

# СТАНДАРТНЫЕ ОБРАЗЦЫ В ОЦЕНКЕ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА: ОСОБЕННОСТИ РАЗРАБОТКИ, АТТЕСТАЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ\*

© О. Г. Корнилова, М. А. Кривых, Р. А. Волкова, И. В. Борисевич

Научный центр экспертизы средств медицинского применения Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России), Москва, Российская Федерация  
E-mail: Kornilova@expmed.ru, ORCID: 0000-0003-1439-2052

Поступила в редакцию – 15 августа 2018 г., после доработки – 10 сентября 2018 г.

Принята к публикации – 10 сентября 2018 г.

**Введение.** Проблема безопасного применения препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека обусловлена их возможным влиянием на системы комплемента, калликреин-кининовую, систему гемостаза пациента. Остаточное содержание гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина, уровень антикомплемментарной активности, обуславливающих нежелательные явления при применении этих препаратов, регламентируется и контролируется как на этапах производства, так и в ходе испытаний по подтверждению соответствия требованиям нормативной документации. Методы их количественной оценки основаны на эффектах гемолиза или агглютинации эритроцитов, на амидолитических свойствах продуктов каскадных реакций и сопряжены с использованием реагентов биологического происхождения, что предопределяет обязательное использование стандартных образцов. Разработка стандартных образцов, являющихся носителем количественной характеристики примесей препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, сопряжена со сложностями подбора кандидата, обоснованием методики аттестации и установлением соответствующих характеристик, а также обуславливает особенности применения.

**Материалы и методы.** В работе использованы растворы иммуноглобулинов человека с нормируемым содержанием гемагглютининов, анти-D антител или антикомплемментарной активностью в различном диапазоне, качество которых было изучено с использованием методов гемагглютинации, реакции связывания комплемента, хромогенным методом; методические подходы к разработке и аттестации стандартных образцов обосновывали с использованием методов системного анализа и документальной экспертизы.

**Результаты исследования.** Показана необходимость использования стандартных образцов для оценки стабильности аналитической работы при применении методик определения антикомплемментарной активности, содержания гемагглютининов или анти-D антител. Установлено, что стандартные образцы, являясь средством передачи единицы величины в совокупности с методикой испытаний, также позволяют установить количественное содержание гемагглютининов, анти-D антител, активатора прекалликреина. Обоснована необходимость максимального приближения значения аттестуемых характеристик стандартного образца к качественному составу этих примесей в анализируемых препаратах, но в количествах, не выявляемых (для изготовления отрицательных компонентов стандартных образцов) или превышающих предельно допустимые (для изготовления положительных компонентов стандартных образцов).

## Ссылка при цитировании:

Корнилова О. Г., Кривых М. А., Волкова Р. А., Борисевич И. В. Стандартные образцы в оценке специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека: особенности разработки, аттестации и применения // Стандартные образцы. 2018. № 3–4. С. 33–41. DOI 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-33-41.

**For citation:** Kornilova O. G., Krivykh M. A., Volkova R. A., Borisevich I. V. Reference materials used for specific safety evaluation of human immunoglobulin and human albumin products: features of development, certification and application. Reference materials. 2018; 14(3–4) 33–41. DOI 10.20915/2077-1177-2018-14-3-4-33-41 (In Russ.).

\* Материалы данной статьи переведены на английский язык и опубликованы в сборнике «Reference Materials in Measurement and Technology», издательство Springer.

**Обсуждение и заключение.** Обоснованные методические подходы позволили разработать и аттестовать соответствующие отраслевые стандартные образцы, используемые при изучении специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека.

**Ключевые слова:** экспертиза качества, препараты иммуноглобулинов человека, препараты альбумина человека, специфическая безопасность, антикомплементарная активность, анти-А и анти-В гемагглютинины, анти-D антитела, активатор прекалликреина, стандартные образцы, методы гемагглютинации, реакция связывания комплемента, хромогенный метод

DOI: 10.20915/2077-1177-2018-13-3-4-33-41

## REFERENCE MATERIALS USED FOR SPECIFIC SAFETY EVALUATION OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN AND HUMAN ALBUMIN PRODUCTS: FEATURES OF DEVELOPMENT, CERTIFICATION, AND APPLICATION

© Olga G. Kornilova, Maxim A. Krivvykh, Rauza A. Volkova, Igor B. Borisevich

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation  
E-mail: Kornilova@expmed.ru, ORCID: 0000-0003-1439-2052

Received – 15 August 2018. Revised – 10 September 2018.  
Accepted for publication – 10 September 2018.

