

# Методические подходы к разработке и аттестации стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности

М.А. Кривых, О.Г. Корнилова, Е.А. Хуснатдинова, Н.Д. Бунятян, Ю.В. Олефир

Научный центр экспертизы средств медицинского применения

Министерства здравоохранения Российской Федерации,

Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр.2

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Кривых Максим Андреевич** – главный эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (909) 915-37-64. E-mail: Krivykh@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-2003-1264*

**Корнилова Ольга Геннадьевна** – главный эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, кандидат медицинских наук. Тел.: +7 (925) 352-61-03 E-mail: Kornilova@expmed.ru. *ORCID: 0000-0003-1439-2052*

**Хуснатдинова Екатерина Александровна** – эксперт 1 категории лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, кандидат биологических наук. Тел.: +7 (915) 095-25-70 E-mail: Husnatdinova@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-8493-9688*

**Бунятян Наталья Дмитриевна** – заведующая кафедрой фармацевтической технологии и фармакологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) Минздрава России, главный научный сотрудник Центра клинической фармакологии ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, доктор фармацевтических наук, профессор. Тел.: +7 (916) 797-07-72. E-mail: ndbun@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-0936-5551*

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

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Необходимость использования стандартизованных методик определения специфической безопасности инфузионных лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека обусловлена вариабельностью критических параметров, связанных с использованием биологических реагентов, поэтому проблемы разработки и проведения аттестационных исследований стандартных образцов приобретают особую актуальность.

**Цель исследования** – анализ методических подходов к разработке и аттестации стандартного образца для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека.

**Материал и методы.** Использовали стандартные образцы иммуноглобулина человека – зарубежный (BRP), утвержденный Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения (Франция) и отечественный. Применялись методы системного анализа и документальной экспертизы. Антикомплементарную активность определяли методом, основанным на способности иммуноглобулинов человека связывать комплемент, препятствуя лизису сенсibilизированных эритроцитов барана в реакции связывания комплемента.

**Результаты.** Сравнительный анализ и обобщение опыта разработки и аттестации отечественного и зарубежного стандартных образцов иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности выявили отличительные особенности отечественного стандартного. Они заключаются в двухкомпонентности и наличии аттестованных значений антикомплементарной активности для положительного и отрицательного контролей, выраженных в виде ( $X_{cp} \pm 2Sx$ ) с доверительной вероятностью 0,95, что позволяет использовать данный стандартный образец для подтверждения стабильности аналитической работы методики и оценивать возможные тенденции к изменению процесса испытаний. Преимуществом зарубежного стандартного образца иммуноглобулина человека (BRP) является привлечение к участию в аттестационных исследованиях нескольких лабораторий.

**Заключение.** Определены два подхода в методологии разработки и проведения аттестационных исследований стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности, а также могут быть использованы производителями инфузионных лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека при разработке и аттестации стандартных образцов предприятия.

**Ключевые слова:** иммуноглобулин человека, антикомплемментарная активность, специфическая безопасность, стандартные образцы.

**Для цитирования:** Кривых М.А., Корнилова О.Г., Хуснатдинова Е.А., Бунятян Н.Д., Олефир Ю.В. Методические подходы к разработке и аттестации стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплемментарной активности. Фармация, 2020; 69 (3): 36–43. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-03-05>

#### METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEVELOPING AND CERTIFYING A STANDARD HUMAN IMMUNOGLOBULIN SAMPLE TO DETERMINE ANTICOMPLEMENTARY ACTIVITY

M.A. Krivykh, O.G. Kornilova, E.A. Khusnatdinova, N.D. Bunyatyan, Yu.V. Olefir

Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of the Russian Federation; 8, Petrovsky Boulevard, Build. 2, Moscow 127051, Russian Federation

#### INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Krivykh Maksim Andreevich** – Chief Expert of the Division for Expert Evaluation of Allergenes, Cytokines and Other Immunomodulators of the Center for Evaluation and Control of Medicinal Immunobiological Products of the Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation (SCEEMP), PhD. Тел.: +7 (909) 915-37-64. E-mail: Krivykh@expmed.ru. *ORCID: 0000-0002-2003-1264*

