

Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека

А.В. Карякин², Т.М. Каргина¹, Е.И. Саканян¹, И.Г. Осипова¹,
А.А.Мовсесянц¹, Э.Ю. Кудашева¹

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение

«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Москва, Россия

²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

Резюме: Впервые препараты крови были представлены одной фармакопейной статьей в Государственных фармакопеях СССР IX и X изданий (1961 г. и 1968 г.) под названием «Гамма-глобулин для профилактики кори». В дальнейшем, на протяжении 50 лет ОФС и ФС, регламентирующие требования к качеству препаратов крови человека не были представлены в Государственных фармакопеях РФ. В связи с этим, назрела необходимость разработки ОФС и ФС на препараты крови человека с учетом современных подходов, особенностей сложной многоуровневой технологии производственного процесса и современных гармонизированных требований к препаратам крови, обеспечивающих гарантированность их качества, эффективность и безопасность для человека. Приказом МЗ РФ «Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей от 21.11.2014 г. № 768. утверждены 32 ОФС и ФС по препаратам крови, из них 11 ОФС и 5 ФС впервые введены в практику отечественного фармакопейного анализа. Статьи составлены с учетом с использованием современных методов фармакопейного анализа, обуславливающих соответствующий уровень оценки качества данной группы препаратов.

Ключевые слова: общая фармакопейная статья; фармакопейная статья; плазма для фракционирования; препараты крови человека; альбумины; иммуноглобулины; факторы свертывания крови.

Библиографическое описание: Карякин АВ, Каргина ТМ, Саканян ЕИ, Осипова ИГ, Мовсесянц АА, Кудашева ЭЮ. Современные подходы к разработке проектов общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (3): 47–52.

MODERN APPROACHES TO DRAFTING GENERAL AND INDIVIDUAL MONOGRAPHS ON HUMAN BLOOD PRODUCTS

A.V. Karyakin², T.M. Kargina¹, E.I. Sakanyan¹, I.G. Osipova¹,
A.A. Movsesyants¹, E.Yu. Kudasheva¹

¹Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, 127051, Moscow, Russia

²Federal State Budgetary Institution «Research Centre for Hematology of the Ministry of Health
of the Russian Federation», 125167, Moscow, Russia

Abstract: Blood products were first represented in the State Pharmacopoeia of the USSR IX and X editions (1961 and 1968) by a single monograph "Gamma globulin for the prevention of measles". During the next 50 years there were no general monographs (GM) or individual monographs (IM) in the State Pharmacopoeia of the Russian Federation that laid down regulatory requirements for the quality of human blood products. In this regard, there came a need to develop GMs and IMs on human blood products taking into account modern approaches, specific features of a complex multi-level production technology and modern harmonized requirements for blood products, ensuring their quality, efficacy and safety in humans. The Order of the Ministry of Health of the Russian Federation "On the adoption of general monographs and individual monographs" No. 768 of 21.11.2014 brought into effect 32 GMs and IMs on blood products, including 11 GMs and 5 IMs that have been introduced into the national pharmacopoeial texts for the first time. The monographs were developed with due regard to modern pharmacopoeial methods of analysis that account for a high level of quality control of this type of products.

Key words: general monograph; individual monograph; plasma for fractionation; human blood products; albumin, immunoglobulins; coagulation factors.

Bibliographic description: Karyakin AV, Kargina TM, Sakanyan EI, Osipova IG, Movsesyants AA, Kudasheva EYu. Modern approaches to drafting general and individual monographs on human blood products. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin 2015; (3): 47–52.

Интерес к изучению препаратов крови, в том числе, к усовершенствованию различных технологий производственного процесса фракционирования донорской плазмы человека и последующего производства препаратов, остается актуальным и жизненно важным до настоящего времени. Более 70 лет назад американским химиком E.J. Cohn была начата история промышленного получения препаратов плазмы крови человека: альбу-

мина, иммуноглобулина и фибриногена. В основу этого процесса был положен способ фракционирования – разделения донорской плазмы с помощью этилового спирта на составные части [1].