*Human immunoglobulin and human albumin products can negatively affect patients' health. The residual content of haemagglutinins, anti-D antibodies, prekallikrein activator, as well as the level of anticomplementary activity, are controlled during both production and testing for compliance with normative documentation. Methods for their quantitative evaluation are based on the effects of erythrocytes hemolysis or agglutination and on the amidolytic product properties of cascade reactions. These methods require the obligatory use of reference materials (RMs). The development of RMs, acting as the carrier of the quantitative characteristics of the human immunoglobulins and human albumin impurities, is fraught with the difficulty of selecting a candidate, substantiating the certification methodology, and determining the relevant characteristics. In this research, we used human immunoglobulin solutions with normalized haemagglutinin content, anti-D antibodies or anti-complementary activity in a different range, whose quality was studied using haemagglutination and chromogenic methods, and the complement fixation test. Methodological approaches to the RM development and certification were justified using system analysis and forensic audit methods.*

*The results demonstrate the necessity of using RMs to assess the stability of analytical work by applying anti-complementary activity determination, haemagglutinin content or anti-D antibody methods. It is established that RMs allow the quantitative content of haemagglutinins, anti-D antibodies and prekallikrein activator to be established. The value of the CRM characteristics should be approximated to the qualitative composition of these impurities in the analysed products, but in amounts not detectable (to produce negative RM components) or exceeding permissible maxima (to produce positive RM components).*

**Keywords:** quality control, human immunoglobulin products, human albumin products, specific safety, anticomplementary activity, anti-A and anti-B haemagglutinins, anti-D antibodies, prekallikrein activator, reference materials, hemagglutination methods, complement fixation test, chromogenic assay

**Используемые сокращения:**

АКА – антикомплементарная активность  
 АПК – активатор прекалликреина  
 АЧ – альбумин человека  
 BRP – биологический референс (эталонный) препарат (biological reference preparation)  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ГА – гемагглютинины  
 ГФ – Государственная фармакопея  
 ЕФ – Европейская фармакопея  
 ИГЧ – иммуноглобулины человека  
 МЕ – международные единицы  
 МНПГ – метод непрямой гемагглютинации  
 МПГ – метод прямой гемагглютинации  
 НД – нормативная документация  
 NIBSC – Национальный институт биологических стандартов и контроля  
 ОСО – отраслевой стандартный образец  
 ОФС – общая фармакопейная статья  
 РСК – реакция связывания комплемента  
 СО – стандартные образцы

**Введение**

К инфузионным препаратам ИГЧ и АЧ предъявляются высокие требования по специфической безопасности, связанной с влиянием лекарственного средства на системы комплемента, калликреин-кининовую и гемостаза. Наличие ГА (анти-А и анти-В антител- иммуноглобулинов класса G) в титре менее 1:64 позволяет снизить риск возникновения внесосудистых нежелательных реакций, обусловленных активацией макрофагов в первые 10 суток с момента внутривенного введения препарата ИГЧ пациентам не I(0) группы крови. При содержании анти-D антител в этих препаратах в титре не более 1:8 у резус-положительных пациентов с нарушениями иммунной системы вероятность гемолитических осложнений иммуноглобулинотерапии незначительна. АКА не более 50% (что соответствует не более 1 СН<sub>50</sub> на 1 мг белка иммуноглобулина) позволяет устранить такие нежелательные реакции, как приливы, головная боль, лихорадка, тахикардия. При содержании АПК в инфузионных препаратах ИГЧ и АЧ менее 35 МЕ/мл гипотензивный эффект, связанный с влиянием β-фрагмента активированного фактора Хагемана на калликреин-кининовую систему при инфузиях, минимален. «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Анти-D антитела», «Антикомплементарная активность», «Активатор прекалликреина» – показатели качества, позволяющие прогнозировать переносимость пациентами применение этих препаратов. Методы их оценки основаны на биологических эффектах (агглютинация или гемолиз эритроцитов), на амидолитических свойствах

