

К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов

В.П. Бондарев, Т.М. Каргина, Е.И. Саканян

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

Резюме: Проведен анализ отечественных и зарубежных нормативных документов, регламентирующих современные требования к оценке качества консервантов. Обоснована актуальность разработки современных требований, предъявляемых к оценке качества и стандартизации консервантов, используемых в производстве иммунобиологических лекарственных препаратов в рамках надлежащей производственной и лабораторной практики (GMP и GLP). В результате проведенного анализа показано преимущественное содержание в составе иммунобиологических лекарственных препаратов таких консервантов как тиомерсал, фенол и формальдегид, систематизированы и приведены требования к ним. Охарактеризованы международные и отечественные методы количественного определения тиомерсала, фенола, формальдегида и предъявляемые к ним требования. Результаты проведенных исследований использованы при разработке проектов ОФС по методам количественного определения тиомерсала, фенола и формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проекты ОФС утверждены протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее и подготовлены к включению в Государственную фармакопею Российской Федерации XIII издания. Постоянное увеличение номенклатуры иммунобиологических лекарственных препаратов свидетельствует о необходимости продолжения исследований консервантов, входящих в их состав, изучения их свойств, механизма действия, сочетания с другими консервантами.

Ключевые слова: консерванты; тиомерсал; фенол; формальдегид; иммунобиологический лекарственный препарат.

Библиографическое описание: Бондарев ВП, Каргина ТМ, Саканян ЕИ. К вопросу оценки качества консервантов, используемых в современной практике производства иммунобиологических лекарственных препаратов (обзор). Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (1): 53–58.

ON THE ISSUE OF ASSESSING THE QUALITY OF PRESERVATIVES USED IN CURRENT PRACTICE OF IMMUNOBIOLOGICAL PREPARATIONS PRODUCTION

V.P. Bondarev, T.M. Kargina, E.I. Sakanyan

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

Abstract: The analysis of national and foreign normative documents regulating modern requirements for preservative quality assessment has been performed. The need for elaboration of modern requirements for quality assessment and standardization of preservatives used in the production of immunobiological preparation in accordance with the good manufacturing and laboratory practice (GMP and GLP) has been justified. The conducted analysis has shown that the most common preservatives in immunobiological preparations are thiomersal, phenol and formaldehyde. The requirements for these preservatives have been elaborated and systematized. International and national assay methods and requirements for thiomersal, phenol, formaldehyde, have been characterized. The results of the studies have been used in elaboration of general chapters related to the assay of thiomersal, phenol and formaldehyde in immunobiological preparations. The projects of general chapters have been approved the minutes of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia and proposed for inclusion in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation XIII edition. The constant increase in the range of immunobiological preparations shows the need for further research of preservatives as a part of their content, as well as for studying their properties, mechanism of action and combinations with other preservatives.

Key words: preservatives; thiomersal; phenol; formaldehyde; immunobiological preparation.

Bibliographic description: Bondarev VP, Kargina TM, Sakanyan EI. On the issue of assessing the quality of preservatives used in current practice of immunobiological preparations production. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (1): 53–58.

В настоящее время необходимость изучения требований, предъявляемых к оценке качества и стандартизации консервантов, используемых в производстве иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП) в рамках надлежащей производственной и лабораторной практики (GMP и GLP), остается актуальной [1–6].

Каждый из применяемых в производстве ИЛП консервантов имеет определенные ограничения по содержанию в препаратах ввиду токсичности, поэтому их используют только в тех случаях, когда предотвратить контаминацию невозможно.

Важность изучения данного вопроса усиливается тем, что в настоящее время фармакопейные статьи (ФС) на ИЛП, включенные в Государственную фармакопею (ГФ) СССР IX и X изданий, до настоящего времени не пересматривались и не переиздавались. Перечень ИЛП, содержащих в своем составе консерванты, был весьма ограничен: 9 ФС по вакцинам и 5 ФС по анатоксинам [7, 8].