**Kornilova Ol'ga Gennagievna** – Chief expert of the laboratory of immunoglobulin and blood products of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparatios for SCEEMP, PhD. Тел.: +7 (925) 352-61-03 E-mail: Kornilova@expmed.ru. *ORCID: 0000-0003-1439-2052*

**Khusnatdinova Ekaterina Aleksandrovna** – Expert of the Laboratory of Immunoglobulins and Blood Products Chief expert of the laboratory of immunoglobulin and blood products of Testing Centre for quality expertise of medical immunobiological preparatios for SCEEMP PhD. Тел.: +7 (915) 095-25-70 E-mail: Husnatdinova@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-8493-9688*

**Bunyatyan Nataliya Dmitrievna** – Head of the Department of pharmaceutical technology and pharmacology of the First Moscow state medical UNIVERSITY. I. M. Sechenova (Sechenov University) Of The Ministry Of Health Of Russia, Chief Research associate of the Clinical Pharmacology Centre of the SCEEMP, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor. Тел.: +7 (916) 797-07-72. E-mail: ndbun@mail.ru. *ORCID: 0000-0003-0936-5551*

**Olefir Yuriy Vital'evich** – General Director of the SCEEMP, Doctor of Medical Sciences. Тел.: +7 (495) 625-43-42. E-mail: Olefir@expmed.ru. *ORCID: 0000-0001-7652-4642*

#### SUMMARY

**Introduction.** The need to use standardized procedures for determining the specific safety of human immunoglobulin infusion formulations is due to the variability of critical parameters related to the use of biological reagents. Therefore, the problems with the development and certifying tests of standard samples are of particular relevance.

**Objective:** to analyze methodological approaches to developing and certifying a standard sample to determine the anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations.

**Material and methods.** Standard samples of human immunoglobulin (foreign [Biological Reference Preparation (BRP) approved by the European Directorate for the Quality of Medicines and Healthcare (France)] and Russian batches) were used. Methods for systematic analysis and document examination were applied. Anticomplementary activity was determined by a method based on the ability of human immunoglobulins to bind complement, by preventing the lysis of sensitized sheep red blood cells in the complement binding reaction.

**Results.** Comparative analysis and generalization of the experience in developing and certifying Russian and foreign standard human immunoglobulin samples for determining anticomplementary activity revealed the distinctive features of the Russian standard one. They lie in the two-component pattern and the presence of certified anticomplementary activity values for positive and negative controls, expressed as ( $X_{\text{mean}} \pm 2Sx$ ) with a 0.95 confidence interval, which makes it possible to use of this standard sample for confirming the stability of an analytical procedure and to evaluate possible trends to change the testing process. The advantage of the foreign standard sample of human immunoglobulin (BRP) is that several laboratories can be attracted to participate in certifying tests.

**Conclusion.** Two approaches were identified in the methodology for the development and certifying tests of a standard human immunoglobulin sample to determine anticomplementary activity, and can also be used by the manufacturers of human immunoglobulin infusion formulations to develop and certify standard samples of their enterprise.

**Key words:** human immunoglobulin, anticomplementary activity, specific safety, standard samples.

**For reference:** Krivykh M.A., Kornilova O.G., Khusnatdinova E.A., Bunyatyan N.D., Olefir Yu.V. Methodological approaches to developing and certifying a standard human immunoglobulin sample to determine anticomplementary activity. Farmatsiya, 2020; 69 (3): 36–43. <https://doi.org/10/29296/25419218-2020-03-05>

#### Введение

Лекарственные препараты иммуноглобулинов человека входят в число наиболее широко используемых терапевтических бел-

ков во всем мире и пользуются повышенным спросом. Их можно применять внутривенно, внутримышечно или подкожно. Медицинское применение препаратов иммуноглобулинов че-

ловека в целом считается безопасным, однако, они могут привести к серьезным побочным эффектам, таким как анафилактические реакции или тромбоз, следовательно, требуются высокие стандарты качества к профилю их безопасности. Государственной фармакопеей Российской Федерации (ГФ РФ) предусмотрены высокие требования к специфической безопасности инфузионных лекарственных препаратов (ЛП) иммуноглобулинов человека [1], адекватная оценка которой позволяет минимизировать риск возникновения возможных нежелательных реакций при проведении иммуноглобулинотерапии. Показателями качества, характеризующими специфическую безопасность готовой лекарственной формы инфузионных ЛП иммуноглобулинов, являются такие понятия, как «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Антикомплементарная активность», «Анти-D антитела», «Активатор прекаликрейна».