**Abbreviations used in the article:**

ACA – anticomplementary activity  
 PKA – prekallikrein activator  
 HA – human albumin  
 BRP – biological reference preparation  
 WHO – World Health Organisation  
 HAE – haemagglutinins  
 SPH RF – State Pharmacopoeia of the Russian Federation  
 Ph. Eur. – European Pharmacopoeia  
 HIG – human immunoglobulins  
 IU – international units  
 IHA test – indirect haemagglutination test  
 DHA test – direct haemagglutination test  
 PSF – product specification file  
 NIBSC – National Institute for Biological Standards and Control  
 IRM – industry reference material  
 GM – general monograph  
 CFT – complement fixation test  
 RM – reference material

продуктов каскадных реакций (расщепление специфического субстрата) и сопряжены с использованием реагентов биологического происхождения (комплемента, гемолитическая сыворотка, эритроциты, антиглобулиновая сыворотка, прекалликреин), стандартизация которых по всем свойствам невозможна. Однако современная практика экспертизы лекарственных средств предъявляет все более жесткие требования к методам и методикам, используемым при оценке их качества. Основополагающее значение в совершенствовании процедур испытаний препаратов ИГЧ и АЧ по показателям специфической безопасности имеют СО, некоторые из которых используют для оценки стабильности аналитической работы (оценка пригодности системы), другие вместе с методикой испытаний являются средством передачи единицы величины и позволяют устанавливать количественное содержание примесей [1].

**Обзор литературы**

Международная практика изготовления и применения СО для контроля качества препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека свидетельствует о значительной вариабельности методических подходов. Для оценки предельного или превышающего предельное содержание ГА, АПК, анти-D антител, также как и для получения уровня АКА в диапазоне более 50%, необходимы СО, несоответствующие по этим показателям качества требованиям НД на препараты. Однако СО ЕФ (BRP) и международные (NIBSC) представляют собой серию лекарственного средства им-

муноглобулина или альбумина человека, выпущенную без нарушений технологического процесса. Для достижения соответствующего аттестованного значения далее производитель СО осуществляет дополнительную «обработку материала (также называемое «изготовление» или «приготовление»)» [2] или подбор условий его применения. Так, СО иммуноглобулина человека Human immunoglobulin for anticomplementary activity BRP является лиофильно высушенным высокоочищенным ИГЧ [3]. Условием для получения значений в диапазоне более 50 % (положительный контроль) является увеличение количества исходного восстановленного раствора СО. В зависимости от серии СО положительный контроль формируют либо использованием 0,6 мл исходного восстановленного раствора СО, либо 0,8 мл, отрицательный контроль при этом формируют использованием 0,2 мл исходного восстановленного раствора СО. Уровень АКА повышается не за счет увеличенного содержания конформационно измененных молекул белка иммуноглобулина, которые и являются пусковым механизмом каскада активации системы комплемента в организме пациента при иммуноглобулинотерапии, а за счет увеличения количества белка иммуноглобулина в методике РСК, используемой для оценки качества препарата по уровню АКА. Для отрицательного контроля может использоваться любая серия ИГЧ, соответствующая требованиям НД по АКА. Аттестованные значения АКА этого СО находятся в широком диапазоне и вне зависимости от серии составляют 10–40 % и 60–100 % для отрицательного и положительного контролей соответственно. Количество анти-А и анти-В ГА в препаратах иммуноглобулинов может быть выявлено методами прямой и непрямой гемагглютинации [4]. Их титр определяют как максимальное разведение препарата, при котором происходит агглютинация тестовых эритроцитов любой степени интенсивности. Для контроля стабильности аналитической работы в различных диапазонах значений результатов измерения содержания ГА необходимо использование положительного и отрицательного СО. Для оценки количественного содержания – СО с содержанием ГА в титре 1:64 (СО лимита содержания ГА), равно предельно допустимому для исследуемых препаратов. Содержание анти-А и анти-В ГА в крови доноров не одинаково, соответственно, содержание ГА в ИГЧ зависит от степени превалирования в производственном пуле плазмы крови доноров той или иной группы крови. С учетом этого обстоятельства при изготовлении положительного СО (международного и ЕФ) в качестве целевого значения принимается