Цель работы – систематизация требований отечественных ОФС и ФС, монографий европейской (ЕФ) и американской (ФСША) фармакопей, а также рекомендаций Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ),

предъявляемых к консервантам, входящим в состав ИЛП, на примере тиомерсала, фенола и формальдегида.

Эффективность и безопасность ИЛП во многом зависит от консерванта, используемого для разработки этой категории лекарственных препаратов (ЛП). Введение консервантов в состав ИЛП проводится в тех случаях, когда сохранение стерильности в процессе хранения и последующего применения нельзя гарантировать.

При производстве ИЛП используют только те консерванты, которые разрешены к медицинскому применению соответствующими нормативными документами: ФС или специальными ГОСТ и ТУ.

К консервантам ИЛП предъявляют определенные требования, они должны быть: биологически безвредными, нетоксичными, химически индифферентными по отношению к веществам, входящим в состав препарата, материалам технологического оборудования, упаковочным материалам, к факторам окружающей среды – в процессе производства препарата и при его последующем хранении.

Кроме того, для обеспечения и сохранения стерильности ИЛП консерванты должны обладать широким спектром антимикробного действия; иметь хорошую растворимость; быть совместимыми с лекарственными и вспомогательными веществами; быть стабильными в широком интервале рН и температуры окружающей среды в течение срока годности ЛП; не влиять на органолептические характеристики ЛП; не оказывать токсическое действие и не вызывать аллергические реакции; должны проявлять необходимые функциональные свойства при минимальном содержании в препарате; не препятствовать проявлению требуемого фармакологического эффекта.

Существует два критерия, по которым оценивают консерванты для ЛП:

- эффективность, которая определяется степенью выраженности их бактерицидного или бактериостатического действия. Ее оценивают по фактору редукции (RF) – логарифму отношения числа внесенных микроорганизмов в исследуемый образец к числу оставшихся. Обычно фактор редукции должен быть не менее трех для бактерий и не менее двух для грибов, т.е. консервант должен уменьшать число бактерий и грибов не менее чем в 1000 и 100 раз соответственно. Эффективность консерванта проверяют уже в составе того или иного ЛП, потому что на нее оказывают влияние другие компоненты;

- безопасность, т.е. безвредность для организма. Многие консерванты очень токсичны, поэтому, их вводят в состав препарата в небольших концентрациях, при которых токсичность проявляется слабо или не проявляется совсем [9].

Консерванты могут быть представлены в виде:

- неорганических соединений (препараты серебра, серебряная вода и др.). Это в основном соли тяжелых металлов, которые вызывают гибель микроорганизмов при небольших разведениях;

- металлоорганических соединений – органические соединения ртути, обладающие большой антимикробной активностью и в малых дозах не токсичные для человека. К таким веществам относятся: тиомерсал; метафен; фенилртутные соли;

- органических соединений: различные спирты (этиловый, бензиловый, фенилэтиловый, хлорбутанол-

гидрат и др.); фенолы (собственно фенол, трихлоркрезол); органические кислоты (бензойная кислота и ее натриевая соль, сорбиновая кислота и ее производные), формальдегид, сложные эфиры и др. [10].

Механизмы воздействия консервантов на микроорганизмы различны и определяются их химическим строением. Основным результатом при этом является нарушение жизненных функций клетки микроорганизма, чаще всего происходит инактивация белковой части клеточных ферментов. В зависимости от степени инактивации наступает либо гибель клетки микроорганизма, либо замедление ее жизненных функций. Скорость и глубина превращений (температура, концентрация, фазовое состояние, рН среды и т.д.), так и химических факторов.

Немаловажное значение имеет способ фиксации консервантов биологическими средами или объектами, входящими в систему ЛП, в частности, использование адсорбции. Как правило, консерванты вводятся в ИЛП перед стерилизацией.

С целью подавления посторонней микрофлоры в процессе производства и хранения ИЛП наиболее часто в качестве консервантов используют тиомерсал, фенол и формальдегид. Указанные консерванты входят в состав ряда вакцин (бактериальных и вирусных), анатоксинов, аллергенов и др. Некоторые консерванты (формальдегид, тиомерсал) используются как инактиваторы или нейтрализаторы при производстве ИЛП, и их содержание в готовой форме ИЛП минимально, на уровне следовых количеств [10, 11].

