



ФГБУ «НЦЭСМП»
Минздрава России

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

Научные руководители НИР:

Мовсисянц Арташес Авакович

начальник ИЦЭК МИБП, доктор мед. наук, профессор

Коровкин Алексей Сергеевич

директор ЦЭК МИБП, кандидат мед.наук



Проведение прикладных научных исследований по стандартизации существующих и разработке новых (перспективных) методов оценки качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов.

Изучение свойств коллекционных штаммов микроорганизмов



- 1. Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств.**
- 2. Совершенствование методологических подходов к оценке качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методик контроля.**
- 3. Оценка стабильности фенотипических свойств, в т.ч. спектра биохимической активности и антигенных характеристик коллекционных штаммов микроорганизмов.**
- 4. Разработка требований к стандартным образцам, используемых при оценке качества биологических лекарственных препаратов.**



Задача № 1: Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств

3

Результаты 2021 г

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
1	Методические рекомендации : «Оценка качества лечебно-профилактических бактериофагов по показателям «Подлинность» и «Специфическая активность»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения
2	Методические рекомендации: «Оценка иммуногенности биотерапевтических препаратов в странах ЕАЭС»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения
3	Методические рекомендации : «Вакцинный штамм Francisellatularensis 15 НИИЭГ: порядок обращения»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения
4	Методические рекомендации : «Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов IX фактора свертывания крови в странах ЕАЭС»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения



Задача № 1: Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств

4

Результаты 2022 г

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
1	Методические рекомендации: «Порядок ведения коллекций патогенных микроорганизмов»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения Получены положительные рецензии: ФГБУ «НИЦЭМ им Н.Ф.Гамалеи Минздрава России от 09.11.2023 № 67/01-05-1606; ФГБНУ НИИВС им И.И.Мечникова
2	Методические рекомендации: «Порядок проведения испытания стерильности биологических лекарственных препаратов»	Межучрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения Акт внедрения : ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора от 30.11.2023
3	Методические рекомендации: «Оценка эффективности и безопасности плазменных и рекомбинантных препаратов VIII фактора свертывания крови в странах ЕАЭС»	Учрежденческий; опубликованы на сайте Учреждения



Задача № 1: Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств

5

Результаты 2023 г

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
1	Методические рекомендации: «Рекомендации для обеспечения качества, безопасности и эффективности комбинированных вакцин на основе дифтерийного и столбнячного анатоксинов в странах ЕАЭС»	Учрежденческий
2	Методические рекомендации: «Порядок отбора кандидатных производственных штаммов литически активных бактериофагов и правила ведения коллекций производственных штаммов бактериофагов»	Учрежденческий получена положительная рецензия от НПЦ «Микромир»
3	Методические рекомендации: «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: низкомолекулярный гепарин»	Учрежденческий
4	Методические рекомендации: «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: эритропоэтин»	Учрежденческий



Задача № 1: Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств

6

Результаты 2023 г продолжение

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
5	Методические рекомендации «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: соматотропин»	Учрежденческий
6	Методические рекомендации «Особенности оценки основных показателей качества, эффективности и безопасности вакцин против папилломавирусной инфекции»	Учрежденческий
7	Методические рекомендации «Оценка эффективности и безопасности биоподобных (биоаналоговых) препаратов в странах ЕАЭС: филграстим»	Учрежденческий
8	Методические рекомендации «Требования к материалам досье на биотерапевтические белки при внесении изменений в странах ЕАЭС»	Учрежденческий