любое, фактически содержащееся в кандидате количество анти-А и анти-В ГА в диапазоне от 1:16 до 1:32, которое может быть либо одинаковым для обоих видов ГА, либо различным. Так, положительный контроль в составе международного СО (NIBSC) представляет собой раствор ИГЧ с различным содержанием ГА: анти-А в диапазоне от 1:32 до 1:64, анти-В – от 1:16 до 1:32 [5]. СО ЕФ, также являясь раствором ИГЧ, содержит и анти-А, и анти-В гемагглютинины на уровне 1:32 [3]. Для изготовления отрицательного СО используется серия ИГЧ, не содержащая ГА. СО лимита содержания ГА (международный и ЕФ) представляют собой растворы ИГЧ с добавлением мышинных моноклональных антител для достижения целевого значения 1:64. Эти СО аттестованы и рекомендованы для применения только в МПГ, так как в МНПГ мышинные антитела невозможно выявить. Указанные СО аттестованы по той же методике, для которой и предполагается их применять. Содержание анти-D антител в препаратах ИГЧ, определенное в реакции гемагглютинации, не должно превышать титр положительного стандарта. Титр анти-D антител определяют как максимальное разведение препарата, при котором происходит агглютинация резус-положительных эритроцитов любой степени интенсивности. Специфичность анализа подтверждается применением отрицательного СО, а также резус-отрицательных эритроцитов. В настоящее время в международной практике применяются СО международный и ЕФ [3, 5]. Положительный СО имеет номинальный титр 1:8 и получен разведением в 6000 раз международного СО антирезусного иммуноглобулина с активностью 285 МЕ/мл в растворе ИГЧ. Антирезусная активность положительного СО содержания анти-D антител является расчетной величиной, а аттестация по номинальному титру осуществляется с помощью методики, рекомендованной и для применения. Оценка предельного содержания АПК проводится хромогенным методом посредством сравнения со СО, откалиброванным в МЕ [4]. Современные СО представляют собой серию препарата АЧ с повышенным содержанием АПК, приближающимся к предельно допустимому в препаратах ИГЧ и АЧ, которое может быть достигнуто изменением определенных этапов технологии изготовления препарата (СО международный и ЕФ) или внесением дополнительно высокоочищенного АПК (СО Фармакопеи США) [3, 5, 6]. С целью стандартизации методик оценки специфической безопасности препаратов ИГЧ и АЧ были разработаны и включены в ГФ Российской Федерации XIII издания ОФС «Определение антикомплементарной актив-

ности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека», «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека», «Испытание на анти-Д антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека», в соответствии с которыми для оценки качества препаратов необходимо применение СО [7]. Использование только международных СО для рутинных методов анализа экономически нецелесообразно и не обеспечивает соблюдение принципов национальной безопасности. Кроме того, различия в методах фармакопейного анализа препаратов ИГЧ (например, по содержанию ГА) не позволяет применять международные СО в методиках ОФС.1.8.2.0004.15. В соответствии с рекомендациями ВОЗ должны разрабатываться национальные (отечественные) СО [8]. Для их разработки, аттестации и адекватного применения необходимо обоснование соответствующих методических подходов.

### Материалы и методы

В качестве объектов исследования выбраны растворы иммуноглобулинов человека с нормируемым содержанием гемагглютининов, анти-Д антител или антикомплементарной активностью в различном диапазоне. Для определения количественных характеристик по показателям специфической безопасности использовали реакцию связывания компонента, методы непрямой и прямой гемагглютинации, хромогенный, спектрофотометрический методы в соответствии с ГФ и ЕФ, при обосновании методических подходов использовали методы системного анализа и документальной экспертизы.

### Результаты исследования

Методикой определения АКА в соответствии с ОФС.1.8.2.0007.15 предусмотрено использование СО, положительный и отрицательный контроли которого позволяют оценивать стабильность аналитической работы в различных диапазонах значений результатов испытаний. При разработке отечественного СО для АКА использовали принцип максимального приближения к содержанию в его составе примесей, характеризующих уровень АКА. Установлено, что молекулы иммуноглобулина приобретают способность спонтанно активировать систему компонента вследствие агрегации в процессе фракционирования плазмы крови. Аналогичные изменения строения и межмолекулярных взаимодействий иммуноглобулинов класса G могут быть обусловлены нагреванием, обработкой органическими растворителями и химическими реагентами [9].