В ГФ XI издания в качестве антисептических веществ для инъекционных растворов, других лекарственных форм (ЛФ) сывороток и вакцин указаны: фенол (0,25–0,3%); хлороформ (0,5%); мертиолят (тиомерсал) (0,01%) и др. [12].

В настоящее время в Российской Федерации консерванты, наиболее часто используемые в практике производства ИЛП, в зависимости от выполняемой ими функции содержатся в различных концентрациях в широком диапазоне: тиомерсал – от 25 до 115 мкг/мл; фенол – от 0,15% до 0,4%; формальдегид – от 0,001% до 0,2%.

При разработке национальных требований к качеству ИЛП многие страны руководствуются рекомендациями ВОЗ, так как экспертный комитет по биологической стандартизации ВОЗ рассматривает и публикует соответствующие рекомендации по ИЛП [3].

Согласно этим рекомендациям, использование консервантов практикуется, прежде всего, для сорбированных вакцин, а также препаратов, выпускаемых в многодозовой упаковке. Многодозовые флаконы применяются во всех странах мира. По сравнению с однодозовыми, многодозовые флаконы требуют меньше места в холодовой цепи, могут быть использованы в ряде последующих сеансов иммунизации, что приводит к значительному сокращению затрат, связанных с реализацией программ иммунизации [13].

В таблице 1 приведен перечень наиболее распространенных ИЛП, в состав которых входят консерванты.

Сведения, представленные в таблице, позволяют сделать заключение о преимущественном содержании в составе ИЛП таких консервантов, как тиомерсал, фенол и формальдегид.

Тиомерсал. $C_9H_9HgNaO_2S$ натрий этил [2-сульфанилбензоато(2-)-0,S] меркурат (1-). Тиомер-

сал – органическое соединение, в состав которого входит органическая соль ртути, оказывает бактериостатическое и фунгистатическое действие, применяется как антисептик и консервант, добавляемый в некоторые инактивированные вакцины для предотвращения роста бактерий и грибов, в качестве консерванта.

Тиомерсал используется с 1930-х годов в производстве некоторых вакцин и других медицинских препаратов, и по настоящее время он является наиболее распространенным консервантом как в России, так и во всех развитых странах мира. В большинстве производимых в России вакцин тиомерсал содержится в концентрации 1:10000 (100 мкг/мл), т.е. в одной прививочной дозе (0,5 мл) присутствует минимальное количество тиомерсала – 0,05 мг (50 мкг) и требования к его качеству не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канаде и других странах [14].

Отсутствуют свидетельства, дающие основание полагать, что содержащееся в вакцинах количество тиомерсала представляет опасность для здоровья. Тиомерсал используется в производстве ряда вакцин, например, некоторых вакцин против коклюша, в качестве составной части производственного процесса для обеспечения безопасности и эффективности продукции [15, 16].

Живые вакцины, такие как полиомиелитная вакцина для приема внутрь, вакцина против желтой лихорадки, вакцины против кори, паротита, краснухи не содержат тиомерсал, поскольку это вещество может уничтожать компонент вакцины, ответственный за формирование иммунитета.

К ИЛП, содержащим тиомерсал, относятся: вакцины и анатоксины против коклюша, дифтерии и столбняка (АКДС, АДС, АДС-М, АД, АС); анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный; три и тетра анатоксины; вакцина против гепатита В; вакцина гриппозная инактивированная. Количество антимикробного консерванта – тиомерсала, в различных сорбированных вирусных вакцинах отечественного и зарубежного производства по нормативным требованиям составляет от 30 до 115 мкг/мл, а в бактериальных (вакцинах, анатоксинах) его содержание колеблется в пределах от 80 до 120 мкг/мл. Требования к его качеству и методам контроля в нашей стране не отличаются от таковых в США, Великобритании, Франции, Германии, Канады и др. странах [1, 2, 17–19].