Результаты 2021 г

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
1	Разработаны и обоснованы условия определения ионов алюминия в сорбированных препаратах методом атомно-абсорбционной спектроскопии с электротермической атомизацией.	Отраслевой Проект ОФС Определение алюминия в биологических лекарственных препаратах (Взамен ОФС.1.7.2.0016.15) патент «Способ количественного определения ионов алюминия атомно-абсорбционной спектрометрией с электротермической атомизацией» (№ 2799235 от 04.07.2023)
2	Оценена сопоставимость результатов определения фенола в иммунобиологических лекарственных препаратах методами ГЖХ, ВЭЖХ, спектрофотометрическим и колориметрическим. Аттестованы 2 ФСО: ФСО ГФ РФ 3.1.00449, ФСО ГФ РФ 3.1.00451	Отраслевой Проект ОФС Определение фенола в биологических лекарственных препаратах (Взамен ОФС.1.7.2.0028.18); Приказ о внесении в Реестр ФСО № 24 от 02.02.2022



Результаты 2021 г продолжение

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
3	Разработан и аттестован ФСО интерферона бета-1b для оценки подлинности первичной структуры субстанций интерферона бета-1b методом пептидного картирования.	Учрежденческий Получен патент «Способ подтверждения структуры рекомбинантного интерферона бета-1b» (№ 2780675 от 28.09.2022)
4	Разработан кандидат в ФСО содержания примеси Ig A в препаратах ИГЧ, который может быть использован для количественного определения содержания примеси IgA в препаратах ИГЧ методами РИД и ИФА.	
5	Разработана и валидирована методика оценки аллергенной активности (ИФА-ингибиции) препаратов аллергенов из пыльцы амброзии. Разработан и аттестован кандидат в стандартный образец аллергенспецифической сыворотки, содержащий IgE-антитела к аллергену из пыльцы амброзии	



Результаты 2022 г

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
1	Разработана технологии получения лиофилизированной формы стандартных образцов аллергенов и аллергенспецифических сывороток для методов оценки подлинности и аллергенной активности, основанных на иммуноферментном анализе (ИФА).	Учрежденческий Получен патент «Способ получения лиофилизированной формы стандартного образца сыворотки, содержащего аллергенспецифический иммуноглобулин Е (варианты)» (№ 2802333 от 24.08.2023)
2	Усовершенствована методика количественной оценки содержания анти-D-антител в препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D);	Учрежденческий Патент №2777845 Способ количественного определения анти-D-антител IgG в препаратах иммуноглобулина человека антирезус Rh0(D)



Результаты 2022 г продолжение

№ п/п	Наименование результата	Уровень внедрения
3	Усовершенствована методика количественной оценки содержания примеси иммуноглобулина А в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека на основе радиальной иммунодиффузии и ИФА. Аттестован ФСО ГФ РФ 3.1.00454	Отраслевой Приказ о внесении в Реестр ФСО № 387 от 23.12.2022 Получен патент «Композиция для определения содержания иммуноглобулинов IgA в лекарственных препаратах» (№ 2794887 от 25.04.2023)
4	Совершенствование методики выявления контаминации микоплазм в БЛП: изучена стабильность тест-штамма <i>A. Laidlawii</i> ; наработаны образцы главного банка для аттестации кандидата в ФСО; планируется продолжение исследований в 2024-2026 гг.	
5	Разработана методика определения присутствия ЛПС в клетках <i>B. pertussis</i> на основе метода иммуноферментного анализа (ИФА); планируется продолжение исследований в 2024-2026 гг.	



Результаты 2023 г

№ п/п	Наименование результата	Внедрения
1	Разработана и валидирована модифицированная методика количественного определения полисорбата 80 в биологических лекарственных препаратах (БЛП) на основе метода эксклюзионной ВЭЖХ.	Подана заявка на изобретение «Определения полисорбата-80 в биологических лекарственных препаратах» (№ 2023117689 от 05.07.2023)
2	Разработана и валидирована модифицированная методика количественного определения стабилизаторов углеводной природы (сорбитола, маннитола, трегалозы, глюкозы, лактозы, сахарозы и мальтозы) в БЛП на основе метода ВЭЖХ с рефрактометрическим и амперометрическим детектированием.	Подана заявка на изобретение «Определение стабилизаторов углеводной природы в биологически активных препаратах» (№ 2023118379 от 12.07.2023)



