



**Разработка перспективных направлений
совершенствования экспертизы качества,
эффективности и безопасности биологических
лекарственных препаратов и стандартизация
методов их оценки.**

Итоги работы за 2022 год

Центр экспертизы и контроля МИБП
Испытательный центр экспертизы качества МИБП
ФГБУ «НИЦЭСМП» Минздрава России



«Разработка перспективных направлений совершенствования экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методов их оценки»

Цель	Проведение теоретических и экспериментальных исследований по стандартизации существующих и разработке перспективных методов оценки качества, эффективности и безопасности БЛП
Задачи	<ol style="list-style-type: none">1. Совершенствование методологических подходов к оценке качества, эффективности и безопасности БЛП и стандартизация методик контроля2. Оценка стабильности фенотипических свойств, в т.ч. спектров биохимической активности и антигенных характеристик коллекционных штаммов микроорганизмов3. Разработка рекомендаций к стандартным образцам, используемых при оценке качества биологических лекарственных препаратов4. Разработка Методических рекомендаций



1. Разработка новых производственных платформ для получения лекарственных средств предназначенных для лечения и профилактики инфекционных и неинфекционных заболеваний:

- вакцины на основе вирусных векторов и мРНК,
- препараты на основе моноклональных антител,
- препараты на основе сложных белковых молекул, полученных методами редактирования генома;

2. Разработка альтернативных, совершенствование и стандартизация уже применяемых методов оценки качества биологических лекарственных препаратов (оценка иммуногенности и подлинности вакцин, использование эксклюзивной и гидрофильной ВЭЖХ, ЛАЛ-теста, определение примесей, разработка ФСО и др.)



**Совершенствование
методологических подходов к
оценке качества, эффективности
и безопасности БЛП и
стандартизация методик
контроля**



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

- обоснованы научные подходы:

к экспертизе препаратов на основе плазмы реконвалесцентов и моноклональных антител для профилактики COVID-19 в условиях пандемии, лекарственных препаратов ботулинического токсина, генотерапевтических лекарственных препаратов, вакцин против папилломавирусной инфекции, к изучению вакцинного штамма *Francisella tularensis* 15 НИИЭГ в процессе изготовления и хранения, к проведению испытания вакцин для профилактики COVID-19 по показателю «Стерильность», к количественной оценке стабилизаторов углеводной природы в БЛП;

- показана возможность:

применения ИФА при определении иммуногенности адсорбированных дифтерийного и столбнячного анатоксинов комбинированных вакцин с цельноклеточным коклюшным компонентом и сопоставимость результатов оценки специфической активности методом летального заражения и методом ИФА для вакцин с различным составом.

использования РА и ИФА в качестве альтернативных методов оценки показателя «Подлинность» вакцины туляремийной живой,

определения содержания бактериальных эндотоксинов с помощью ЛАЛ-теста в качестве альтернативы по показателю «Пирогенность» в лекарственных препаратах Вианвак и Шигеллвак,

количественного определения гемагглютинаина в инактивированных гриппозных вакцинах, содержащих адьювант;



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

- разработаны методики:

количественного определения полисорбата 80 в БЛП на основе метода эксклюзионной ВЭЖХ,

гидрофильной ВЭЖХ с рефрактометрическим детектированием для количественного определения стабилизаторов углеводной природы в БЛП,

получения сыворотки, содержащей специфические антитела иммуноглобулина Е;

- усовершенствованы методики:

выявления контаминации микоплазм в БЛП, оценки качества лекарственных средств по показателю «Стерильность» (прямой посев) и оценки спорообразования;

радиальной иммунодиффузии и ИФА для количественной оценки содержания примеси иммуноглобулина А в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека,

количественной оценки содержания анти-D-антител в препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D),

определения углеводных стабилизаторов на основе ионообменной ВЭЖХ;

-разработан фармакопейный стандартный образец: «Стандартный образец содержания иммуноглобулинов класса IgA», аллергена из пыльцы амброзии;

-отобраны 4 перспективных штамма *B. pertussis* в качестве кандидатов для включения в число производственных штаммов



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

-получен Патент №2777845 Способ количественного определения анти-D-антител IgG в препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D)

- поданы заявки на регистрацию результатов интеллектуальной деятельности:

- «Способ количественного определения ионов алюминия атомно-абсорбционной спектрометрией с электротермической атомизацией» (Уведомление о приеме и регистрации заявки № 2022111440 от 27.04.2022),
- «Композиция для определения содержания иммуноглобулинов IgA в лекарственных препаратах» (Уведомление о приеме и регистрации заявки № 2022118722 от 08.07.2022)

-защищена диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук «Разработка стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры субстанций интерферонов» (Голощапова Е.О.)