Плазма крови человека представляет собой смесь соединений преимущественно белковой природы (около 500 наименований), из них к идентифицированным соединениям относятся около 290 белков, для 27 установ-

лено наличие фармакологической активности (факторы свертывания крови, в том числе VIII и IX, иммуноглобулины, антитромбин III и др.). К препаратам крови человека относятся:

- препараты альбумина человека — содержащие основной белок донорской плазмы человека;
- препараты иммуноглобулинов человека — иммунологически активная белковая фракция сыворотки крови человека, содержащая антимикробные и/или антитоксические антитела;
- препараты факторов свертывания крови, содержащие один из факторов свертывания крови или их комбинацию [2].

Огромный фармацевтический рынок препаратов крови имеет постоянную тенденцию к росту, так как производство препаратов иммуноглобулинов, альбуминов и других компонентов обеспечивает данный сегмент рынка не более чем на 50 % [3]. Проблема выделения специфических белков из плазмы крови человека с обеспечением и сохранением их уникальной биологической активности и создания на их основе современных и эффективных лекарственных препаратов (ЛП) в настоящее время является актуальной задачей отечественной фармацевтической науки и практики. Разработка современных технологий производства отечественных ЛП крови и удовлетворение потребностей здравоохранения в них — государственная проблема национальной безопасности.

В настоящее время в мире около 35 % плазмы для фракционирования получают путем центрифугирования цельной крови («восстановленная плазма») и 65 % — методом плазмафереза. При этом обработка плазмы и ее хранение влияют на сохранность белков и, соответственно, на выход целевых продуктов. Плазма, предназначенная для выделения лабильных белков (например, факторов свертывающей системы), должна быть заморожена быстрым охлаждением при температуре минус 25°C или ниже в течение короткого времени (не более 12 ч), и не позже 24 ч после донации. Плазма, предназначенная для выделения стабильных белков (например, альбумина и иммуноглобулина), должна быть заморожена при температуре минус 20°C или ниже не позже 72 ч после донации. Для безопасности пациентов, защиты их от возможного заражения в нашей стране и за рубежом обязателен этап карантинизации плазмы, т.е. хранение плазмы до повторного обследования донора с целью возможного выявления заболевания или вирусоносительства. Это связано с недостаточной информативностью существующих в настоящее время методов исследования. При первичном обследовании доноров серологическими методами существует высокая вероятность ложноотрицательных результатов из-за наличия периода «серонегативного окна». Данный период составляет при вирусном гепатите В 8 недель, вирусном гепатите С 12 недель, HIV-инфекции — 3 недели и более [4]. Аналогичную картину можно наблюдать у иммунодефицитных доноров, при приеме ими некоторых ЛП (стероидных и нестероидных противовоспалительных препаратов). В связи с этим существует необходимость в карантинизации плазмы с целью повторного обследования донора через 6 месяцев и получения достоверных результатов о его здоровье и качестве плазмы. Однако в странах Евросоюза (Великобритании, Бельгии, Дании, Италии, Франции) отсутствует этап карантинизации плазмы для фракционирования, так как специалисты этих стран считают, что для борьбы с гемотрансмиссивными инфекциями достаточно приме-

нения более информативных методов анализа — плазма и кровь дополнительно подвергается генамплификационному (NAT-скринингу) тестированию с целью выбраковки донаций, удалению лейкоцитов, инактивации и удалению вирусов [4, 5].

Качество и безопасность получаемых из крови ЛП определяется стандартностью и качеством плазмы для фракционирования и технологическими процессами производства. Наиболее распространенным технологическим решением получения лечебных препаратов на основе продуктов разделения плазмы донорской крови является сочетание стадий хроматографического фракционирования и спиртового осаждения. Стадии хроматографического разделения белков плазмы применяются при выделении минорных компонентов плазмы (факторов свертывания крови). Использование спиртового фракционирования позволяет получать и другие препараты крови такие как альбумины, иммуноглобулины и др. При этом, в технологиях, основанных на разделении компонентов плазмы, особое внимание уделяют вопросам обеспечения вирусной безопасности получаемых препаратов, изучению зависимости состава препарата от способа его получения, структурной и функциональной идентичности выделенной белковой субстанции аналогу, содержащемуся в исходной плазме. Обеспечение вирусной безопасности распределяется по следующим направлениям: ужесточение входного контроля сырья, поступающего на переработку, включая обследование доноров, совершенствование процессов вирусной инактивации плазмы.