Необходимость использования стандартизованных методик, обеспечивающих единообразие процедуры проведения и оценки выполнения испытания, обусловлена вариабельностью критических параметров, связанных с использованием биологических реагентов. При определении антикомплементарной активности (АКА) таковыми являются эритроциты барана, комплемент морских свинок и гемолитическая сыворотка [2]. Стандартизация методики определения АКА достигается использованием фармакопейного метода Европейской фармакопеи (ЕФ), ГФ РФ и др. с применением стандартного образца (СО) соответствующей квалификации. Фармакопейным требованием к инфузионным ЛП иммуноглобулинов человека является соответствие уровня их АКА  $\leq 1$  СН50/мг белка (что соответствует  $\leq 50\%$ ).

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрировано 21 наименование инфузионных ЛП иммуноглобулинов человека, из них 6 наименований ЛП производятся отечественными предприятиями [3]. Анализ методик определения АКА, используемых отечественными и зарубежными производителями, показал, что зарубежными производителями охват стандартизацией составляет 100%, отечественными производителями – 66,7%. Контроль качества двух ЛП отечественного производства подразумевает использование методики [4], введенной в действие в 1988 г., которая не позволяет оценить соответствие ЛП иммуноглобулинов человека современным между-

народным требованиям, т.к. предусматривает определение АКА как «сохранение активности 2 гемолитических единиц в присутствии 10 мг белка иммуноглобулина» и не предусматривает использование стандартного образца. Нормативная документация на инфузионные ЛП иммуноглобулинов человека как отечественного, так и зарубежного производства предусматривает использование стандартных образцов: BRP, СО 42–28–430, СО предприятия. СО иммуноглобулина человека BRP (СО ЕФ) впервые был разработан и утвержден в 1995 г. после проведения межлабораторных исследований по аттестации [5]. Отечественный СО иммуноглобулина человека (СО 42–28–430) разработан и утвержден в 2014 г. [6]. В случае использования СО предприятия значение их аттестованных характеристик должно проследиваться к СО более высокого порядка [7], а информация об их разработке и аттестации должна содержаться в материалах регистрационного досье на ЛП.

Целью настоящего исследования являлся анализ методических подходов к разработке и аттестации стандартного образца для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека.

### Материал и методы

В исследовании использовали стандартный образец иммуноглобулина человека (BRP): серия 1 (кат. № Y0001504), серия 1 (кат. № Y0001994), утвержденные Европейским директором по качеству лекарственных средств и здравоохранения, Франция (European Directorate for the Quality of Medicines, EDQM) и отечественный стандартный образец иммуноглобулина человека (СО 42–28–430), серии 1–3, ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Указанные СО имеют различные диапазоны аттестованных значений для отрицательного и положительного контроля.

Применяли методы системного анализа и документальной экспертизы. Для определения АКА использовали метод, основанный на способности иммуноглобулинов человека связывать комплемент, препятствуя лизису сенсibilизированных эритроцитов барана в реакции связывания комплемента [8, 9]. Расчет статистических параметров (среднего значения, стандартного отклонения, доверительного интервала) с доверительной вероятностью 0,95 выполняли по Гланцу [10], используя программное обеспечение MS Excel 2007.

**Результаты и обсуждение**

Проведенные информационно-аналитические исследования позволили выявить, что в разные годы различные серии СО иммуноглобулина человека BRP согласно информации, указанной в инструкции по применению, подразумевали его использование не только при определении антикомплементарных свойств иммуноглобулина, но также при определении молекулярных параметров (молекулярно-массовое распределение молекул с помощью метода ВЭЖХ) и для определения целостности Fc-функции иммуноглобулина [5, 11–14]. За более чем 25-летний период применения различных серий данного СО наблюдалась тенденция к увеличению количества лиофилизированного материала во флаконе и изменение диапазонов значений отрицательного и положительно-контролей (табл. 1).

