терапевтических белков методом пептидного и/или карбогидратного картирования – это, по сути, качественная (не количественная) методика, что определяет актуальность разработки в РФ требований к СО для методик подобного типа.

Стандартные процедуры по созданию СО биологических лекарственных средств включают основные этапы, предусмотренные в системе нормативно-методических документов по государственным СО (ГСО):

- разработка технического задания для новых СО, программы аттестации для новых серий СО/продление срока годности текущих серий СО;
- проведение экспериментальных работ по изготовлению и аттестации СО, исследованию и мониторингу стабильности СО;
- оформление отчета о разработке/аттестации СО с включением всех первичных данных, разработка документов на СО (паспорт, макеты этикеток, а также инструкции по применению СО);
- проведение экспертизы материалов по разработке и аттестации СО;
- утверждение и регистрация СО.

### Заключение

Проведенный анализ отечественных и международных нормативно-методических документов позволил сделать следующие выводы: нормативно-методическая база по СО ЛС должна создаваться на основе рекомендаций ВОЗ, ISO, ICH, опыта НЦЭСМП МЗ РФ по аттестации биологических и фармацевтических СО, с учетом отечественной нормативно-правовой базы в области ГСО и документов ЕАЭС. Требования к СО для оценки стабильности аналитической работы, порядок их аттестации и использования должны быть отражены в нормативно-методических документах по СО ЛС.

Для создания нормативно-методической базы и совершенствования СО целесообразно предусмотреть исследования с целью: разработки подходов к валидации однотипных биологических методик; разработки порядка применения альтернативных подходов для статистической обработки результатов аттестации СО при отсутствии нормальности распределения результатов; разработки требований к СО для качественных (не количественных) методик; формирования отечественных требований к разработке, оценке качества и порядку аттестации СО предприятия, как вторичных, так и первичных.

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest*

### Литература

1. Botha A. Harmonised guidance for the producers and users of reference materials- the current status and future prospects. Сборник трудов. Часть «Ru». III Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург: Уральский научно-исследовательский институт метрологии, 2018; 11–2.
2. Bremser W., Menzel W. Validation of methods for the determination of qualitative properties. Сборник трудов. Часть «Ru». III Международная научная конференция «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург: Уральский научно-исследовательский институт метрологии, 2018; 13.
3. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Волкова Р.А. и др. Фармакопейные стандартные образцы и практика их применения в отечественной системе стандартизации лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал, 2016; 50 (4): 40–3.
4. 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; 73–131.

5. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. 2011.
6. Бондарев В.П., Борисевич И.В., Волкова Р.А., Фадейкина О.В. Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2013; 2: 28–32.
7. Меркулов В.А., Саканян Е.И., Климов В.И. и др. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций. Химико-фармацевтический журнал, 2015; 49 (11): 54–6.
8. Волкова Р.А., Фадейкина О.В. Проблемы оценки неопределенности методик испытаний и стандартных образцов иммунобиологических лекарственных средств. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение, 2017; 17 (1): 27–31.
9. Фадейкина О.В., Волкова Р.А. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал, 2017; 51(8): 44–50.
10. Волкова Р.А., Фадейкина О.В., Климов В.И. и др. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение, 2016; 16 (4): 229–36
11. Олефир Ю.В., Волкова Р.А., Фадейкина О.В. и др. Проблемы стандартных образцов биологических лекарственных средств. Сборник тезисов докладов III Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях». Екатеринбург: Уральский научно-исследовательский институт метрологии, 2018; 148–50.
12. Фадейкина О.В., Волкова Р.А. Методические подходы к статистической обработке результатов испытаний, полученных при аттестации стандартных образцов для оценки качества биологических лекарственных средств. Сборник тезисов докладов III Международной научной конференции «Стандартные образцы в измерениях и технологиях», 2018; 174–8.
13. Решение Коллегии Евразийской экономической комиссии № 113 от 17.07.2018 «Об утверждении Руководства по валидации аналитических методик проведения испытаний лекарственных средств».
14. Требования к валидации биоаналитических методик испытаний и анализу исследуемых биологических образцов. (Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов. Приложение 6.) НПА ЕАЭС 2016 г.
15. Гайдерова Л.А., Никитина Т.Н., Фадейкина О.В. и др. Аттестация отраслевого стандартного образца активности лейкоцитарного интерферона  $\alpha$ -типа. Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение, 2014; 3 (51): 40–5.
16. Устинникова О.Б., Голощапова Е.О., Рунова О.Б. и др. Разработка порядка аттестации стандартного образца метиониновой формы интерферона  $\alpha$ -2b для подтверждения подлинности методом пептидного картирования. Медицинская иммунология, 2018; 20 (4): 543–50.

