

## СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ

Научная статья

УДК 544.08

<https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>



# Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации

В. И. Гегечкори  , А. А. Шатилина , Н. А. Шульга,  
Я. Д. Петухова, В. В. Смирнов , Г. В. Раменская 

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет)»,  
Москва, Россия

 [vgegechkori@gmail.com](mailto:vgegechkori@gmail.com)

**Аннотация:** Современные международные требования в сфере стандартизации лекарственных средств определяют актуальность разработки стандартных образцов (СО) для контроля качества лекарственных препаратов различного происхождения, в том числе и биологического. В связи со сложностью мониторинга качества биопрепаратов, обусловленной вариабельностью используемых биологических систем, первоочередной является разработка и аттестация биологических СО. Целью данного обзора является изложение порядка разработки и аттестации биологических СО, включая рассмотрение общих принципов проведения испытаний и расчета метрологических характеристик, на основании анализа отечественной и зарубежной нормативной базы по СО.

**Ключевые слова:** биологические стандартные образцы, контроль качества лекарственных средств, биологические лекарственные средства, аттестация стандартных образцов, Государственная фармакопея РФ

**Ссылка при цитировании:** Биологические стандартные образцы: актуальные вопросы разработки и порядка аттестации / В. И. Гегечкори [и др.] // Эталоны. Стандартные образцы. 2023. Т. 19, № 3. С. 21–29. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>

Статья поступила в редакцию 18.10.2022; одобрена после рецензирования 08.12.2022; принята к публикации 25.04.2023.

## REFERENCE MATERIALS

Research Article

# Biological Reference Materials: Topical Issues of Development and Certification Procedure

Vladimir I. Gegechkori  , Anastasia A. Shatilina , Nikolai A. Shulga, Yaroslava D. Petukhova,  
Valery V. Smirnov , Galina V. Ramenskaya 

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health  
of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

 [vgegechkori@gmail.com](mailto:vgegechkori@gmail.com)

**Abstract:** Modern international requirements in the field of drug standardization determine the relevance of the development of reference materials (RMs) for quality control of medicinal products of various origins, including biological ones. Due to the complexity of monitoring the quality of biological products caused by the variability of the biological systems used, the development and certification of biological RMs is a priority. The purpose of this review is to describe the procedure for the development and certification of biological RMs, including consideration of the general principles for testing and calculating metrological characteristics based on an analysis of the domestic and foreign regulatory framework for RMs.

**Keywords:** biological reference materials, quality control of medicinal products, biological medicinal products, certification of reference materials, State Pharmacopoeia of the Russian Federation

**For citation:** Gegechkori V. I., Shatilina A. A., Shulga N. A., Petukhova Ya. D., Smirnov V. V., Ramenskaya G. V. Biological reference materials: topical issues of development and certification procedure. *Measurement Standards. Reference Materials*. 2023;19(3):21–29. <https://doi.org/10.20915/2077-1177-2023-19-3-21-29>

The article was submitted 18.10.2022; approved after reviewing 08.12.2022; accepted for publication 25.04.2023.

## Введение

Современный подход к контролю качества лекарственных средств (ЛС) подразумевает применение высокочувствительных и высокоспецифичных физических, физико-химических и биологических методов анализа, предусматривающих использование соответствующих стандартных образцов (СО) [1]. В соответствии с общей фармакопейной статьей (ОФС): «Стандартный образец – это материал или вещество, обладающее однородностью по одному или нескольким количественным показателям качества материала при оценке методики измерения или калибровке прибора» [2].

Обобщенная классификация СО по различным критериям приведена в табл. 1.

Главное предназначение СО заключается в обеспечении единства измерений. В связи с этим в области обращения ЛС СО имеют определяющее значение для стандартизации ЛС, что определяет эффективность и безопасность лекарственного обеспечения населения [3]. Каждый СО имеет определенную область применения и не может быть использован в других целях. Вторичный СО используется для тех же целей, что и первичный, с использованием которого он был аттестован [4].