Сравнительный анализ отечественного и зарубежного СО иммуноглобулина человека для определения АКА позволил выявить сходства и различия в методических подходах в разработке и аттестации (табл. 2) и способах использования (см. рисунок).

Несомненным преимуществом СО иммуноглобулина человека BRP является привлечение к участию в аттестационных исследованиях нескольких лабораторий. Зарубежный СО пе-

ред использованием восстанавливают в заданном количестве (указано в листке-вкладыше к СО) воды очищенной и получают раствор с содержанием белка примерно 50 мг/мл (примерное содержание белка в ряде случаев может негативно повлиять на результаты определения и потребовать подтверждения количественного содержания белка в полученном растворе). Отечественный СО не требует пробоподготовки, т.к. представляет собой раствор иммуноглобулина человека с содержанием белка 100 мг/мл (дополнительная аттестованная характеристика). Кроме того различны подходы к формированию отрицательного и положительного контролей, так при использовании СО иммуноглобулина человека BRP контрольные пробы для инкубации формируются путем изменения количества исходного раствора СО (4-кратное увеличение количества исходного материала для получения положительного контроля) [14].

Отечественный СО представляет собой двухкомпонентный набор, состоящий из ампулы с раствором иммуноглобулина – отрицательный контроль и ампулы с раствором иммуноглобулина, полученным после специальной обработки – положительный контроль (Патент РФ №2577703), при формировании контрольных проб для инкубации используется одинаковое количество СО (по 0,1 мл) из соответствующей ампулы.

Таблица 1

**Обзор стандартных образцов иммуноглобулина человека Европейской фармакопеи**

Table 1

**Review of European Pharmacopoeia standard human immunoglobulin samples**

№ серии (кат. №)	Год утверждения	Количество во флаконе, г (объем растворителя, мл)	Аттестованный диапазон значений антикомплементарной активности, %		Дополнительный аттестованный параметр
			отрицательный контроль	положительный контроль	
1 (H1000000)	1995	0,5 (10,0)	5–35	50–100	Молекулярные параметры и Fc-функции иммуноглобулина
2 (H0990000)	2001	1,0 (20,0)	10–30	50–100	Молекулярные параметры и Fc-функции иммуноглобулина
3 (H0990000)	2005	6,0 (105,4)	10–40	60–100	Fc-функции иммуноглобулина
1 (Y0001504)	2011	6,0 (105,4)	10–40	60–100	Молекулярные параметры
1 (Y0001994)	2018	10,0 (180,4)	10–40	60–100*	–

Примечание: \* – объем пробы увеличен с 0,6 мл до 0,8 мл.  
 Note: \* the sample volume is increased from 0.6 ml to 0.8 ml.

**Методические подходы к разработке стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности**

Table 2

**Methodological approaches to developing a standard human immunoglobulin sample to determine anticomplementary activity**

Параметр сравнения	Стандартный образец Европейской фармакопеи [14]	Отечественный стандартный образец
Исходный материал	Коммерческая серия препарата иммуноглобулина	Коммерческая серия препарата иммуноглобулина
Комплектность	Однокомпонентный	Двухкомпонентный
Предварительные исследования исходного материала	Для подтверждения возможности использования в качестве положительного контроля	Для подтверждения возможности использования в качестве отрицательного контроля
Дизайн аттестационных исследований	В условиях воспроизводимости с привлечением нескольких лабораторий	В условиях внутрилабораторной прецизионности (с участием нескольких операторов, использованием различного оборудования и реактивов)
Статистическая обработка результатов	Каждой лабораторией и централизованно	Статистическая обработка по достижению достаточного объема выборки (не менее 20 независимых результатов)
Изучение стабильности после вскрытия первичной упаковки	Подтверждена возможность использования в течение 14 дней после восстановления лиофилизата	Подтверждена возможность использования в течение 14 дней после вскрытия ампул