Кроме того, некоторые вакцины содержат лишь следы тиомерсала (<0,5 мкг на дозу), если при производстве вакцины он использовался только в качестве инактивирующего вещества без добавления в конечный продукт в качестве консерванта.

Анализ ИЛП, содержащих в своем составе в качестве консерванта тиомерсал, в РФ и за рубежом осуществляется с использованием различных методов: колориметрического, полярографического и атомно-абсорбционного. Каждый из перечисленных методов характеризуется определенными достоинствами и недостатками [1, 2, 20].

Для контроля тиомерсала (мертиолята) в отечественной фармакопее (ГФ СССР IX, X изданий) использовался колориметрический метод определения дитизоната ртути [7, 8]. Колориметрический метод, применя-

Таблица 1

ПЕРЕЧЕНЬ ИЛП С УКАЗАНИЕМ КОНСЕРВАНТА И ЕГО КОНЦЕНТРАЦИИ

№	Наименование ИЛП	Физическое состояние	Наименование консерванта, концентрация
1	Брюшнотифозная химическая	Жидкая	Тиомерсал 1:10000
2	Вакцина против гепатита В	Жидкая	Тиомерсал 1:10000
3	Гриппозные инактивированные	Жидкая	Формальдегид <0,02 мкг/мл или Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
4	АД -М анатоксин	Жидкий	Тиомерсал 1:10000
5	АС- анатоксин	Жидкий	Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
6	АКДС-вакцина	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
7	АДС-анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
8	АДС-М анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
9	Анатоксин стафилококковый очищенный адсорбированный, суспензия для подкожного введения	Жидкий	Формальдегид не более 30 мкг/мл
10	Коклюшная инактивированная (в составе АКДС)	Жидкая	Тиомерсал 1:10000 (100 мкг/мл)
11	Три -анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
12	Тетра-анатоксин	Жидкий	Формальдегид не более 100 мкг/мл
13	Вакцина сибиреязвенная комбинированная	Сухая	Формальдегид не более 10 мкг/мл
14	Вакцина лептоспирозная, инактивированная	Жидкая	Фенол не более 0,3% (300 мкг/мл)
15	Холерная (холерогенанатоксин + 0-антиген)	Сухая и жидкая	Формальдегид не более 0,2% (для жидкой)
16	Холерная инактивированная	Сухая и жидкая	Фенол 0,25% (для жидкой)
17	Вакцина для профилактики гепатита А культуральная очищенная концентрированная адсорбированная инактивированная жидкая	Жидкий	Формальдегид не более 150 мкг/мл
18	Вакцина японского энцефалита культуральная инактивированная	Жидкая	Формальдегид 0,01%

емый для контроля тиомерсала, в течение более чем 45 лет существенно не изменился. Колориметрический метод основан на колориметрическом определении ртути дитизоната однозамещенного, образующегося в результате взаимодействия свободных ионов ртути, выделенных из тиомерсала, с дитизоном (дифенилтиокарбазон, 2-фенилгидразид фенилазотиомираваиной кислоты, H₂Dz). Колориметрический метод достаточно длительный и трудоемкий, требующий приготовления и использования большого количества реактивов и связан с необходимостью обеспечения безопасности в работе, так как данным методом выполняются исследования ртутьсодержащего органического соединения.

Показатели повторяемости и воспроизводимости результатов анализа колориметрическим методом не всегда удовлетворяют предъявляемым требованиям, что приводит к дополнительным аналитическим исследованиям.

Наряду с колориметрическим методом контроля тиомерсала (мертиолята) приводится полярографический метод, сущность которого заключается в определении полярографической активности тиомерсала. Однако, он не нашел широкого применения в РФ по ряду причин, в первую очередь, связанных с необходимостью обеспечения безопасности работы в отдельном помещении с использованием капельного ртутного электрода и газообразного азота [20, 21].