На данный момент в Реестр фармакопейных стандартных образцов (ФСО) ГФ РФ включено всего 90 ФСО, среди которых 63 СО являются биологического происхождения в соответствии с приказом ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 26 мая 2021 года № 147. Подавляющая доля биологических ФСО обусловлена тем фактом, что мониторинг качества биологических ЛС связан с рядом сложностей, определяемых вариабельностью различных биологических систем, влияющих как на биологические и иммунологические испытания, так и на физические и физико-химические методы анализа. В связи с этим использование СО при стандартизации ЛС значительно повышает оценку качества

биопрепаратов, что и определяет актуальность и первоочередность разработки биологических СО [5].

При стандартизации и контроле качества биопрепаратов фармацевтическими организациями широко используются биологические СО, утвержденные специальной комиссией Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)<sup>1</sup> и, следовательно, имеющие статус международных СО. Существует несколько классов СО ВОЗ, первый и основной класс – это международный стандарт биологических измерений. Активность таких СО устанавливается в международных единицах (МЕ) или других подходящих единицах на основании совместного международного исследования или путем сравнения с предыдущим СО. Помимо международных стандартов биологических измерений ВОЗ утверждает также эталонные реагенты – класс стандартов, активность которых устанавливается в единицах измерения. Данные СО предназначены для временного использования и разрабатываются, главным образом, в ситуациях, когда потребность в СО возникает до выхода ЛП на рынок, например, для целей клинических исследований. Для утверждения такого СО используют упрощенную процедуру аттестации. В периодически обновляемом каталоге биологических СО ВОЗ насчитывается более 300 наименований [6].

В настоящее время остро стоит вопрос о разработке отечественных биологических СО на как можно большее количество препаратов биотехнологического производства, таких как вакцины, препараты рекомбинантных эритропоэтинов, препараты интерферонов и др., поскольку на данный момент фармацевтические предприятия, занимающиеся производством биологических ЛС, вынуждены в основном применять существующие международные СО, имеющие достаточно высокую стоимость и доступные, как правило, в ограниченном

<sup>1</sup> World Health Organisation. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>

Таблица 1. Классификация стандартных образцов  
Table 1. Classification of reference materials

Критерий классификации	Вид стандартного образца	Определение в соответствии с Государственной Фармакопеей РФ XIV издания
Статус	Первичный	СО, обладающий необходимыми свойствами для целенаправленного использования, аттестация которого осуществляется без сравнения с существующими СО
	Вторичный	СО, аттестованный в результате сравнения с первичным СО
Уровень признания	Международный	Первичный СО, активность которого выражена в международных единицах (МЕ), эквивалентность которых утверждена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ)
	Межгосударственный (региональный)	СО, признанный в рамках Европейского союза или Евроазиатского экономического союза в соответствии с установленными правилами и применяемый в государствах, присоединившихся к его признанию
	Государственный СО	Сертифицированный стандартный образец, тип которого утвержден (признан) национальным органом по метрологии, применяемый во всех областях национальной экономики страны, включая сферы законодательной метрологии
	Отраслевой СО (в т. ч. Фармакопейный)	Стандартный образец, признанный уполномоченным органом отрасли
	СО предприятия	СО, утвержденный в установленном порядке и применяемый в соответствии с нормативной документацией (НД) предприятия, который аттестуется в установленном порядке с использованием международных или фармакопейных СО и является, как правило, вторичным СО
Природа вещества	Химический	Вещество или смесь веществ химического происхождения, предназначенные для использования в соответствии с указаниями ФС или НД, а также ОФС; содержание субстанции в химическом СО выражается в процентах, за исключением, когда количественное содержание выражено в МЕ (вторичные СО, аттестованные по международным СО)
	Биологический	Вещество или смесь веществ биологического происхождения, предназначенные для использования в соответствии с указаниями ФС или НД, а также ОФС, активность которых, как правило, выражена в МЕ или других присвоенных значениях; могут иметь статус как первичных, так и вторичных СО, аттестованных по международным СО
	Растительный	Вещество или смесь веществ растительного происхождения; СО могут быть представлены биологически активными веществами растений, активными и/или неактивными веществами-маркерами, а также стандартизованным лекарственным растительным сырьем или экстрактами
Назначение	СО для установления подлинности; СО для испытаний на чистоту и посторонние примеси; СО для количественного определения	