Разработка способа получения СО, включающего приготовление растворов ИГЧ с установленной АКА: для положительного контроля – путем прогревания раствора иммуноглобулина человека при температуре  $(56 \pm 1)^\circ\text{C}$  до достижения уровня АКА (60–90)%; для отрицательного контроля – раствор коммерческого препарата ИГЧ без каких-либо физических воздействий при условии соответствия уровня АКА (10–45)%, позволила обосновать состав и способ применения отечественного СО [10]. Отечественный СО иммуноглобулина человека (СО 42–28–430) состоит из двух компонентов: отрицательный контроль – раствор ИГЧ со средним значением АКА 40,5%; 41,6% и 38,7% (для трех аттестованных серий), положительный контроль – термически обработанный раствор ИГЧ со средним значением АКА 76,6%; 75,7% и 69,9% [11–13]. Установленная неопределенность СО этих серий составила около 10%, что свидетельствует о более высокой стабильности аттестованных характеристик по сравнению со СО BRP, для которого неопределенность составляет от 15% до 33% [14].

Российским государственным стандартом качества (ОФС.1.8.2.0005.15) предусмотрено определение содержания анти-А и анти-В гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека методом непрямой гемагглютинации, что обуславливает невозможность использования СО международного и ЕФ. Наиболее значимыми в отношении осложнений инфузионной терапии препаратами ИГЧ являются ГА, относящиеся к иммуноглобулинам класса G. В крови доноров только I(0) группы крови присутствуют эти антитела, в крови доноров II(A) и II(B) содержатся анти-В или анти-А (соответственно) ГА, относящиеся к иммуноглобулинам класса M, которые в процессе фракционирования исключаются из состава препарата. В крови доноров IV(AB) группы крови не выявляются ни анти-А, ни анти-В ГА. Использование для изготовления кандидатов в СО плазмы крови доноров соответствующей группы крови в сочетании с контролируемым процессом концентрирования конечного продукта в соответствии с исходным содержанием ГА позволило разработать СО «Набор для определения содержания анти-А и анти-В гемагглютининов» (СО 42–28–439), включающий пять компонентов [15,16]. Четыре из них изготовлены из плазмы крови доноров I(0) группы, но с разной степенью концентрирования до достижения целевого значения содержания анти-А и анти-В ГА в диапазоне от 1:16 до 1:64 (для положительных компонентов) и 1:64 для компонентов лимита содержания соответствующих ГА. Отрицательный компонент не содержит ГА бла-

годаря использованию плазмы крови доноров VI(AB) группы. Разработка СО для определения содержания ГА на основе растворов ИГЧ, содержащих примеси ГА, которые и обуславливают возникновение нежелательных явлений иммуноглобулинотерапии, позволяет использовать для его аттестации различные методы, регламентированные для контроля качества препаратов ИГЧ–МПГ и МНПГ. Наличие СО, аттестуемые характеристики которого установлены с использованием МПГ и МНПГ, не только обеспечивает стандартизацию этих методов, но и позволяет проводить сравнительную оценку количественных характеристик примесей ГА в различных препаратах ИГЧ.

Предел количественного содержания анти-D антител в ИГЧ установлен в результате ретроспективного анализа осложнений, возникающих у резус-положительных пациентов при применении препаратов, агглютинирующих тестовые эритроциты в разведении 1:16–1:32. [17, 18]. В качестве положительного контроля при оценке содержания анти-D антител было использовано разведение внутримышечного антирезусного иммуноглобулина Partobulin (Immuno Ltd, Sevenoaks, Kent, UK) до теоретического содержания 0,05 МЕ/мл с номинальным титром 1:8, что и послужило основанием считать, что положительный контроль при оценке качества препаратов ИГЧ должен иметь указанную активность. Стратегия изготовления СО международного и ЕФ не позволяет точно охарактеризовать антирезусную активность положительного СО, так как в реакции гемагглютинации вариабельность результатов высока, в том числе благодаря использованию двукратного шага разведения; разведение в 6000 раз аттестованного антирезусного ИГЧ также вносит свой вклад в неопределенность содержания анти-D антител. Более обоснованным является использование для разработки СО раствора ИГЧ, полученного из плазмы крови доноров соответствующей резус-принадлежности с разной степенью концентрирования до достижения целевого значения содержания анти-D антител. Использование метода проточной цитофлуориметрии позволяет установить аттестованные значения содержания анти-D антител в МЕ, метод гемагглютинации позволяет определить номинальный титр. Отечественный СО «Набор для определения содержания анти-D антител» (ОСО 42–28–440) включает в себя два компонента [19]. Отрицательный компонент, изготовленный из плазмы крови резус-положительных доноров I(0) группы крови, анти-D антител не содержит. Целевое значение содержания анти-D антител в положительном компоненте достигается благода-

ря использованию плазмы крови резус-отрицательных доноров IV(AB) группы крови. Положительный компонент аттестован двумя методами: гемагглютинации (титр составляет 1:8) и методом проточной цитофлуориметрии (антирезусная активность составляет 0,7 МЕ/мл). Наличие характеристики, аттестованной в сравнении с международными СО двумя методами, один из которых (проточная цитофлуориметрия) является более точным и объективным, позволяет стандартизовать получение положительного компонента СО.