## References

1. Botha A. Harmonised guidance for the producers and users of reference materials- the current status and future prospects. Collection of works. Part «Ru». III International Scientific Conference «Standard samples in measurements and technologies». Ekaterinburg, Ural'skiy nauchno-issledovatel'skiy institut metrologii, 2018; 11–2.
2. Bremser W., Menzel W. Validation of methods for the determination of qualitative properties. Collection of works. Part «Ru». III International Scientific Conference «Standard samples in measurements and technologies». Ekaterinburg, Ural'skiy nauchno-issledovatel'skiy institut metrologii, 2018; 13.
3. Merkulov V.A., Sakanyan E.I., Volkova R.A. et al. Pharmacopoeial standard samples and the practice of their use in the domestic system of standardization of drugs. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2016; 50 (4): 40–3 (in Russian).
4. 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; 73–131.
5. WHO manual for the establishment of national and other secondary standards for vaccines. WHO/IVB/11/03. 2011.
6. Bondarev V.P., Borisevich I.V., Volkova R.A., Fadeykina O.V. Problems of certification of industry standard samples for quality control of immunobiological drugs. Vedomosti Nauchnogo Tsentra Ekspertizi Sredstv Meditsinskogo Primeneniya, 2013; 2: 28–32 (in Russian).
7. Merkulov V.A., Sakanyan E.I., Klimov V.I. et al. Modern approaches to the development of standard samples for assessing the quality of pharmaceutical substances. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2015; 49 (11): 54–6 (in Russian).
8. Volkova R.A., Fadeykina O.V. Problems of assessing the uncertainty of test methods and standard samples of immunobiological drugs. Biopreparati. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie, 2017; 17 (1): 27–31 (in Russian).
9. Fadeykina O.V., Volkova R.A. Development of certification procedures for standard samples of biological drugs. Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal, 2017; 51(8): 44–50 (in Russian).
10. Volkova R.A., Fadeykina O.V., Klimov V.I. et al. Actual issues of reference materials in the field of circulation of biological drugs. Biopreparati. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie, 2016; 16 (4): 229–36 (in Russian).
11. Olefir Yu.V., Volkova R.A., Fadeykina O.V. et al. Problems of standard samples of biological drugs. Collection of Abstracts III International Scientific Conference «Standard samples in measurements and technologies». Ekaterinburg, Ural'skiy nauchno-issledovatel'skiy institut metrologii, 2018; 148–50 (in Russian).
12. Fadeykina O.V., Volkova R.A. Methodological approaches to statistical processing of test results obtained during certification of standard samples for assessing the quality of biological drugs. Collection of Abstracts III International Scientific Conference «Standard samples in measurements and technologies». Ekaterinburg, Ural'skiy nauchno-issledovatel'skiy institut metrologii, 2018; 174–78 (in Russian).
13. Decision of the Board of the Eurasian Economic Commission of July 17, 2018 № 113 «On Approval of the Guidelines for the Validation of Analytical Methods for Testing Medicines» (in Russian).
14. Requirements for the validation of bioanalytical test methods and the analysis of the studied biological samples. (Rules for conducting bioequivalence studies of drugs. Appendix 6.) NPA EAEU 2016 (in Russian).
15. Gaiderova L.A., Nikitina T.N., Fadeykina O.V. et al. Certification of the industry standard activity sample of leukocyte interferon  $\alpha$ -type. Biopreparati. Profilaktika. Diagnostika. Lechenie, 2014; 3 (51): 40–5 (in Russian).
16. Ustinnikova O.B., Goloshapova E.O., Runova O.B. et al. Development of a certification procedure for a standard sample of the methionine form of interferon  $\alpha$ -2b to confirm authenticity by peptide mapping. Meditsinskaya immunologiya, 2018; 20 (4): 543–50 (in Russian).

*Поступила 13 июня 2019 г.*

*Received 13 June 2019*

*Принята к публикации 23 сентября 2019 г.*

*Accepted 23 September 2019*