количестве, недостаточном для проведения рутинного внутрилабораторного контроля, и поэтому рекомендуемые ВОЗ для аттестации вторичных СО (межгосударственных/фармакопейных) [5]. В случае отсутствия международного СО статус первичных СО могут приобрести соответствующие СО из вышеупомянутых категорий. В ситуации, когда отсутствуют все вышеперечисленные виды СО, что наиболее характерно для биологических ЛС, в особенности инновационных, в качестве первичных СО могут выступать СО предприятий.

Одним из фактов, также свидетельствующим о необходимости разработки отечественных СО биологического происхождения, является тот факт, что у многих инновационных биологических лекарственных средств закончился или в ближайшем будущем закончится срок патентной защиты. Если раньше для контроля качества таких препаратов было достаточно использования собственных СО предприятий, то после окончания срока патентной защиты на рынок поступит большое количество биоаналоговых, т. е. сходных по физико-химическим свойствам, эффективности и безопасности, препаратов, для контроля качества которых требуется наличие СО большего уровня признания, таких как отраслевые или государственные [7].

В качестве примера подобной проблемы можно рассмотреть ситуацию на рынке терапевтических моноклональных антител. При разработке биоаналоговых лекарственных препаратов антител каждый производитель вправе изменять технологию производства, разрабатывать свою систему контроля качества и внутренние стандарты предприятия, что может привести к расхождению критических показателей качества. Для целей гармонизации контроля качества данной группы препаратов Национальный институт биологических стандартов и контроля Великобритании, который является основным поставщиком СО ВОЗ, уже разработал СО ВОЗ инфликсимаба и продолжает работы по разработке СО данной группы [8].

Таким образом, при отсутствии международного СО для обеспечения единого подхода к контролю качества одноименных биологических ЛС, а также устранения нежелательной зависимости контроля качества отечественных препаратов от зарубежных СО становится актуальной разработка соответствующего ФСО, который также может быть предназначен для аттестации СО предприятий как вторичных СО, что в свою очередь является экономически целесообразным. В связи с этим также остро стоит вопрос разработки порядка аттестации ФСО для мониторинга качества биопрепаратов в качестве первичного СО при отсутствии международного СО [9].

Итак, СО, предназначенные для контроля качества биологических ЛС, обособляются в особую группу СО, отличающихся следующими характеристиками:

- высокая вариабельность различных биологических систем, существенно влияющая как на точность и воспроизводимость результатов биологических и иммунологических методов испытаний, так и на использование физических и физико-химических методов [5];
- трудоемкость пробоподготовки при проведении анализов;
- сложность валидации аналитических методов с применением живых биообъектов [10].

Целью данного обзора является изложение порядка разработки и аттестации биологических СО, включая рассмотрение общих принципов проведения испытаний и расчета метрологических характеристик, на основании анализа отечественной и зарубежной нормативной базы по СО.

### **Порядок аттестации СО биологического происхождения**

Биологические СО, как правило, представляют собой аттестованные серии субстанций или готовых лекарственных препаратов биологического происхождения. Следовательно, производство данной группы СО должно соответствовать требованиям, предъявляемым к производству биопрепаратов, для контроля качества которых они предназначены, а именно должно осуществляться в соответствующих по классу чистоты производственных помещениях с использованием аттестованного оборудования и валидированного технологического процесса, что в совокупности обеспечивает постоянное надлежащего качества биологических СО [2, 11].