- на секции № 3 Ученого совета рассмотрены материалы двух диссертационных работ на соискание ученой степени кандидата биологических наук



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

В результате научных изысканий получены данные для подготовки двадцати научных статей

1	Лебедева Ю.Н. Лобанова Т.Н. Гайдерова Л.А.	Валидация методики определения специфической активности интерферона бета человеческого рекомбинантного на примере препарата Инфибета с использованием различных сочетаний клетка/вирус	Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №1. С.60–79
2	Голощاپова Е.О. Рунова О.Б. Минеро А.С. и др.	Разработка и аттестация фармакопейного стандартного образца для подтверждения подлинности первичной структуры очищенного рекомбинантного интерферона бета-1b методом пептидного картирования	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №1. С.23-37
3	Корнилова О.Г. Кривых М.А. Воропаев А.А. и др.	Стандартизация метода определения содержания активатора прекалликреина в лекарственных препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №1. С.49-59
4	Солдатов А.А. Авдеева Ж.И. Горенков Д.В. и др.	Проблемные аспекты разработки и регистрация генотерапевтических препаратов	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №1. С.6-22
5	Воропаев А.А. Фадеекина О.В. Давыдов Д.С. и др.	Использование малых объемов аналитических проб при определении невидимых механических включений счетно-фотометрическим методом	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №1. С.94-104
6	Макарищева Д.Д. Колесникова О.Н. Трегубова В.Е. и др.	Разработка методики количественного определения ионов алюминия в сорбированных препаратах методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией	Химико-фармацевтический журнал 2022. Т. 56. № 4. С.53-58
7	Шведова Е.В. Лешина С.А. Давыдов Д.С. и др.	Разработка критериев иммобилизации эритроцитов человека фенотипов R1R1 и R2R2 на твердой фазе при определении содержания анти-D-антител IGG в препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D) методом иммуноферментного анализа	Иммунология 2022. Т.43. №2. С.208-216



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

8	Евреина Е.Э. Хантимирова Л.М. Шевцов В.А. и др.	Перспективные направления в совершенствовании вакцин для профилактики полиомиелита	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т. 22. №2. С.142–153
9	Минеро А.С. Рунова О.Б. Устинникова О.Б. и др.	Перспективы применения метода ионной хроматографии в оценке качества биологических лекарственных препаратов	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №2. С.154–169
10	Воропаев А.А. Фадеекина О.В. Ермолаева Т.Н. и др.	Влияние материала бюксов на воспроизводимость методики определения потери в массе при высушивании	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №2. С.208–217
11	Устинникова О.Б. Волкова Р.А. Мовсесянц А.А. и др.	Рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №2. С.218–225
12	Комаровская Е.И. Перелыгина О.В.	Современное состояние методов оценки безопасности и эффективности дифтерийного и столбнячного компонентов комбинированных вакцин	Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2022. Т.21. №3.С. 96-106
13	Леви Д.Т. Обухов Ю.И. Савина А.А. и др.	Порядок приготовления, аттестации и хранения посевной серии вакцинного штамма <i>Mycobacterium bovis</i> BCG-1 (Russia)	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №3. С.232–240
14	Абрамцева М.В. Неманова Е.О. Алехина Н.С.	Перспективные направления разработки вакцинных препаратов для профилактики шигеллеза	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т. 22. №3. С.249–265
15	Шведова Е.В. Лешина С.А. Кудашева Э.Ю. и др.	Разработка критериев приемлемости оценки результатов количественного определения анти-D-антител IgGв препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D) иммуноферментным методом	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №3. С. 266-278.