Несмотря на то, что в аттестационных исследованиях СО иммуноглобулина человека BRP участвует несколько лабораторий (от 7 до 17), анализ публикаций [5, 11–14], содержащих первичные данные с результатами исследований, свидетельствует о том, что у некоторых лабораторий, принимающих участие в испытаниях, получены значения АКА для отрицательного и положительного контролей не соответствующие заданному диапазону, которые в дальнейшем не учитываются в статистической обработке результатов. В ходе предварительных исследований исходного материала-кандидата в СО (серия 1, кат. № Y0001994) показано, что использование 0,6 мл исходного материала СО часто приводило к получению значений АКА ниже, чем действующие требования для положительного контроля (60–100%). Полученные результаты исследования были связаны

Таблица 3

**Антикомплементарная активность стандартных образцов (BRP),  
полученная в межлабораторных исследованиях EDQM**

Table 3

**Anticomplementary activity of standard samples (BRP),  
obtained in the EDQM interlaboratory studies**

№ серии	Количество лабораторий, участвовавших в межлабораторных исследованиях	Количество выполненных повторов	Значения антикомплементарной активности $X_{cp} \pm Sx$ (n – количество повторов, учтенное в статистической обработке), %	
			отрицательный контроль	положительный контроль
1 (H1000000)	16	58	20,8±7,6 (n=46) CV=36,5%	74,3±9,9 (n=46) CV=13,3%
		18*	22,2±3,5 (n=14)* CV=15,8%	76,3±10,4 (n=14)* CV=13,6%
2 (H0990000)	15	35	21,7±4,8 (n=26) CV=22,1%	76,3±12,8 (n=26) CV=16,8%
		29*	21,5±5,2 (n=17)* CV=24,2%	74,8±15,9 (n=17)* CV=21,3%
3 (H0990000)	17	34	25,8±7,4 (n=28) CV=28,7%	78,0±9,6 (n=28) CV=12,3%
		30*	21,5±7,0 (n=27)* CV=32,6%	76,6±10,2 (n=27)* CV=13,3%
1 (Y0001504)	8	30	20,4±6,6 (n=24) CV=32,4%	69,7±10,5 (n=24) CV=15,1%
1 (Y0001994)	7	72	23,3±6,8 (n=56) CV=29,2%	90,4±3,3 (n=56) CV=3,7%

Примечание: \* – значения, полученные при использовании реактива «Комплемент морских свинок in house»; CV – коэффициент вариации.

Note: \* – the values obtained when using «in-house guinea pig complement»; CV – coefficient of variation.

с вариабельностью критических параметров, а именно – комплемента морских свинок. С целью исключения возможности получения результатов, находящихся на нижней границе предписанного диапазона, что может привести к ложной оценке испытаний как недействительных, было рекомендовано использование большего объема СО (0,8 мл) при формировании положительного контроля. Кроме того, СО иммуноглобулина человека BRP (кат. №H1000000, H0990000, Y0001504) характеризуется значительной вариабельностью получаемых результатов, так коэффициент вариации для отрицательного контроля различных серий составляет от 15,8 до 36,5%, для положительного контроля – от 12,3 до 16,8% [13], чем, вероятнее всего, объясняется отсутствие аттестованных значений с установленной погрешностью для соответствующего контроля СО (табл. 3).

Следует отметить, что изменение способа использования

СО (кат. №Y0001994) в сторону увеличения количества исходного материала для получения положительного контроля также повлияло на коэффициент вариации получаемых значений (CV=3,7%).

По результатам собственных исследований, выполненных в лаборатории НЦЭСМП Минздрава России с использованием СО иммуногло-

Таблица 4

**Аттестованные значения антикомплементарной активности  
отечественного стандартного образца иммуноглобулина  
человека различных серий [10, 15, 16]**

Table 4

**Certified values of the anticomplementary activity  
of the Russian standard sample of human immunoglobulin  
of various batches [10, 15, 16]**

№ серии	Аттестованные значения антикомплементарной активности, % (доверительная вероятность 0,95)		Содержание белка, мг/мл	Срок годности, год
	отрицательный контроль	положительный контроль		
1	41,5±3,6	78,2±4,6	102,0±1,8	1,5
2	40,5±7,2	76,6±6,2	103,1±3,6	1,5
	41,6±7,2	75,7±6,8		2,5
3	38,7±9,0	69,9±9,6	98,4±3,3	2,5

булина человека BRP серии 1 (кат. №Y0001504), получены следующие значения для отрицательного контроля  $18,5 \pm 3,6$  ( $n=9$ ;  $CV=19,5\%$ ); для положительного контроля  $83,3 \pm 4,0$  ( $n=9$ ;  $CV=4,8\%$ ); серии 1 (кат. №Y0001994) получены следующие значения для отрицательного контроля  $27,7 \pm 6,1$  ( $n=12$ ;  $CV=22,0\%$ ); для положительного контроля  $87,6 \pm 3,6$  ( $n=12$ ;  $CV=4,1\%$ ).