Порядок создания СО для контроля качества соответствующего ЛС, в том числе биологического происхождения, включает следующие этапы:

- разработка технического задания, содержащего проект программы и методики аттестации СО;
- проведение научно-исследовательских работ (НИР) по созданию и аттестации СО, включая установление значения аттестуемой характеристики и ее неопределенности;
- составление нормативно-технической документации, оформление отчета о проведенной НИР;
- экспертиза материалов по разработке СО;
- утверждение и регистрация СО [9].

Сертифицированный СО (аттестованный СО) – это СО, одно или несколько определенных свойств которого установлены метрологически обоснованной процедурой, сопровождаемый сертификатом (паспортом),

в котором приведены значение этого свойства, связанной с ним неопределенности и утверждение о метрологической прослеживаемости [12].

Таким образом, непосредственно процедура аттестации СО предполагает решение следующих основных задач: (1) установление значения аттестуемой характеристики СО и (2) оценка его неопределенности в соответствии с ГОСТ 8.694-2010, ГОСТ 8.810-2012, РМГ 93-2009, а также [12]. В качестве аттестуемой характеристики биологических СО могут выступать: специфическая активность, титр или концентрация вирусов, титр или концентрация бактерий, содержание активного компонента, содержание вспомогательных веществ, содержание примеси и др. Большинство СО имеют несколько аттестуемых характеристик [9]. Аттестуемая характеристика выражается либо в виде среднего значения с указанием неопределенности, либо как интервал, в котором находится аттестованное значение с указанием допустимого отклонения аттестованного значения от минимального до максимального [12]. При установлении значения аттестуемой характеристики рекомендовано использовать количественные биологические, иммунохимические и физико-химические методы испытаний, указанные в ФС на соответствующее ЛС [9]. Под неопределенностью подразумевается параметр, связанный с результатом определения аттестованного значения и характеризующий разброс значений, которые обосновано могут быть приписаны аттестуемой характеристике СО, в соответствии ГОСТ 54500.3-2011, JCGM 200:2008. Оценку неопределенности аттестованного значения, как правило, проводят по стандартному отклонению аттестованного значения с определенным коэффициентом охвата или границы интервала аттестованного значения при определенном коэффициенте охвата [2].

На данный момент существующие международные и отечественные нормативно-правовые акты в области порядка аттестации СО носят обобщающий характер и не затрагивают особенности процедуры аттестации биологических СО, обусловленные спецификой биологических ЛС, на основании чего требуется индивидуальный подход, определяемый природой конкретного биологического объекта [9, 11].

Выделяют следующие подходы к проведению аттестации СО:

– установление значения аттестуемых характеристик одним или несколькими методами с привлечением одной или нескольких лабораторий;

– установление значения аттестуемых характеристик одним или несколькими методами в одной лаборатории

с применением международного СО или аттестованных методик испытаний.

Поскольку оценка систематической ошибки биологических методов испытаний затруднена, вследствие невозможности установления истинного значения измеряемой величины, наиболее предпочтительным, но ограниченным подходом к процедуре аттестации биологических СО является оценка неопределенности методики по результатам межлабораторного испытания в рамках ее валидации, проведенной в условиях воспроизводимости. Количество лабораторий, участвующих в межлабораторной аттестации СО, варьируется в зависимости от применяемого метода от 2 до 15. Однако особенность аттестации биологических СО состоит в том, что для некоторых групп биопрепаратов в нашей стране функционирует малое число лабораторий (2–3), владеющих необходимыми методами для проведения аттестации СО [2, 12, ГОСТ 8.532-2002].