Впервые препараты крови были представлены в Государственных фармакопеях СССР IX издания (1961 г.) и X издания (1968 г.) в виде фармакопейной статьи «Гамма-глобулин для профилактики кори» [5, 6]. В последующих изданиях ГФ (XI и XII) ФС на препараты крови человека представлены не были.

В ведущих зарубежных фармакопеях препараты крови представлены 27 монографиями в EP 8.5 и 10 монографиями в USP 38-NF 33 (табл. 1) [7, 8].

Таблица 1

МОНОГРАФИИ НА ПРЕПАРАТЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА, ПРЕДСТАВЛЕННЫЕ В ВЕДУЩИХ ЗАРУБЕЖНЫХ ФАРМАКОПЕЯХ

№	Наименования монографий	EP 8.5	USP 38
1	Имуноглобулины	14	6
2	Факторы свертывания крови	8	1 (FVIII; F IX; F XII)
3	Альбумин	1	1
4	Плазма для фракционирования	1	1
5	Другие	3	1

В настоящее время в Государственном реестре лекарственных средств РФ зарегистрированы ЛП крови человека отечественных производителей: 29 альбумина, 25 — иммуноглобулинов, 46 — различных факторов свертывания крови человека, а также 48 — плазмы для фракционирования и других наименований лекарственных препаратов крови человека [9].

Так как препараты крови человека относятся к биологическим ЛП, действующее вещество которых произ-

ведено или выделено из биологического источника, то для оценки их качества необходима комбинация биологических и физико-химических методов [2].

Препараты крови не содержат консервантов и антибиотиков [12].

При организации производственного процесса в основу обеспечения вирусной безопасности получаемых препаратов крови положена система мер, включающая обследование доноров перед донацией, последующую карантинизацию заготовленной свежзамороженной плазмы (СЗП), повторный вирусологический контроль каждой дозы пулируемой СЗП, одну или несколько стадий вирусной инактивации и вирусологический контроль полученного ЛП.

До настоящего времени в РФ у производителей препаратов крови остается спорным вопрос, относящийся к условиям (температуре) хранения и транспортирования плазмы для фракционирования, т.е. обязательность неукоснительного соблюдения условий процесса холодной цепи крови, включающей систематический процесс безопасности ее хранения и транспортирования с момента взятия у донора и до момента введения пациенту. Материалы ВОЗ подтверждают это требование [11]. Согласно международным требованиям (ICH Topic Q5C: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products; Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B) в ходе изучения стабильности и установления срока годности биологического лекарственного средства основное внимание должно уделяться воздействию внешних факторов, влияющих на активность, чистоту, качество продукции. Данные, обосновывающие предполагаемый срок годности биологических лекарственных средств, должны быть обязательно получены в ходе долгосрочных испытаний в реальном времени и в реальных условиях (температура, влажность и т.д.). В связи с тем, что активными компонентами/веществами плазмы для фракционирования являются лабильные и стабильные белки, у которых сохранение химического

строения и конформации и, соответственно, биологической активности зависит от эндо- и экзогенного воздействия, повышенная чувствительность плазмы для фракционирования к изменению температуры обусловлена наличием в ней лабильных белков. В связи с этим, с целью сохранения их биологической активности и предотвращения разложения обычно используют строго ограниченные условия хранения плазмы для фракционирования. По данным ЕФ 8 и USP 38 СЗП крови хранят и транспортируют в условиях, обеспечивающих поддержание температуры минус 20°C или ниже в течение 72 часов [9, 10]. Однако, оптимальным температурным режимом, рекомендуемым ВОЗ для хранения замороженной плазмы и криопреципитата, является температура минус 30°C и ниже в течение длительного времени (36 месяцев и более) [13]. Данные условия отражены в ФС «Плазма крови человека для фракционирования» в разделе «Хранение»:

Фармакопейной статьей «Плазма крови человека для фракционирования» определяются качество, стандартность и безопасность используемой плазмы для производства препаратов крови. Наличие вопросов, связанных с особенностями не только хранения и транспортирования препаратов крови, но и сложной многоуровневой технологией производственного процесса получения, современными требованиями к их качеству, обеспечивающими гарантированность эффективности и безопасности при применении в медицинской практике, обусловили необходимость разработки общих фармакопейных статей (ОФС) и фармакопейных статей (ФС) на препараты этой группы лекарственных средств и методы контроля их качества. В их разработке принимали участие ведущие специалисты отрасли, а также сотрудники организаций, осуществляющих стандартизацию, контроль качества и оценку эффективности и безопасности препаратов крови.