Отличительной особенностью отечественного СО иммуноглобулина человека является наличие аттестованных значений АКА для положительного и отрицательного контролей, выраженных в виде ( $X_{cp} \pm 2Sx$ ) с доверительной вероятностью 0,95; результаты аттестации различных серий представлены в табл. 4.

В проведенных исследованиях [16] было установлено, что использование контрольных карт Шухарта и отечественного СО иммуноглобулина человека позволяет подтвердить стабильность аналитической работы методики при проведении испытаний лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека по показателю качества «Антикомплементарная активность» и оценить возможные тенденции к изменению процесса испытаний.

### Заключение

Таким образом, проведенный анализ позволил выявить два подхода в методологии разработки и проведения аттестационных исследований стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности, которые имеют свои особенности, сходства и различия, а также могут быть использованы производителями инфузионных лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека при разработке и аттестации стандартных образцов предприятия, применение которых в повседневной рутинной деятельности экономически более целесообразно.

\*\*\*

*Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00154-19-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590046-9).*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов*

### Conflict of interest

*The authors declare no conflict of interest*

### Литература

1. Государственная фармакопея РФ XIV изд., ФС.3.3.2.0008.15 «Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения». [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
2. Buchacher A., Schluga P., Mullner J. et al. Anticomplementary activity of IVIG concentrates – important assay parameters and impact of IgG polymers. Vox Sang. 2010; 98: 209–18. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01271.x
3. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс] Режим доступа: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (дата обращения: 25.07.2019)
4. Определение антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов. Методические рекомендации МЗ РСФСР. Горький. 1988; 1–12.
5. Sandberg E. Collaborative study for establishment of human immunoglobulin biological reference preparation (BRP). Pharmeuropa Special Issue Bio. 1996; 1: 49–69.
6. Кривых М.А., Корнилова О.Г., Бунятян Н.Д. и др. Аттестация стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности. Химико-фармацевтический журнал. 2016; 50 (12): 61–4.
7. Бондарев В.П., Борисевич И.В., Волкова Р.А. и др. Проблемы аттестации отраслевых стандартных образцов для контроля качества иммунобиологических лекарственных препаратов. Вестник НЦЭСМП. 2013; 2: 28–32. DOI: 10.30895/1991-2919-2013-0-2
8. Государственная фармакопея РФ XIV изд., ОФС.1.8.2.0007.15 «Определение антикомплементарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения». [Электронное издание]. Режим доступа: <http://femb.ru/feml>
9. European Pharmacopoeia 9.1, 01/2010:20617 corrected 7.6 «Test for anticomplementary activity of immunoglobulin». [Электронное издание]. Режим доступа: <http://online6.edqm.eu/ep901/#> (дата обращения: 25.07.2019).
10. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика, 1999; 459.
11. Sandberg E., Daas A., Esposito-Farese M.E. Collaborative study for establishment of human immunoglobulin European pharmacopoeia biological reference preparation batch 2. Pharmeuropa Special Issue Bio. 2001; 1: 27–42.
12. Sandberg E., Behr-Gross M.-E., Daas A. Collaborative study to establish human immunoglobulin BRP batch 3 and human immunoglobulin (molecular size) BRP Batch 1. Pharmeuropa Bio. 2006; 1: 37–48.
13. Sandberg E., Costanzo A., Daas A. et al. Calibration of the human immunoglobulin BRPs for ACA and molecular size (batch 1) and for Fc function and molecular size (batches 1&2). Pharmeuropa Bio&SN. 2012; 1–15.
14. Karra D., Regourd E., Costanzo A. Collaborative study for the establishment of the human immunoglobulin BRP replacement batches. Pharmeuropa Bio&Sci Notes. 2018; 3: 37–61.
15. Корнилова О.Г., Кривых М.А., Хуснатдинова Е.А. и др. Изучение возможности увеличения срока годности стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2017; 17 (2): 110–5.
16. Корнилова О.Г., Хуснатдинова Е.А., Коновалова Е.С. и др. Оценка стабильности аналитической работы методики определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение, 2019; 19 (2): 118–23. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-118-123