Процедура аттестации первичного биологического СО/ФСО состоит из следующих испытаний, выбор и объем которых зависит от назначения СО/ФСО:

**Описание вещества (структурное описание)** – установление структурной формулы, эмпирической формулы, а также определение молекулярной массы для *впервые производимых СО/ФСО* с помощью различных взаимодополняющих физико-химических и иммунохимических методов, таких как спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), электрофоретические и др. подходящие методы [2]. Главное требование к используемым методам – специфичность, обуславливающая точность установления структуры СО/ФСО [4];

**Подлинность** – определяется в соответствии с ведущими фармакопеями мира с использованием комплекса различных взаимодополняющих физико-химических и иммунохимических методов, таких как спектроскопия ЯМР, масс-спектрометрия, иммуноферментный анализ, ВЭЖХ, электрофоретические и др. подходящие методы. Данное испытание проводится *для оценки качества СО/ФСО для установления подлинности и СО/ФСО для определения специфической примеси*;

**Чистота** – определение содержания нецелевых биологических продуктов, органических примесей, воды, остаточных растворителей, неорганических примесей (тяжелые металлы, сульфатная зола и др.), определение потери в массе при высушивании (данный показатель в некоторых случаях может заменить определение воды и остаточных растворителей). Как и подлинность, чистота СО/ФСО подтверждается различными взаимодополняющими физико-химическими и иммунохимическими

методами анализа, указанными выше. Необходимая степень чистоты СО/ФСО определяется его назначением, так к СО/ФСО для установления подлинности не предъявляется требование высокой степени очистки, для этой цели допускается использовать субстанцию, полная характеристика структуры которой установлена на первой серии, произведенной в соответствии с техническим регламентом и соответствующей требованиям НД, без дополнительной очистки. Соответственно, для СО/ФСО, используемых в испытаниях на чистоту и для количественного определения, необходима высокая степень чистоты;

**Количественное определение** – установление содержания основного компонента, как правило, исходя из полученных при определении показателей чистоты значений с использованием принципа материального баланса (пример расчета:  $X, \% = 100\%$  – (содержание примесей, %) – (содержание воды, %) – (содержание растворителей, %)). Допускается применение других подходящих методов, в случае с биологическими СО/ФСО – физико-химических, биологических, иммунохимических [2]. Для СО/ФСО, предназначенных для использования только в качественных испытаниях (установление подлинности, оценка чистоты), определение количественного содержания не требуется.

Как отмечалось выше, важная отличительная особенность биологических СО заключается в наличии у них специфической активности, которая может являться как показателем подлинности, так и количественной характеристикой, и в обоих случаях устанавливаться соответствующим подходящим методом [2, 4].

По окончании аттестации оформляется отчет о выполненной работе по разработке и аттестации биологического СО, а также проекты сопроводительных документов (паспорт, макеты этикеток первичной и вторичной упаковок, инструкция по безопасному применению) [12].

Отчет об аттестации СО в обязательном порядке должен включать все полные сведения о проведенной работе, необходимые для экспертной оценки и метрологической экспертизы предоставляемых материалов по разработке СО, в том числе:

- обоснование необходимости разработки и назначение СО;
- описание технологии получения СО или ссылка на соответствующий документ;
- методика аттестации с указанием средств измерений и их погрешности, последовательности операций, экспериментальных данных, алгоритма и результатов статистической обработки данных по установленную аттестуемых характеристик СО;

- описание процедуры и экспериментальные данные по исследованию стабильности и однородности СО;
- копии документов, подтверждающих поверку средств измерений, материалы по валидации используемых методов [2].