С учетом международного опыта разработки СО содержания АПК было изучено содержание АПК в коммерческих сериях препаратах АЧ [20, 21]. Установлено, что технологические особенности производства отечественных препаратов из плазмы крови человека не позволяют использовать коммерческие серии АЧ в качестве кандидата в СО. Изменение этапов производства АЧ нецелесообразно, следовательно, необходимо рассматривать возможность разработки отечественного СО с использованием высокоочищенного β-фрагмента активированного фактора Хагемана, являющегося истинным АПК, контаминирующим препараты АЧ.

### Обсуждение и заключение

Таким образом, в оценке специфической безопасности препаратов ИГЧ и АЧ СО играют ключевую роль. Разработка СО, количественно характеризующих примеси, обуславливающих возникновение нежелательных реакций при применении препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, требует подбора кандидата в СО. Отечественные СО разработаны с учетом максимального приближения к содержанию в их составе примесей, количественная характеристика которых и является аттестуемым значением. Из-за отсутствия в настоящее время альтернативных методик измерения величин, характеризующих показатели специфической безопасности, ОСО иммуноглобулина человека, ОСО «Набор для определения содержания анти-A и анти-B гемагглютининов» аттестованы той же методикой, для которой они и предназначены. Преимуществом положительного компонента ОСО «Набор для определения содержания анти-D антител» является аттестация его двумя методами.

### Благодарности

Авторы искренне благодарят рецензентов и редакционную коллегию за высокопрофессиональное и благожелательное отношение, проявленное при подготовке материалов к опубликованию.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные вопросы стандартных образцов в сфере обращения биологических лекарственных средств / Р. А. Волкова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2016. Т. 16. № 4. С. 229–234. Doi:10.30895/2221–996X-2016-16-4-229-236
2. ГОСТ ISO Guide 34–2014 Межгосударственный стандарт. Общие требования к компетентности изготовителей стандартных образцов. М.: Стандартинформ, 2016, 24 с.
3. Ph. Eur. Reference Standards [сайт]. URL: <https://www.edqm.eu/>
4. European Pharmacopoeia EDQM. 9 Ed. (Доступ по подписке) [сайт]. URL: <http://online6.edqm.eu/ep805/#>.
5. National Institute for Biological Standards and Control. Biological reference materials // National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) [сайт]. URL: <https://nibsc.org/products.aspx>
6. Food and Drug Administration [сайт]. URL: <https://www.fda.gov/default.htm>.
7. Государственная фармакопея XIII online (ГФ 13 online) // Фармакопея.рф [сайт]. URL: <http://pharmacopoeia.ru/gosudarstvennaya-farmakopeya-xiii-online-gf-13-online/>
8. International Biological Reference Preparations // WHO Technical Report Series. 2000. 897.
9. Borg A.-L. Investigation of method for determination of anticomplementary activity (ACA) in Octagam: master's thesis. Stockholm. 2009. URL: <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:241409/fulltext01.pdf>.
10. Способ получения положительного контроля стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека, и стандартный образец иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека: пат. 2577703 С1 РФ; заявл. 09.02.2015; опубл. 20.03.2016. Бюл. № 8.
11. Разработка стандартного образца для определения антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека / М. А. Кривых [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. № 6. С. 40–42. Doi 10.30906/0023-1134-2015-49-6-40-42
12. Аттестация стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности // М. А. Кривых [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. 2016. Т. 50. № 12. С. 61–64. Doi 10.30906/0023-1134-2016-50-12-61-64