Подготовлен проект ОФС «Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах», в который одним из методов определения тиомерсала в ИЛП впервые включен метод электротермической атомно-абсорбционной спектроскопии (ЭААС). Проект ОФС предназначен к последующему включению в ГФ XIII издания [22, 23].

Метод основан на измерении оптической плотности атомного пара (ртути), получаемого при электротермической атомизации исследуемого образца. Сигнал максимального поглощения атомами ртути прямо пропорционален концентрации тиомерсала в исследуемом образце. Метод ЭААС имеет ряд преимуществ перед колориметрическим и полярографическим методами контроля, так как позволяет проводить прямое определение тиомерсала, что является более безопасным, не требует использования реактивов, минимально затратен по времени и количеству анализируемого образца. Содержание тиомерсала в испытуемом образце определяют по калибровочному графику. Методика валидирована с учетом нормативных требований, при которых содержание тиомерсала в ИЛП находится в диапазоне от 25 до 120 мкг/мл. С учетом высокой чувствительности ЭААС этот метод применим также для анализа остаточного содержания тиомерсала (от 5 нг/мл) [22–24].

В монографии ЕФ 8-го изд. на ИЛП (анатоксины, бактериальные и вирусные вакцины) рекомендуется проводить анализ антимикробного консерванта любым пригодным химическим или физико-химическим методом без указания конкретного консерванта и метода анализа, но с отметкой нормативных требований: «концентрация антимикробных консервантов не должна быть ниже минимально эффективной и не должна превышать указанную на этикетке более чем на 15%» [1].

В ФСША (USP 37–NF 32) тиомерсал, как один из антимикробных консервантов, указан в монографии 1235 «Вакцины, применяемые для человека» с изложением

полярографического метода определения [2]. В монографии ФСША для определения тиомерсала указан метод атомно-абсорбционной спектроскопии в воздушно-ацетиленовом пламени [25].

В подготовленном проекте ОФС «Определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах» предусмотрено количественное определение тиомерсала тремя методами: колориметрическим, полярографическим и методом ЭААС в ИЛП [23].

Фенол. C₆H₅OH. Фенол (гидроксibenзол, устаревшее название – карболовая кислота) – простейший представитель класса фенолов, обладает специфическим запахом, умеренно растворим в воде (6 г на 100 г воды), в растворах щелочей, в спирте, в бензоле, в ацетоне. Растворы фенола обладают бактерицидной активностью в отношении вегетативных форм микроорганизмов; слабо влияют на споры. В вакцинах фенол присутствует как антисептик, обеспечивающий стерильность препарата. По механизму действия фенол является сильным протоплазматическим ядом, обладающим выраженной токсичностью по отношению ко всем типам клеток организма. В основе его цитотоксического эффекта лежит способность вызывать денатурацию и осаждение клеточных белков.

Содержание фенола в ИЛП (вакцины) по установленным нормативным требованиям: не более 0,15 (0,75 мг/доза) (Вакцина брюшнотифозная Ви-полисахаридная; Вакцина дизентерийная против шигелл Зонне липополисахаридная). Нормативные требования содержания фенола в различных аллерженах (более 100 наименований) колеблется в пределах от 0,2 до 0,4% [12, 26].

Для контроля фенола в отечественной фармакопее (ГФ СССР IX, X изданий) использовался метод, основанный на бромировании фенола и последующем йодометрическом определении избытка брома. Метод был рекомендован для анализа антирабической вакцины, туберкулина, вакцины АКДС, гонококковой и стафилококковой вакцин. Для анализа антирабической вакцины и туберкулина фенол предварительно отгоняли для получения чистого фенола [7, 8]. Впоследствии для анализа антирабической вакцины был рекомендован метод, основанный на свойстве реактива Фолина давать цветную реакцию с фенолом [21]. Указанные методы достаточно трудоемки, и для проведения контроля фенола требовалось соблюдение определенных мер безопасности при перегонке фенола, так как образующиеся пары фенола взрывоопасны. Необходимость использования перечисленных методов анализа отпала, поскольку антирабическая вакцина, туберкулин и вакцина АКДС в настоящее время не содержат фенола.