Результатом выполненных исследований явилась разработка 32 ОФС и 8 ФС, которые были утверждены Приказом МЗ РФ от 21.11.2014 г. № 768. Из них 3 ОФС на группы и 9 ОФС на методы анализа лекарственных препаратов, полученных из плазмы крови человека (табл. 2) [12].

Таблица 2

НАИМЕНОВАНИЯ ОБЩИХ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ, РЕГЛАМЕНТИРУЮЩИХ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ КАЧЕСТВА ПРЕПАРАТОВ КРОВИ

№ п/п	Наименование общих фармакопейных статей	Примечание
1	Лекарственные препараты из плазмы крови человека	Вводится впервые
2	Иммунодиффузия в геле	Вводится впервые
3	Определение активности факторов свертывания крови	Вводится впервые
4	Иммуноглобулины человека	Вводится впервые
5	Иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные	Взамен ГФ X, ст. 607
6	Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ	Вводится впервые
7	Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы	Вводится впервые
8	Определение анти-А и анти-В гемагглютининов лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека	Вводится впервые
9	Испытание на анти-Д антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека	Вводится впервые
10	Определение антикомплементарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения	Вводится впервые
11	Иммуноэлектрофорез в агаровом геле	Вводится впервые
12	Определение содержания антиальфафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных	Вводится впервые

11 ОФС на лекарственные препараты из крови и плазмы крови представлены впервые в практике отечественного фармакопейного анализа [12].

В ОФС «Лекарственные препараты из плазмы крови человека» приведена классификация препаратов крови, полученных из плазмы для фракционирования: альбумин, иммуноглобулины, факторы свертывания крови, изложены особенности производства препаратов крови из плазмы человека для фракционирования. В разделе «Испытания» указаны показатели качества с уточнением, для каких лекарственных форм применим тот или иной показатель, приведены ссылки на ОФС, в которых подробно изложен метод анализа. Включен раздел «Вирусная безопасность» с уточнением чувствительности иммуноферментного метода анализа поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg), антитела к вирусу гепатита С, антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2). В разделе «Упаковка и Маркировка» подробно изложена информация требований, предъявляемых к первичной и потребительской (внешней) упаковке.

В ОФС «Иммунодиффузия в геле» подробно изложен метод иммунодиффузии в геле, используемый для определения подлинности (видоспецифичности) иммунобиологических ЛП и препаратов крови.

В ОФС «Определение активности факторов свертывания крови» приведены методы определения активности 8 факторов системы свертывания крови человека, активированных факторов свертывания крови, специфической удельной активности, антитромбина III и гепарина в плазме и препаратах крови человека, базирующихся на двух методах: одностадийном – клоттинговом методе и двухстадийном – хромогенном методе.

В ОФС «Иммуноглобулины человека» приведена классификация иммуноглобулинов, представляющих собой белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, в состав которой входит не менее 95 % иммуноглобулинов класса G. В ОФС указаны основные особенности производства и требования, предъявляемые к сырью – плазме крови здоровых доноров. Отмечено, что иммуноглобулины человека не содержат консервантов и антибиотиков.

ОФС «Испытание на анти-D антитела в ЛП иммуноглобулинов человека» содержит описание метода гемагглютинации в двух вариантах: «на плоскости» или в геле, принцип которого заключается в том, что содержащиеся в испытуемом препарате анти-D антитела, являясь иммуноглобулинами класса G, способны вызывать агглютинацию D положительных эритроцитов.

В ОФС «Определение анти-A и анти-B гемагглютининов в ЛП иммуноглобулинов человека» изложен метод непрямой гемагглютинации «на плоскости» или в геле, основанный на том, что содержащиеся в испытуемом препарате анти- и анти-B гемагглютинины, являясь неполными антителами класса Ig G, вызывают сенсбилизацию эритроцитов при взаимодействии с антиглобулиновой сывороткой в солевой среде, которая приводит к их агглютинации.