Результаты 2023 г продолжение

№ п/п	Наименование результата	Внедрения
3	Разработан и аттестован ФСО для оценки подлинности рекомбинантного интерферон альфа-2b методом пептидного картирования	Отраслевой ФСО ГФ РФ Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (безметиониновая форма) ФСО.3.2.00456 Приказ о внесении в Реестр ФСО № 307 от 10.11.2023
4	Разработан и аттестован ФСО для оценки подлинности и специфической активности рекомбинантного интерферон альфа-2b биологическим методом	Отраслевой ФСО ГФ РФ Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный (специфическая активность) ФСО.3.2.00455 Приказ о внесении в Реестр ФСО № 174 от 30.06.2023



Результаты 2023 г продолжение

№ п/п	Наименование результата	Внедрения
5	Проведена валидация ЛАЛ-теста для определения содержания бактериальных эндотоксинов в вакцине брюшнотифозной ВИ-полисахаридной	Заключение о внедрении ООО «ГРИТВАК» от 04.12.2023 № 01/041223
6	Совместно с ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России, ФБУН ГНЦ ПМБ и Ассоциацией «ФЛМ» разработан ГОСТ Р 70393-2022 Национальный стандарт Российской Федерации. Изделия медицинские для диагностики <i>in vitro</i> . Приготовление, производство, хранение и испытания питательных сред	Утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 13.10.2022 N 1132-ст) . Дата введения 01.10. 2023



Задача № 3 Оценка стабильности фенотипических свойств, в т.ч. спектра биохимической активности и антигенных характеристик коллекционных штаммов микроорганизмов

14

Результаты 2021-2023 г г.

№ п/п	Наименование результата
1	<p>Охарактеризована стабильность свойств коллекционных штаммов бактерий, подлежащих применению при производстве и контроле качества средств диагностики, профилактики и лечения инфекционных заболеваний человека в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов (ГКПМ) III-IV групп патогенности:</p> <p>2021 г. - подготовлены и актуализированы 57 паспортов коллекционных штаммов бактерий семейств <i>Corynebacteriaceae</i>, <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Neisseriaceae</i>, <i>Staphylococcaceae</i> – актуальных возбудителей вакциноуправляемых инфекций;</p> <p>2022 г. - подготовлены и актуализированы 32 паспорта коллекционных штаммов бактерий семейств <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Neisseriaceae</i>, <i>Pasteurellaceae</i>; в том числе 18 штаммов бактерий актуальных возбудителей вакциноуправляемых инфекций</p> <p>2023 г. - подготовлены и актуализированы 51 паспорт коллекционных штаммов бактерий семейств <i>Enterobacteriaceae</i>, <i>Burkholderiaceae</i>, <i>Pseudomonadaceae</i>, <i>Staphylococcaceae</i>, <i>Streptococcaceae</i>.</p>
2	<p>Результаты исследований спектра биохимической активности, антигенной структуры и корректности таксономической номенклатуры коллекционных микроорганизмов III-IV групп патогенности типов <i>Actinobacteria</i>, <i>Proteobacteria</i>, <i>Firmicutes</i>, подтвердили стабильность фенотипических свойств коллекционных штаммов, которые могут применяться для производства и оценки качества лекарственных и диагностических препаратов.</p>



Задача № 3 Оценка стабильности фенотипических свойств, в т.ч. спектра биохимической активности и антигенных характеристик коллекционных штаммов микроорганизмов

15

Результаты 2021-2023 г г.