## REFERENCES

1. Volkova R. A., Fadeikina O. V., Klimov V. I., Sakanyan E. I., Olefir Y. V., Merkulov V. A., Movsesyants A. A., Bondarev V. P., Borisevich I. V., Shvedov D. V. Topical issues related to reference standards in the sphere of circulation of biological products. BOPreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment. 2016;16(4):229–236. (In Russ.). Doi:10.30895/2221–996X-2016-16-4-229-236
2. GOST ISO Guide 34–2014 General requirements for the competence of reference material producers. Moscow, Standartinform Publ., 2016. (In Russ.)
3. Ph. Eur. Reference Standards. Available via <https://www.edqm.eu/>
4. European Pharmacopoeia EDQM. 9 Ed. Subscription required. Available via <http://online6.edqm.eu/ep805/#>.
5. National Institute for Biological Standards and Control. Biological reference materials. Available via <https://nibsc.org/products.aspx>
6. Food and Drug Administration [site]. Available via <https://www.fda.gov/default.htm>.
7. State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII ed. Available via <http://pharmacopoeia.ru/russian-pharmacopoeia/>
8. Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. WHO Technical Report Series. 2000;(897). Available via [https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/WHO\\_TRS\\_897\\_A1.pdf?ua=1](https://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/influenza/WHO_TRS_897_A1.pdf?ua=1)
9. Borg A.-L. Investigation of method for determination of Anticomplementary activity (ACA) in Octagam®: master's thesis. Stockholm. 2009. Available via <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:241409/fulltext01.pdf>.
10. Krivykh MA, Kornilova OG, Kudasheva EY (2015) A method for obtaining a positive control of an RM of human immunoglobulin to determine the anti-complementary activity of human immunoglobulin preparations, and an RM of human immunoglobulin to determine the anti-complementary activity of human immunoglobulin preparation. RF Patent, 2577703 C1, 9 February 2015. (In Russ.)
11. Krivykh M. A. et al. Development of a reference standard for the determination of anticomplementary activity of human immunoglobulin. Pharmaceutical chemistry journal. 2015;49(6):40–42. (In Russ). Doi 10.30906/0023-1134-2015-49-6-40-42
12. Krivykh M. A. et al. Certification of standard samples of human immunoglobulin For determination of anticomplementary activity. Pharmaceutical chemistry journal. 2016;50(12):61–64. (In Russ). Doi 10.30906/0023-1134-2016-50-12-61-64

13. Изучение возможности увеличения срока годности стандартного образца иммуноглобулина человека для определения антикомплементарной активности / О. Г. Корнилова [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17. № 2. С. 110–115. Doi 10.30895/2221–996X-2017-17-2-110-115
- 14 Sandberg E., Daas A., Behr-Gross M-E. Collaborative study to establish human immunoglobulin BRP batch 3 and human immunoglobulin (molecular size) BRP batch 1 // *Pharmeuropa Bio*. 2006. 1. С. 37–49.
15. Стандартный образец содержания анти-А и анти-В гемагглютининов в препаратах крови человека: пат. 2671415 РФ; заявл. 05.06.2017; опубл. 31.10.2018. Бюл. № 31.
16. Стандартизация метода определения содержания гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека в России / О. Г. Корнилова [и др.] // *Химико-фармацевтический журнал*. 2017. Т. 51, № 11. С. 57–60. Doi 10.30906/0023-1134-2017-51-11-57-60
17. Pisani G., Wirz M., Gentili G. Anti-D testing in intravenous immunoglobulins: shouldn't it be considered? // *Vox. Sang.* 1996. Vol. 71. № 2. P. 132. Doi 10.1046/j.1423–0410.1996.7120132.x
18. Turner C. E., Thorpe S., Brasher M. Anti–Rh D Activity of Commercial Intravenous Immunoglobulin Preparations. // *Vox. Sang.* 1999. Vol. 76. № 1. P. 55–58. Doi 10.1046/j.1423–0410.1999.7610055.x
19. Корнилова О. Г., Кудашева Э. Ю., Нечаев А. В., Стручкова И. Н., Борисевич И. В. (2017) Стандартный образец содержания анти-Д антител в препаратах иммуноглобулинов человека. Заявка на патент Российской Федерации № 2017144239 (18.12.2017)
20. Кривых М. А., Корнилова О. Г., Жук И. Е. Количественное содержание активатора прекалликреина в отечественных лекарственных препаратах альбумина человека // *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № 3. С. 271–272.
21. Валидация метода определения содержания активатора прекалликреина в препарате «Альбумин человека» / М. В. Томилин [и др.] // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17. № 1. С. 59–64. Doi 10.30895/2221–996X-2017-17-1-59-64
13. Kornilova O. G., Krivykh M. A., Husnatdinova E. A., Konovalova E. S., Volkova R. A., Fadeykina O. V., Kudasheva E. Y., Movsesyants A. A. 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):110–115. (In Russ.) Doi 10.30895/2221–996X-2017-17-2-110-115
- 14 Sandberg E., Daas A., Behr-Gross M-E. Collaborative Study to Establish Human Immunoglobulin BRP Batch 3 and Human Immunoglobulin (Molecular Size) BRP Batch 1. *Pharmeuropa Bio*. 2006;(1):37–49.
15. Russian Federation patent No. 2671415; (2017).
16. Kornilova O. G., Nechaev A. V., I. V. Borisevich, Kudasheva E. Y. Standardization of the method for determining hemagglutinin content in human immunoglobulin preparations in Russia. *Pharmaceutical Chemistry Journal*. 2017;51(11):57–60. Doi 10.30906/0023-1134-2017-51-11-57-60
17. Pisani G., Wirz M., Gentili G. Anti-D testing in intravenous immunoglobulins: shouldn't it be considered? // *Vox. Sang.* 1996;71(2):132. Doi 10.1046/j.1423–0410.1996.7120132.x
18. Turner C. E., Thorpe S., Brasher M. Anti–Rh D Activity of Commercial Intravenous Immunoglobulin Preparations. // *Vox. Sang.* 1999;76(1):55–58. Doi 10.1046/j.1423–0410.1999.7610055.x
19. Kornilova O. G., Kudasheva E. Yu., Nechaev A. V., Struchkova I. N., Borisevich I. V. (2017) Reference material of anti-D antibody content in human immunoglobulin preparations. RF Patent application, № 2017144239, 2017 (In Russ.)
20. Krivykh M. A., Kornilova O. G., Zhuk I. E. Prekallikrein activator content in domestically-produced human albumin products. *Medical Immunology*. 2017;19(S. P.): 271–272.
21. Tomilin M. V., Filatova E. V., Kuznetsova M. M., Sudakova V. V., Zubkova N. V. Validation of the method for determination of prekallikrein activator in Human Albumin. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017;17(1):59–64. Doi 10.30895/2221–996X-2017-17-1-59-64