В ОФС «Определение антикомплементарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения» изложена методика определения антикомплементарной активности, предназначенная для ЛП иммуноглобулинов для внутривенного введения, поскольку количество высокомолекуляр-

ных и денатурированных белков (агрегатов), обладающих антикомплементарной активностью должно быть минимальным для данной группы иммуноглобулинов.

В ОФС «Определение содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител) в лекарственных препаратах из сыворотки крови человека и животных» изложен метод определения содержания антиальфа-стафилолизина (специфических антител), предназначенный для оценки специфической активности препаратов крови, иммуногенности стафилококковых анатоксинов, а также для определения активности токсина стафилококкового диагностического. Метод основан на способности специфических антител нейтрализовать гемолитические свойства стафилококкового альфатоксина, позволяющий определить содержание антиальфа-стафилолизина – специфических антител к стафилококковому экзотоксину.

В ОФС «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле» изложен метод исследования антигенного состава биологических материалов, а также определения чистоты, качественного и количественного состава иммунологических ЛП, сочетающий методы зонального электрофореза и иммунодиффузии.

В ОФС «Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы» подробно изложен метод электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы, позволяющий определить однородность (идентичность) препаратов иммуноглобулинов, в основе которого заложена скорость перемещения белков в электрическом поле в зависимости от различных физико-химических факторов.

В ОФС «Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ» изложен метод эксклюзионной ВЭЖХ, предназначенный для определения молекулярных параметров иммуноглобулинов, заменивший метод гель-фильтрации.

Из 8 проектов ФС по препаратам крови 4 ФС разработаны впервые в практике отечественного фармакопейного анализа и распространяются на препараты факторов крови, такие как «Фактор свертывания крови VII человека», «Фактор Виллебранда», «Фактор свертывания крови VIII», «Фактор свертывания крови IX» (табл. 3) [12].

Фармакопейная статья «Плазма человека для фракционирования» утверждена взамен ФС 42-0091-02 «Плазма для фракционирования», ФС содержит современные требования к качеству субстанции – плазме крови для фракционирования, предназначенной для получения препаратов крови. Утвержденная ФС отличается от ФС 42-0091-02 введением важнейших взаимосвязанных разделов, обеспечивающих вирусную безопасность, таких как: требования к донорам, индивидуальным единицам плазмы и карантинизации, влияющих впоследствии на качество производственного процесса и качество ЛП. Помимо указанных разделов показатель «Подлинность» расширен ссылкой на дополнительный метод – иммуноэлектрофорез в агаровом геле, изложенный в соответствующей ОФС.

В частности, в ФС подчеркнута, что для производства препаратов крови человека используется плазма крови только здоровых доноров. Доноры крови и плазма крови человека должны проходить обследование в соответствии с действующими нормативно-правовыми

Таблица 3

ПЕРЕЧЕНЬ ФАРМАКОПЕЙНЫХ СТАТЕЙ НА СУБСТАНЦИЮ И ПРЕПАРАТЫ КРОВИ ЧЕЛОВЕКА

№ п/п	Наименование фармакопейных статей	Примечание
1	Плазма человека для фракционирования	Взамен ФС 42-0091-02
2	Альбумин человека	Взамен ФС 42-122-04
3	Фактор свертывания крови VII человека	Вводится впервые
4	Фактор Виллебранда	Вводится впервые
5	Фактор свертывания крови VIII человека	Вводится впервые
6	Фактор свертывания крови IX человека	Вводится впервые
7	Иммуноглобулин человека нормальный	Взамен ФС 42-3198-95
8	Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	Взамен ФС 42-3159-95

документами. Производство препаратов крови человека должно гарантировать сохранение структуры и функции белков крови, обеспечивать специфическую и вирусную безопасность препаратов и исключать контаминацию чужеродными агентами. Для предотвращения попадания вирусов в препараты предусматривается введение в технологию производства нескольких стадий вирусной инактивации и/или элиминации вирусов. Для индивидуальной единицы плазмы необходимо тестирование на отсутствие поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу гепатита С, антигена ВИЧ р24, антигенов ВИЧ-1, ВИЧ-2, маркеров к возбудителю сифилиса. В ФС указаны особенности температурных режимов хранения и транспортирования плазмы. Индивидуальные единицы плазмы подвергаются карантинизации в соответствии с действующими нормативно-правовыми актами. Перед формированием производственного пула индивидуальные единицы плазмы объединяют для проведения испытания на вирусную безопасность методом иммуноферментного анализа и методом полимеразной цепной реакцией).