Одним из обязательных и наиболее важных сопроводительных документов к СО является паспорт СО. С целью гармонизации с международными и отечественными требованиями, а также с учетом информации, приводимой в паспорте на международный биологический СО ВОЗ, коллективом сотрудников ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России (г. Москва) была предложена новая структура паспорта на СО, включающая следующие основные разделы:

- название и адрес организации, проводившей аттестацию;
- название документа;
- наименование СО;
- регистрационный номер (буквенно-цифровой код) и номер серии СО;
- назначение;
- порядок применения с указанием ссылки на Инструкцию по применению СО (оформляется отдельным документом);
- требования безопасности;
- аттестованные характеристики;
- утверждение о прослеживаемости;
- дата выпуска (дата последнего определения значений аттестованных характеристик экземпляра/серии СО);
- срок годности (периодичность повторных определений значений аттестованных характеристик) экземпляра/серии СО;
- дополнительные сведения: описание СО; методики (методы) измерений (испытаний), использовавшиеся при установлении значений аттестованных характеристик СО;
- фамилии и подписи лиц, проводивших аттестацию;
- условия хранения и транспортирования;
- комплект поставки [9].

## Выводы

Таким образом, на основе анализа национальных и международных документов в области стандартизации ЛС был изложен порядок разработки и аттестации СО для контроля качества ЛС биологического происхождения с учетом особенностей, обусловленных природой данных препаратов. В заключение необходимо еще раз отметить актуальность затронутых в настоящей статье вопросов, прежде всего касающихся расширения отечественного фонда биологических СО, обеспечивающего

независимость отечественной фармацевтической отрасли от зарубежных СО, что, в свою очередь, повышает конкурентоспособность российской фармацевтической продукции с надлежащим уровнем качества.

**Вклад соавторов:** Гегечкори В. И. – общее руководство проведением исследования; Шатилина А. А. – обобщение литературных данных и написание текста статьи; Шульга Н. А. – сбор и анализ литературных данных; Петухова Я. Д. – сбор и анализ литературных данных; Смирнов В. В. – общее руководство проведением исследования; Раменская Г. В. – редакция текста статьи.

**Contribution of the authors:** Gegechkori V. I. – general management of the study; Shatilina A. A. – compilation of literary data, manuscript writing; Shulga N. A. – collection and analysis of literature data; Petuhova Ja. D. – collection

and analysis of literature data; Smirnov V. V. – general management of the study; Ramenskaya G. V. – manuscript editing.

**Благодарности:** Это исследование не получало финансовой поддержки в виде гранта от какой-либо организации государственного, коммерческого или некоммерческого сектора.

**Acknowledgments:** This research did not receive financial support in the form of a grant from any governmental, for-profit, or non-profit organizations.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

## СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Современные подходы к разработке стандартных образцов лекарственных средств / О. Ю. Щепочкина [и др.] // Химикофармацевтический журнал. 2020. Т. 54, № 7. С. 49–54. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2020-54-7-49-54>
2. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. М. // Федеральная электронная медицинская библиотека Министерства здравоохранения Российской Федерации [Сайт]. URL: <http://www.femb.ru> (дата обращения: 12.07.2022)
3. Анализ международного опыта по созданию информационно-аналитических баз стандартных образцов / А. В. Козлов [и др.] // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2017. Т. 7, № 4. С. 242–250.
4. Современные подходы к разработке стандартных образцов для оценки качества фармацевтических субстанций / В. А. Меркулов [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49, № 11. С. 54–56.
5. Анализ потребностей в стандартных образцах, предназначенных для оценки качества биологических лекарственных средств / В. И. Климов [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17, № 2. С. 87–94.
6. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004), Annex 2, TRS No 932 // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-932> (дата обращения: 12.07.2022)
7. Biosimilars-why terminology matters / M. Weise [et al.] // Nature Biotechnology. 2011. Vol. 29, № 8. P. 690–693. <https://doi.org/10.1038/nbt.1936>
8. Expert Committee on Biological Standardisation. Proposed projects for endorsement 63rd report: WHO TRS № 980: 2012. WHO, Geneva (2014) // World Health Organization. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209802> (дата обращения: 12.07.2022)
9. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / Р. А. Волкова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16, № 4. С. 229–236.
10. Стандартные образцы как средство метрологического обеспечения аналитических методов контроля медицинских иммунобиологических препаратов (МИБП) / И. В. Борисевич [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2010. № 4. С. 8–10.
11. Разработка порядка аттестации стандартного образца рекомбинантного активированного фактора свертывания крови VII для подтверждения подлинности методом пептидного картирования / Е. В. Шведова [и др.] // Гематология и трансфузиология. 2018. Vol. 63, № 4. P. 334–342. <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.68.74.002>
12. Фадейкина О. В., Волкова Р. А. Разработка порядка аттестации стандартных образцов биологических лекарственных средств // Химикофармацевтический журнал. 2017. Т. 51, № 8. С. 44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>