С 1982 г. предложен спектрофотометрический метод определения фенола первоначально в аллерженах, а затем и в других ИЛП, в которых содержание белкового азота не превышает 0,5 мг/мл [27, 28]. Метод основан на способности фенола поглощать ультрафиолетовый свет и заключается в измерении оптической плотности растворов при двух длинах волн: 269 нм (максимум поглощения фенола) и 290 нм (максимум поглощения окрашенных примесей) с последующим определением содержания фенола по калибровочному графику.

По данным ЕФ 8-го изд. в монографии «Фенол в иммунных сыворотках и вакцинах» изложен колориметрический метод с построением калибровочного графика с использованием буферного раствора рН 9, растворов

аминопиразолона и калия феррицианида [1]. В ФСША в монографии <341> для количественного определения антимикробных консервантов и, в частности для фенола, изложен газохроматографический метод [2].

В настоящее время подготовлен проект ОФС «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах», предназначенный к последующему включению в ГФ XIII издания [29].

Следует отметить, что спектрофотометрический метод, включенный в этот проект ОФС, по сравнению с колориметрическим и газохроматографическим имеет ряд преимуществ, так как прост в исполнении, не требует приготовления специальных реактивов, хорошо воспроизводим, точен и менее затратен по времени.

Формальдегид. CH_2O . Формальдегид – это бесцветный газ с резким запахом, широко известен как консервант при производстве ИЛП. Формальдегид является активным компонентом формалина, обладающим дезодорирующим и дезинфицирующим эффектами.

В производстве вакцин формальдегид применяется не только как консервант, но и используется для химической инактивации вирусов и бактерий, входящих в состав инактивированных вакцин.

Формальдегид добавляют в растворы бактериальных экзотоксинов (дифтерийного, столбнячного и других) для их обезвреживания. В дозе вакцины АКДС (0,5 мл), анатоксинов АДС, АДС–М, АД–М и АС содержится не более 100 мкг формальдегида. Остаточный формальдегид (100 мкг на дозу вакцины) нужен для гарантии предотвращения возврата токсичности анатоксина. Формальдегид в крови человека распадается на составляющие и утилизируется. Присутствие формальдегида в концентрации, которая при введении человеку ниже физиологической исключает канцерогенность вакцины.

В настоящее время анализ ИЛП, содержащих в своем составе в качестве инактиватора (консерванта) формальдегид, в РФ и за рубежом осуществляется с использованием различных модификаций колориметрического метода (РФ, ЕФ 8-го изд.), метода титриметрии с использованием индикатора – бромтимолового синего – ФСША [1, 2].

В ЕФ 8-го изд. определение содержания формальдегида изложено в монографии двумя методами: метод А – визуальный с помощью реактива ацетилацетона, при этом происходит образование желтого окрашивания, интенсивность которого сравнивают с эталонным

раствором; метод В – колориметрический, с построением калибровочного графика, применяется для вакцин, в которых для нейтрализации избыточного формальдегида используют натрия метабисульфит [1].

В ГФ IX издания содержание формальдегида рекомендовано определять визуально или колориметрическим методом: в вакцине против клещевого энцефалита, АКДС – вакцине, анатоксинах АДС, АД, АС. Метод основан на образовании хиноидного красителя при взаимодействии фуксинсернистого реактива с водорастворимыми альдегидами, сопровождающемся появлением малинового окрашивания. Результаты анализа колориметрическим методом рассчитывают по пропорции на основании сравнения окраски препарата со стандартом, имеющим показания оптической плотности наиболее близкие к показаниям оптической плотности испытуемого раствора [7]. В дальнейшем модифицированный метод был усовершенствован с введением построения калибровочного графика, что позволило повысить качество методики и достоверность результатов анализа.

В результате, колориметрический метод количественного определения формальдегида в иммунобиологических препаратах с использованием фуксинсернистой кислоты включен в проект ОФС «Определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах» [30].