ФС на факторы свертывания крови человека (VII, VIII, IX и фактор Виллебранда), впервые введенные в практику отечественного фармакопейного анализа, являются препаратами белковой фракции крови человека, содержащей гликопротеиновые комплексы (табл.3) [12]. Сырьем для производства данных препаратов является плазма крови здоровых доноров, технология производства включает стадии удаления или инактивации инфекционных агентов. Если для инактивации вирусов в производстве используют химические соединения, их концентрация должна быть снижена до уровня, не влияющего в последующем на безопасность препарата для пациентов. Препараты факторов свертывания крови могут содержать стабилизаторы (альбумин, полисорбат, натрия хлорид, натрия цитрат, кальция хлорид, глицин, лизин и др.) [12]. Раздел «Испытания» начинается с показателя «Описание». В данном разделе внешний вид препаратов факторов крови может быть охарактеризован, как «субстанция в виде порошка белого или бледно-желтого цвета или рыхлого вещества или аморфной гигроскопической массы в виде таблеток. Определение проводится визуально. Раздел «Подлинность» для факторов VII, VIII, IX представлен методами, подтверждающими активность определяемого фактора свертывания крови: методом хромогенного субстрата, или коагулометрическим, агглютинации,

иммуноферментным со ссылкой на ОФС «Определение активности факторов свертывания крови», в которой представлены вышеперечисленные методы [12]. Далее следуют разделы и нормативные требования, относящиеся ко всем 4-м факторам свертывания крови: «Время растворения» с нормой не более 10 мин; «Вода» – не более 2 %; «Механические включения» – должны отсутствовать; «рН» – от 6,5 до 7,5; «Осмоляльность» – не менее 240 мОсм/кг; «Белок» – количественное содержание белка в расчете на флакон или мл восстановленного раствора указывается в нормативной документации. Далее приведены показатели активности соответствующих факторов свертывания крови. Для фактора Виллебранда дано определение анти-А и анти-В гемагглютининов в соответствии с ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека». Обязательными для факторов свертывания крови являются показатели: «Стабилизаторы»; «Вирусинактивирующие агенты», «Стерильность», «Пирогенность или Бактериальные эндотоксины», «Вирусная безопасность», «Упаковка и Маркировка» и «Хранение»(12).

ВЫВОДЫ

Необходимость разработки общих фармакопейных статей и фармакопейных статей на препараты крови человека с учетом особенностей технологии производственного процесса и современных гармонизированных требований к ЛП крови, обеспечивающих гарантированность качества, эффективность и безопасность для человека актуальна и очевидна.

Приказом МЗ РФ утверждены 40 статей на препараты крови: 32 ОФС и 8 ФС. Из них 11 ОФС и 5 ФС утверждены впервые в практике отечественного фармакопейного анализа. Статьи подготовлены с учетом обеспечения гарантированности качества, эффективности и безопасности ЛП крови человека, поступающих в обращение в РФ, с использованием современных методов фармакопейного анализа, перечня показателей качества и их нормируемых значений, обуславливающих соответствующий уровень оценки качества данной группы препаратов.

В дальнейшем работа по разработке и составлению ОФС и ФС на препараты крови человека будет продолжена с целью обеспечения надлежащего уровня их стандартизации, соответствующего требованиям мировых стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cohn EJ. The history of plasma fractionation. In: Andrus EC, ed. *Advances in Military Medicine* 1948; 1: 364–443.
2. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». О внесении изменений от 17.12.2014 г. № 429 в ФЗ в ст. 4 п.2.
3. Report medicine pharmaceuticals biotechnology. Available from: <http://marketpublishers.com>.
4. Дашкова НГ. Обеспечение инфекционной безопасности гемотрансфузий. *Вестник службы крови России* 2006; (3): 12–6.
5. Зубкова НВ. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы. *Биопрепараты* 2014; (1): 4–10.
6. Федоров НА, Улов АА, Черкасов ЕГ, Жибурт ЕБ. «Минипул-NAT-скрининг донорской крови на ВИЧ, вирусы гепатитов В и С». Центр крови Минздрава России, Москва. Available from: <http://www.transfusion.ru/doc/gepbc.htm>.
7. Государственная фармакопея СССР. 9-е изд. М.: Медицина, 1961.
8. Государственная фармакопея СССР. 10-е изд. М.: Медицина, 1968.
9. Европейская Фармакопея 8.5 изд. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
10. Фармакопея США (USP 38). 2015 г.
11. Реестр зарегистрированных лекарственных средств ФГБУ «НЦЭСМП» Электронный ресурс.
12. Федеральный закон от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств». Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 16, ст.1815. Об утверждении общих фармакопейных статей и фармакопейных статей от 21.11.2014 г. № 768. Приложения 1, 2.
13. ВОЗ. Безопасная кровь и продукты крови. Руководство по организации, обслуживанию и использованию оборудования холодовой цепи для крови. Available from: <http://www.who.int/blood safety/ru>. 2009 г.