## REFERENCES

1. Shchepochkina O. Y., Gegechkori V. I., Prokof'eva V. I., Chepilo D. A., Levko A. A., Chadova N. N., Shestakov V. N. Modern approaches to the development of standard samples of drugs. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2020;54(7):761–765. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s11094-020-02267-y>
2. State Pharmacopoeia of the Russian Federation. XIV ed. Moscow. Available at: <http://www.femb.ru> (date of access: 12.07.2022) (In Russ.).
3. Kozlovich A. V., Kotikov V. N., Korsun L. V., Kalinichev S. A. Analysis of international experience in creating reference standards databases. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2017;7(4):242–250. (In Russ.).

4. Merkulov V. A., Sakanyan E. I., Volkova R. A., Klimov V. I., Shemeryankina T. B., Yashkir V. A. Modern approaches to the development of standard models for assessing the quality of pharmaceutical substances. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2015;49(11):54–56. (In Russ.).
5. Klimov V. I., Sakanyan E. I., Volkova R. A., Fadeykina O. V., Movsesyants A. A., Lebedinskaya E. V. et al. Analysis of the demand for reference standards used in quality evaluation of biologicals. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(2):87–94. (In Russ.).
6. Recommendations for the preparation, characterization and establishment of international and other biological reference standards (revised 2004), Annex 2, TRS No 93. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/annex-2-trs-no-932>
7. Weise M., Bielsky M.-Ch., De Smet K., Ehmann F., Ekman N., Narayanan G., Heim H.-K. Biosimilars-why terminology matters. *Nature Biotechnology*. 2011;29(8):690–693. <https://doi.org/10.1038/nbt.1936>
8. Expert Committee on Biological Standardisation. Proposed projects for endorsement 63rd report: WHO TRS № 980: 2012. WHO, Geneva (2014). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241209802>
9. Volkova R. A., Fadeikina O. V., Klimov V. I., Sakanyan E. I., Olefir Yu. V., Merkulov V. A. et al. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2016;16(4):229–236. (In Russ.).
10. Borisevich I. V., Petukhov V. G., Volkova R. A., Ustinnikova O. B., Fadeykina O. V., Malkova V. I. Standard samples as a tool to provide metrology of analytical methods of immunobiological medicines (IM) monitoring. *Biopreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2010;(4):8–10. (In Russ.).
11. Shvedova E. V., Ustinnikova O. B., Rounova O. B., Volkova R. A., Bondarev V. P., Smolov M. A. et al. The development of industry standard sample qualification procedure of recombinant activated blood clotting factor VII for proving of identity by peptide mapping method. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2018;63(4):334–342. (In Russ.). <https://doi.org/10.25837/HAT.2019.68.74.002>
12. Fadeikina O. V., Volkova R. A. Elaboration of certification procedures for reference standards of biological drugs. *Pharmaceutical chemistry journal*. 2017;51(8):44–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2017-51-8-44-50>

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

ГОСТ Р 8.694–2010 Стандартные образцы материалов (веществ). Общие статистические принципы определения метрологических характеристик = Standard reference materials (substances). General statistical principles of determination of metrological characteristics. М.: Стандартинформ, 2012. 70 с.

ГОСТ Р 8.810–2012 Стандартные образцы. Программа и методика определения метрологических характеристик = Reference materials. The programme and procedure for the determination of metrological characteristics. М.: Стандартинформ, 2019. 20 с.