ВЫВОДЫ

Проведен обзор отечественных и ведущих зарубежных фармакопей (ЕФ и ФСША) по наличию в них общих и частных монографий, относящихся к консервантам и методам их количественного определения.

Систематизированы и приведены требования к консервантам: тиомерсалу, фенолу и формальдегиду по их содержанию в ИЛП.

Методы количественного определения для каждого консерванта (тиомерсал, фенол, формальдегид), входящего в состав ИЛП, включены в соответствующие ФС на ИЛП.

Подготовлены три проекта ОФС по методам количественного определения тиомерсала, фенола и формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах.

Увеличение номенклатуры ИЛП, включая комбинированные препараты, свидетельствует о необходимости продолжения исследований консервантов, входящих в состав ИЛП, изучения их свойств, механизма действия, сочетания с другими консервантами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейская Фармакопея 8-е изд. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Фармакопея США (USP 37). 2014.
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
4. U.S. Code of Federal Regulations. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.I, 4-1-95.
5. Санитарные правила СП 3.3.2.1288-02 «Производство и контроль медицинских иммунобиологических препаратов для обеспечения их качества».
6. Санитарные правила СП 3.3.2.1288-03 «Надлежащая практика производства МИБП».
7. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медицина; 1961.
8. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина; 1968.
9. Мешкова РА. Руководство по иммунопрофилактике для врачей. М.: Медицина, 1998.

REFERENCES

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. United States Pharmacopoeia. 37th ed. 2014.
3. WHO Expert Committee on Biological Standardization. Good Manufacturing Practices for Biological Products. Technical Report Series № 822 Annex 1, WHO Geneva, 1992.
4. U.S. Code of Federal Regulations. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packing or Holding of Drugs; General (Part 210), Food and Drug Administration, DHHS, 21 CFR CH.I, 4-1-95.
5. Sanitary rules SP 3.3.2.1288-02 «Production and control of medical immunobiological preparations to ensure their quality» (in Russian).
6. Sanitary rules SP 3.3.2.1288-03 «Good manufacturing practices MIBP» (in Russian).
7. The State Pharmacopoeia of USSR. 9th ed. Moscow: Meditsina; 1961 (in Russian).
8. The State Pharmacopoeia of USSR. 10th ed. Moscow: Meditsina; 1968 (in Russian).
9. Meshkova RA. Immunization Guide for Physicians. Moscow: Meditsina; 1998 (in Russian).