№ п/п	Наименование результата
3	<p>Подтверждена возможность подбора аналогов культур микроорганизмов, депонированных в национальных коллекциях других стран и применяемых при производстве и контроле качества биологических лекарственных препаратов и медицинских изделий, а также для оценки качества лабораторных исследований. Подтверждена возможность применения исследованных штаммов, относящихся к категории контрольных (тест-культур).</p>
4	<p>Стандартизована методика получения лиофилизированных образцов коллекционных штаммов патогенных микроорганизмов.</p> <p>Подготовлена и утверждена Рабочая инструкция РИ ИЦМП-ЛР-БНК-003 «Порядок проведения процесса лиофилизации», в которой установлены параметры лиофилизации образцов штаммов микроорганизмов, депонированных в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.</p>



Результаты

Разработано Руководство по формированию материалов раздела по стандартным образцам в досье на биологические лекарственные средства.

- Руководство конкретизирует требования к представлению материалов по стандартным образцам в досье на биологические лекарственные средства.
- Руководство обеспечит единый подход к представлению материалов по стандартным образцам и их оценке экспертами уполномоченного органа
- Руководство предназначено для заявителей, разработчиков и экспертов уполномоченного органа

Получен акт внедрения Руководства от АО «Нацимбио» от 21.11.2023;

Получена положительная рецензия от ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора от 24.11.2023 № 5000/4478;

Получена положительная рецензия от АО «Вектор-Биальгам» от 12.12.2023 № 908ЛГ



Обобщенные результаты исследования по задачам НИР 2021-2023

17

Задача № 1. Научный анализ и разработка современных подходов к научной экспертизе биологических лекарственных средств:

Подготовлены методические рекомендации, предназначенные для использования субъектами обращения лекарственных средств – 15 наименований; утвержден и введен в действие ГОСТ.

Задача № 2. Совершенствование методологических подходов к оценке качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методик контроля:

- ✓ разработаны 6 методик,
- ✓ модифицированы 6 методик,
- ✓ внесено в реестр ФСО ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России 5 новых ФСО ГФ РФ;
- ✓ 2 проекта ОФС одобрено Фармакопейным комитетом ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России (Протокол от 13.10.2023 № 14);
- ✓ получено 5 патентов;
- ✓ подано 2 заявки на регистрацию результатов интеллектуальной деятельности.



Обобщенные результаты исследования по задачам НИР 2021-2023

18

Задача № 3. Оценка стабильности фенотипических свойств, в т.ч. спектра биохимической активности и антигенных характеристик коллекционных штаммов микроорганизмов:

определены и подтверждены фенотипические характеристики и подлинность коллекционных штаммов патогенных бактерий – **140 ед**; в том числе проведена аттестация **75** штаммов бактерий – актуальных возбудителей вакциноуправляемых инфекций; стандартизована и внедрена методика получения лиофилизированных образцов коллекционных штаммов патогенных микроорганизмов

Задача № 4. Разработка требований к стандартным образцам, используемых при оценке качества биологических лекарственных препаратов.

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



Публикации, лекции, диссертации

В соответствии с утвержденным Планом подготовки и представления в печать научных публикаций опубликовано:

- 2021 г. - **18** научных статей;
- 2022 г. - **20** научных статей;
- 2023 г. - **24** научных статей.

Проведены **две** обучающие лекции.

Защищены диссертации по теме исследования НИР:

- 2021 г - защищена **1** докторская диссертация;
- 2022 г. - защищена **1** кандидатская диссертация;
- 2023 г. - защищена **1** кандидатская диссертация.

Ученым Советом ФБГУ «НЦЭСМП» Минздрава России в 2023 г. рекомендованы к защите **2** кандидатских и **1** докторская диссертации.



Задачи научно-исследовательской работы за 2021-2023 гг.

**«Разработка перспективных направлений совершенствования экспертизы качества, эффективности и безопасности биологических лекарственных препаратов и стандартизация методов их оценки»
выполнены в полном объеме.**

Полученные результаты могут быть использованы для совершенствования научно-методической базы экспертной оценки качества биологических лекарственных препаратов, их эффективности и безопасности, как в деятельности Учреждения, так и для использования субъектами обращения лекарственных средств.



Благодарю
За внимание!