ОБ АВТОРАХ:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Новый Зыковский пр., 4.

Карякин Александр Вадимович. Заведующий отделом экспертизы, контроля и изучения качества, эффективности, безопасности средств трансфузионной и инфузионной терапии, д-р биол. наук, профессор.

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

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

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

Осипова Ирина Григорьевна. Заместитель начальника управления, д-р биол. наук, профессор.

Мовсисянц Арташес Авакович. Начальник испытательного центра экспертизы качества МИБП, профессор, д-р мед. наук.

Кудашева Эльвира Юрьевна. Начальник лаборатории иммуноглобулинов и препаратов крови Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Каргина Татьяна Михайловна; Kargina@expmed.ru

Статья поступила 03.08.2015 г.

REFERENCES

1. Cohn EJ. The history of plasma fractionation. In: Andrus EC, ed. *Advances in Military Medicine* 1948; 1: 364–443.
2. The Federal law 12.04.2010 № 61-FZ "On circulation of medicinal products". On amendments of 17.12.2014 № 429 in the Federal law Article 4 paragraph 2. Available from: <http://marketpublishers.com> (in Russian).
3. Report medicine pharmaceuticals biotechnology. Available from: <http://marketpublishers.com>.
4. Dashkova NG. Ensuring the safety of blood transfusions infectious. *Vestnik sluzhby krovi Rossii* 2006; (3): 12–6 (in Russian).
5. Zubkova NV. Biotechnological aspects of effective and safe processing of donor plasma: problems and prospects. *Biopreparation (Biopharmaceuticals)* 2014; 1(49): 4–10 (in Russian).
6. Fedorov NA, Ulov AA, Cherkasov EG, Zhiburt EB. Minipul-NAT screening donated blood for HIV, hepatitis B and C viruses. Blood Center of Ministry of Health of Russia, Moscow. Available from: <http://www.transfusion.ru/doc/gepbc.htm> (in Russian).
7. The State pharmacopoeia of USSR. 9th ed. M.: Medicine; 1961 (in Russian).
8. The State pharmacopoeia of USSR. 10th ed. M.: Medicine; 1968 (in Russian).
9. European Pharmacopoeia 8.5 ed. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
10. The United States Pharmacopoeia. (USP 38). 2015.
11. The register of registered medicines FGBl "NTsESMP" electronic resource (in Russian).
12. The Federal law 12.04.2010 № 61-FZ "On circulation of medicines". Collection of laws of the Russian Federation, 2010, № 16, st.1815. On approval of the general pharmacopoeia articles and articles from the pharmacopoeia of 21.11.2014 № 768. Appendices 1, 2 (in Russian).
13. WHO. Safe blood and blood products. Guidelines for the organization, maintenance and use of equipment blood cold chain. 2009. Available from: <http://www.who.int/blood safety/ru> (in Russian).

AUTHORS:

Hematology Research Center Ministry of Health of the Russian Federation, 4 New Zykovsky ul., Moscow, 125167, Russian Federation.

Karyakin AV. Head of the department of examination, monitoring and studying the quality, efficiency, security agents transfusion and infusion therapy. Doctor of Biological Sciences, professor.

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.

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

Sakanyan El. Director of Center for pharmacopoeia and international cooperation. Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor.

Osipova IG. Deputy head of expertise office of medicines № 1. Doctor of Biological Sciences, professor.

Movselyants AA. Director of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.

Kudasheva EYu. Head of Laboratory of immunoglobulins and blood preparations of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Принята к печати 17.08.2015 г.