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

**Корнилова Ольга Геннадьевна** – канд. мед. наук, главный эксперт лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Российская Федерация, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 41. e-mail: Kornilova@expmed.ru ORCID: 0000-0003-1439-2052

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Olga G. Kornilova** – Ph. D. (Medicine), Chief expert of the immunoglobulin laboratory and Blood Products of Quality Testing Center of «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Sivtsev Vrazhek alley, Moscow. e-mail: Kornilova@expmed.ru ORCID: 0000-0003-1439-2052

**Кривых Максим Андреевич** – канд. фарм. наук, ведущий эксперт управления экспертизы аллергенов, цитокинов и других иммуномодуляторов Центра экспертизы и контроля МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Российская Федерация, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 41.  
e-mail: Krivykh@expmed.ru  
ORCID:0000-0002-2003-1264

**Волкова Рауза Асхатовна** – д. биол. наук, начальник лаборатории молекулярно-биологических и генетических методов испытаний Испытательного центра экспертизы качества МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Российская Федерация, Москва, переулок Сивцев Вражек, д. 41.  
e-mail: Volkova@expmed.ru  
ORCID: 0000-0001-8698-2890

**Борисевич Игорь Владимирович** – д. мед. наук, профессор, директор Центра планирования и координации научно-исследовательских работ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. Российская Федерация, Москва, Волоколамский проезд, д. 10, корп. 10.  
e-mail: Borisevich@expmed.ru  
ORCID: 0000-0002-0713-7419

**Maxim A. Krivykh** – Ph. D. (Pharmaceuticals), Lead expert of management expertise allergens, cytokines and other immunomodulators of Center of Expertise and Control of «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Sivtsev Vrazhek alley, Moscow.  
e-mail: Krivykh@expmed.ru  
ORCID:0000-0002-2003-1264

**Rauza A. Volkova** – D. Sc. (Biology), Head of the molecular-biological laboratory and genetic testing methods of Quality Testing Center of «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 41, Sivtsev Vrazhek alley, Moscow.  
e-mail: Volkova@expmed.ru  
ORCID: 0000-0001-8698-2890

**Igor B. Borisevich** – D. Sc. (Medicine), Professor, Director of the Center for Planning and coordination of research works of «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation. 10, Volokolamsky passage, Moscow.  
e-mail: Borisevich@expmed.ru  
ORCID: 0000-0002-0713-7419