ЗАДАЧА 1

Результаты проведенных исследований

16	Колесникова О.Н. Трегубова В.Е. Устинникова О.Б. и др.	Оценка сопоставимости результатов определения тиомерсала колориметрическим методом и методом атомно-абсорбционной спектроскопии холодного пара в сорбированных иммунобиологических лекарственных препаратах	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №3. С.318–330
17	Суханова С.М. Бердникова З.Е. Фадейкина О.В. и др.	Анализ стабильности стандартного образца тест-штамма <i>Mycoplasma arginini</i> G230 используемого при испытании на присутствие микоплазм биологических лекарственных препаратов	БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2022. Т.22. №3. С. 331–346
18	Солдатов А.А. Авдеева Ж.И. Горенков Д.В. и др.	Эффективность применения препаратов на основе иммуноглобулинов плазмы и моноклональных антител для лечения и профилактики COVID-19	Иммунология 2022. Т. 43. №5. С.485-503
19	Саяпина Л.В. Давыдов Д.С. Бондарев В.П.	Совершенствование подходов по верификации вакцинного штамма <i>Francisella tularensis</i> 15 НИИЭГ в процессе длительного хранения	Проблемы особо опасных инфекций 2022. №3. С 37-144
20	Бинятова А.С. Юнасова Т.Н. Ильясова Т.Н. и др.	Анализ качества комбинированной отечественной вакцины для профилактики кори, краснухи и паротита	Вопросы вирусологии 2022. Т.67. №5. С.414-422



**Оценка стабильности фенотипических
свойств, в т.ч. спектров биохимической
активности и антигенных характеристик
коллекционных штаммов
микроорганизмов**



ЗАДАЧА 2

Результаты проведенных исследований

-подготовлены и актуализированы паспорта коллекционных штаммов бактерий типов коллекционных штаммов бактерий семейств Enterobacteriaceae, Neisseriaceae, Pasteurellaceae, депонированных в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов III-IV групп патогенности – 32 ед.;

-подтверждена стабильность антигенной структуры штаммов и спектра активности при хранении в лиофилизированном виде на протяжении не менее чем 30 лет;

-экспериментально подобраны оптимальные параметры лиофильного высушивания коллекционных штаммов микроорганизмов



Разработка рекомендаций к стандартным образцам, используемых при оценке качества биологических лекарственных препаратов

-подготовлены рекомендации по аттестации стандартных образцов для подтверждения подлинности структуры рекомбинантных терапевтических белков



Разработка Методических рекомендаций

«Порядок ведения коллекций патогенных микроорганизмов»	Давыдов Д.С.
«Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов VIII фактора свертывания крови в странах ЕАЭС»	Авдеева Ж.И. Солдатов А.А. Мосягин В.Д.
«Порядок проведения испытания стерильности БЛП»	Бердникова З.Е. Суханова С.М. Тихонова А.С.



3 этап НИР-2

Результаты исследований послужат основой для подготовки на 3 этапе НИР:

Руководство - 1

«Требования к стандартным образцам в досье на биологические лекарственные средства»

Методические рекомендации - 8

1. «Рекомендации для обеспечения качества, безопасности и эффективности комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов в странах ЕАЭС»; 2. «Порядок отбора кандидатных производственных штаммов литически активных бактериофагов и правила ведения коллекций производственных штаммов бактериофагов»; 3. «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: низкомолекулярный гепарин»; 4. «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: эритропоэтин»; 5. «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: соматотропин»; 6. «Особенности оценки основных показателей качества, эффективности и безопасности вакцин против папилломавирусной инфекции»; 7. «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналогов) препаратов в странах ЕАЭС: филграстим»; 8. «Требования к материалам досье на биотерапевтические белки при внесении изменений в странах ЕАЭС»

Диссертационных работы – 7

1. «Оптимизация количественной оценки фенола и тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах»; 2. «Усовершенствование технологии производства и методов контроля концентрированной очищенной культуральной антирабической вакцины»; 3. «Разработка стандартного образца количественного содержания иммуноглобулинов классов G, A, M»; 4. «Разработка унифицированных методик определения стабилизаторов углеводной природы в биологических лекарственных препаратах»; 5. «Совершенствование методологии оценки физико-химических показателей качества биологических лекарственных препаратов»; 6. «Совершенствование метода оценки содержания антирезус Rh0(D) антител иммуноглобулинов G в лекарственных препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D)»; 7. «Стандартизация методов определения специфической активности дифтерийного и столбнячного анатоксинов- компонентов комбинированных вакцин in vivo и in vitro»

Объекты интеллектуальной собственности – 2

1. "Определение стабилизаторов углеводной природы в биологических лекарственных препаратах ионообменной ВЭЖХ" - до 31.01.2023 2. "Определения полисорбата-80 в биологических лекарственных препаратах" - до 31.03.2023



Спасибо за внимание!