10. Вакцины и анатоксины. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
11. Аллерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
12. Государственная фармакопея Российской Федерации. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
13. WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.
14. Программа ООН по окружающей среде. Межправительственный комитет для ведения переговоров по подготовке имеющего обязательную юридическую силу глобального документа по ртути. Краткий обзор информации, представленной правительствами относительно использования ртутных консервантов в медицине, включая вакцины. Третья сессия. Найроби, 31.10–4.11.2011.
15. WHO/VSQ/GEN/94.01-94.11 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 2006. V. 88. Available from: <http://monographs.iarc.fr>.
16. UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases 2008. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Available from: <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>.
17. Вакцина коклюшно-дифтерийно столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина). Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 18.03.2014 № 7.
18. Вакцина гриппозная инактивированная. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
19. Вакцина гепатита В рекомбинантная, дрожжевая. Проект ФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 25.02.2014 № 6.
20. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. М.; 1977.
21. Методические указания по применению физико-химических и химических методов контроля медицинских биологических препаратов. М.; 1982.
22. Каргина ТМ. Применение атомно-абсорбционного спектрометра с электротермическим атомизатором для анализа мертиолята в сорбированных вирусных, бактериальных вакцинах и анатоксинах. Вакцинология–2006. М.; 2006.
23. Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. Протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
24. Методические указания 3.3.2.1886-04-М. Валидация методов контроля химических и физико-химических показателей качества МИБП: организация, порядок проведения и представления результатов.
25. Monograph «Thimerosal». United States Pharmacopeia. USP 37–NF 32. 2014. P. 4930–4931.
26. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» [Электронный ресурс].
27. Волкова РА, Каргина ТМ. Способ определения фенола в аллергенах. Авторское свидетельство № 98940 от 20.03.1981.
28. Физико-химические, химические, физические и иммунохимические методы контроля медицинских иммунобиологических препаратов. ФС 42-3874-99. М.: МЗ РФ; 2000.
29. Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
30. Количественное определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах. Проект ОФС. Утв. протоколом заседания Совета Министерства здравоохранения Российской Федерации по Государственной фармакопее от 28.01.2014 № 4.
10. Vaccines and toxoids. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
11. Tuberculous recombinant allergen in the standard dilution. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
12. The State Pharmacopoeia of USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
13. WHO Manual of Laboratory Methods for Potency Testing of Vaccines used in the WHO Expanded Programme on Immunization. WHO/BLG/95.1.
14. United Nations Environment Programme. The Intergovernmental Negotiating Committee for the preparation of a legally binding global instrument on mercury. A brief overview of the information provided by governments on the use of mercury preservatives in medicine, including vaccines. The third session. Nairobi 31.10-4.11.2011.
15. WHO/VSQ/GEN/94.01-94.11 IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. 2006. V. 88. Available from: <http://monographs.iarc.fr>.
16. UNEP DTIE Chemicals Branch and WHO Department of Food Safety, Zoonoses and Foodborne Diseases 2008. Guidance for identifying populations at risk from mercury exposure. Available from: <http://www.who.int/entity/foodsafety/publications/chem/mercuryexposure.pdf>.
17. Pertussis-diphtheria vaccine for tetanus adsorbed. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 18.03.2014 № 7 (in Russian).
18. Flu vaccine inactivated. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
19. Hepatitis B vaccine recombinant, yeast. Draft pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 25.02.2014 № 6 (in Russian).
20. Methodical instructions for use of physical and chemical methods to control medical biologicals. Moscow; 1977 (in Russian).
21. Methodical instructions for use of physical and chemical methods to control medical biologicals. Moscow; 1982 (in Russian).
22. Kargina TM. Application of atomic absorption spectrometry with electrothermal atomizer for analysis of thimerosal in sorbed viral, bacterial vaccines and toxoids. Vaccinology–2006. Moscow; 2006 (in Russian).
23. Quantitative determination of thiomersal in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
24. Methodical instructions 3.3.2.1886-04-M. Validation of methods to control chemical and physico-chemical indicators of the quality of medical immunobiological preparations: the organization, conduct and reporting of results (in Russian).
25. Monograph «Thimerosal». United States Pharmacopeia. USP 37–NF 32. 2014. P. 4930–4931.
26. The register of registered drugs of FSBI «SCEMAP» [Electronic resource] (in Russian).
27. Volkova RA, Kargina TM. A method of determining the phenol allergens. Copyright certificate № 98940 of 03.20.1981 (in Russian).
28. Physico-chemical, chemical, physical and immunochemical methods to control medical immunobiological preparations. Pharmacopoeial article 42-3874-99. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation; 2000 (in Russian).
29. Quantitative determination of phenol spectrophotometrically in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).
30. Quantitative determination of formaldehyde in immunobiological medicines. Draft general pharmacopoeial article. Approved by protocol of the Board of the Ministry of Health of the Russian Federation on the State Pharmacopoeia of 28.01.2014 № 4 (in Russian).

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.

Бондарев Владимир Петрович. Директор Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.

Каргина Татьяна Михайловна. Ведущий научный сотрудник Центра фармакопей и международного сотрудничества, канд. биол. наук.

Саканян Елена Ивановна. Директор Центра фармакопей и международного сотрудничества, д-р фарм. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Каргина Татьяна Михайловна; Kargina@exppmed.ru

Статья поступила 15.01.2015 г.

AUTHORS:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.

Bondarev VP. Director of Center for examination and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kargina TM. Leading researcher of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Candidate of Biological Sciences.

Sakanyan EI. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences.

Принята к печати 25.02.2015 г.