РМГ 93–2009 Оценивание метрологических характеристик стандартных образцов = Estimation of metrological characteristics of reference materials. М.: Стандартинформ, 2011. 31 с.

ГОСТ ISO Guide 35–2015 Стандартные образцы. Общие и статистические принципы сертификации (аттестации) = Reference materials. General and statistical principles for certification. М.: Стандартинформ, 2017. 60 с.

ГОСТ Р 54500.3–2011 Неопределенность измерения. Часть 3. Руководство по выражению неопределенности измерения = Uncertainty of measurement. Part 3. Guide to the expression of uncertainty in measurement. М.: Стандартинформ, 2012. 104 с.

ГОСТ 8.532–2002 Стандартные образцы состава веществ и материалов. Межлабораторная метрологическая аттестация. Содержание и порядок проведения работ = Certified reference materials of composition of substances and materials. Interlaboratory metrological certification. Content and order of works. М.: Изд-во стандартов, 2003. 12 с.

О включении фармакопейных стандартных образцов в Реестр фармакопейных стандартных образцов Государственной фармакопеи Российской Федерации: Приказ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России от 26 мая 2021 № 147 // ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России: официальный сайт. URL: [https://old.regmed.ru/content/Doc/Prikaz\\_20210526\\_N.147\\_SPhRS\\_refill\\_Register](https://old.regmed.ru/content/Doc/Prikaz_20210526_N.147_SPhRS_refill_Register)

JCGM 200:2008 International vocabulary of metrology – basic and general concepts and associated terms (VIM). 3rd ed. Available at: [https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM\\_200\\_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1](https://www.bipm.org/documents/20126/2071204/JCGM_200_2012.pdf/f0e1ad45-d337-bbeb-53a6-15fe649d0ff1)

**ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Гегечкори Владимир Ираклиевич** – канд. фарм. наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,  
Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
e-mail: vgegechkori@gmail.com  
ResearcherID AAD-2259–2019

**Шатилина Анастасия Андреевна** – старший лаборант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,  
Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
e-mail: shatilina\_a\_a@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9910-9097>

**Шульга Николай Андреевич** – старший лаборант кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,  
Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
e-mail: shulga\_n\_a@staff.sechenov.ru

**Петухова Ярослава Дмитриевна** – студентка 4 курса Института Фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

**Смирнов Валерий Валерьевич** – д-р фарм. наук, доцент, профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А. П. Арзамасцева Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»

Россия, 119571, г. Москва,  
Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
e-mail: smirnov\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Раменская Галина Владиславовна** – д-р фарм. наук, профессор, директор Института фармации им. А. П. Нелюбина ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)»  
Россия, 119571, г. Москва,  
Проспект Вернадского, д. 96, к.1  
e-mail: ramenskaya\_g\_v@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

**Vladimir I. Gegechkori** – Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,  
Moscow, 119571, Russia  
e-mail: vgegechkori@gmail.com  
ResearcherID AAD-2259–2019

**Anastasia A. Shatilina** – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,  
Moscow, 119571, Russia  
e-mail: shatilina\_a\_a@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9910-9097>

**Nikolai A. Shulga** – Senior Laboratory Assistant at the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Arzamastsev of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,  
Moscow, 119571, Russia  
e-mail: shulga\_n\_a@staff.sechenov.ru

**Yaroslava D. Petukhova** – Student of the A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

**Valery V. Smirnov** – Dr. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry named after A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

96k1 Vernadsky Avenue,  
Moscow, 119571, Russia  
e-mail: smirnov\_v\_v\_1@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8232-6682>

**Galina V. Ramenskaya** – Dr. Sci. (Pharm.), Professor, Director of A. P. Nelyubin Institute of Pharmacy, I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)  
96k1 Vernadsky Avenue,  
Moscow, 119571, Russia  
e-mail: ramenskaya\_g\_v@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>