## References

1. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV-ed., PM.3.3.2.0008.15 «Normal human immunoglobulin for intravenous administration» [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian)
2. Buchacher A., Schluga P., Mullner J. et al. Anticomplementary activity of IVIG concentrates – important assay parameters and impact of IgG polymers. *Vox Sang.* 2010; 98: 209–18. DOI: 10.1111/j.1423-0410.2009.01271.x
3. State Register of Medicines [Electronic resource]. Access mode: <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> [accessed 25 July 2019] (in Russian)
4. Determination of anticomplementary activity of immunoglobulin preparations, Methodical recommendations. MH RSFSR. Gorkiiy, 1988: 1–12 (in Russian).
5. Sandberg E. Collaborative study for establishment of human immunoglobulin biological reference preparation (BRP). *Pharmeuropa Special Issue Bio.* 1996; 1: 49–69.
6. Krivykh M.A., Kornilova O.G., Bunyatyan N.D. et al. Certification of standard samples of human immunoglobulin for determination of anticomplementary activity. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal*, 2016; 50 (12): 61–4 (in Russian).
7. Bondarev V.P., Borisevich I.V., Volkova R.A. et al. Industry reference standards certification for the control of medical immunobiological preparations. *Vedomosti SCEMAP.* 2013; 2: 28–32. DOI: 10.30895/1991-2919-2013-0-2 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of The Russian Federation, XIV-ed., GPM «Determination of the anticomplementary activity of human immunoglobulin-containing medicinal products for intravenous administration». [Electronic resource]. Access mode: <http://femb.ru/feml> (in Russian)
9. European Pharmacopoeia 9.1, 01/2010:20617 corrected 7.6 «Test for anticomplementary activity of immunoglobulin». [Electronic resource]. Access mode: <http://online6.edqm.eu/ep901/#> (accessed 25 July 2019)
10. Glantz S., Primer of Biostatistics. McGraw-Hill. New York; 1997. (Russian translation). M.: Praktika, 1999; 459 (in Russian)
11. Sandberg E., Daas A., Esposito-Farese M.E. Collaborative study for establishment of human immunoglobulin European pharmacopoeia biological reference preparation batch 2. *Pharmeuropa Special Issue Bio.* 2001; 1: 27–42.
12. Sandberg E., Behr-Gross M.-E., Daas A. Collaborative study to establish human immunoglobulin BRP batch 3 and human immunoglobulin (molecular size) BRP Batch 1. *Pharmeuropa Bio.* 2006; 1: 37–48.
13. Sandberg E., Costanzo A., Daas A. et al. Calibration of the human immunoglobulin BRPs for ACA and molecular size (batch 1) and for Fc function and molecular size (batches 1&2). *Pharmeuropa Bio&SN.* 2012; 1–15.
14. Karra D., Regourd E., Costanzo A. Collaborative study for the establishment of the human immunoglobulin BRP replacement batches. *Pharmeuropa Bio&Sci Notes.* 2018; 3: 37–61.
15. Kornilova O.G., Krivykh M.A., Husnatdinova E.A. et al. Contemplation of the possibility of extending the shelf life of human immunoglobulin reference standard used for determination of anticomplementary activity. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2017; 17 (2): 110–5 (in Russian).
16. Kornilova O.G., Khusnatdinova E.A., Konovalova E.S. et al. Evaluation of the Stability of Performance of the Analytical Test Method Used for Determination of Anticomplementary Activity of Human Immunoglobulin Preparations. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2019; 19 (2): 118–23. DOI: 10.30895/2221-996X-2019-19-2-118-123 (in Russian).

*Поступила 6 сентября 2019г.  
Received 6 September 2019*

*Принята к публикации 27 декабря 2019г.  
Accepted 27 December 2019*