

Сравнение требований Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи к препаратам из плазмы крови человека

А. В. Карякин, Е. Д. Скоцеляс

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

Статья поступила 12.01.2016 г. Принята к печати 08.06.2016 г.

Резюме: До настоящего времени требования к основным лекарственным препаратам, получаемым из плазмы крови человека, в нашей стране были сформулированы в отдельных фармакопейных статьях, и они впервые включены в Государственную фармакопею XIII издания. В работе сопоставлены требования к качеству препаратов из плазмы крови человека Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи.

Ключевые слова: Государственная фармакопея; Европейская фармакопея; фармакопейные статьи; препараты из плазмы крови человека; плазма для фракционирования; альбумин; иммуноглобулины; факторы свертывания крови; методы контроля качества препаратов крови.

Библиографическое описание: Карякин АВ, Скоцеляс ЕД. Сравнение требований Государственной фармакопеи XIII издания и Европейской фармакопеи к препаратам из плазмы крови человека. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (2): 50–52.

В 1970-х годах в СССР была организована промышленная переработка плазмы крови человека для получения препаратов альбумина и иммуноглобулинов и разработаны нормативные документы для контроля их качества. Однако, существовавшие к 2014 году фармакопейные статьи (ФС) [1–4] не вошли в текст Государственной фармакопеи (ГФ) [5, 6]. На основании опыта изучения качества отечественных препаратов крови, для включения в Государственную фармакопею XIII издания (ГФ XIII) были разработаны новые версии ФС с учетом требований Европейской фармакопеи 8 (ЕФ) [7]. Целью настоящей работы явилось сравнение требований ГФ XIII для препаратов крови с требованиями аналогичных монографий ЕФ 8.7 [8–15].

В работе проведено сопоставление показателей качества и требований ФС, включенных в ГФ XIII (ФС.3.3.2.0001.15 «Плазма человека для фракционирования», ФС.3.3.2.0006.15 «Альбумин человека», ФС.3.3.2.0007.15 «Иммуноглобулин человека нормальный», ФС.3.3.2.0008.15 «Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения», ФС.3.3.2.0002.15 «Фактор свертывания крови VII человека», ФС.3.3.2.0003.15 «Фактор свертывания крови VIII человека», ФС.3.3.2.0004.15 «Фактор свертывания крови IX человека», ФС.3.3.2.0005.15 «Фактор Виллебранда»), и ОФС.1.8.2.0003.15 «Определение активности факторов свертывания крови» с аналогичными монографиями ЕФ [8–15].

1. ФС.3.3.2.0001.15

«ПЛАЗМА ЧЕЛОВЕКА ДЛЯ ФРАКЦИОНИРОВАНИЯ»

В настоящее время плазму для фракционирования заготавливают 24 областные станции переливания крови (ОСПК), ФГУП НПО «Микроген» и ФГУЗ Центр крови ФМБА. В ФС, разработанной в 2002 г. и соответствующей требованиям ЕФ 5, установлены требования к температуре заготовки, хранения и транспортировки «минус 30 °C и ниже» [1]. За по-

следние 10 лет в требованиях ЕФ произошли изменения в сторону повышения температуры при заготовке, хранении и транспортировке ПДФ [8]. Поэтому в требованиях ФС ПДФ в ГФ XIII для стабильных белков температура также повышена до «минус 25 °C и ниже». Для лабильных белков температурный режим не изменен. Такой порядок введен в качестве переходного на период разработки в Российской Федерации промышленных технологий производства лабильных факторов свертывания крови. В российских требованиях уделяется большое внимание обеспечению вирусной безопасности плазмы для фракционирования. Для этих целей, кроме выявления маркеров вирусных инфекций в плазме, обязательным является прослеживаемость доноров, проведение процедуры карантинизации и использование для производства плазмы после повторного через 6 месяцев обследования доноров.

2. ФС.3.3.2.0006.15

«АЛЬБУМИН ЧЕЛОВЕКА»

Препарат производят 12 ОСПК и ФГУП НПО «Микроген». Зарубежные производители выпускают две формы препарата альбумина изонотическую с концентрацией белка 50 г/л и гипертоническую форму с концентрацией белка 200–250 г/л. В Российской Федерации производится дополнительная лекарственная форма альбумина с концентрацией белка 100 г/л.

Требования к препарату в ФС «Альбумин человека» ГФ XIII приближены к аналогичным требованиям ЕФ [9]. Впервые введены показатели «Алюминий», «Активатор прекалликреина», увеличены тест-дозы по показателю «Пирогенность» для лекарственных форм альбумина 100–200–250 г/л, раздел дополнен альтернативным методом определения бактериальных эндотоксинов. Нормы ЕФ и ФС по показателю «Полимеры и агрегаты» одинаковые, но рассчитываются по-разному. По показателю «На-

трий ион» ЕФ требует более узкий интервал значений нормируемого параметра, что предполагает использования метода атомной эмиссионной спектроскопии. Различаются подходы к определению белка. Согласно ГФ определение проводят спектрофотометрическим методом с использованием стандартного образца альбумина человека, содержание белка в котором определено методом Кьельдаля. В ЕФ содержание белка определяют методом Кьельдаля без использования стандарта. Также отличается принцип определения показателя «Подлинность». Согласно требованиям ГФ в препарате подтверждают человеческую природу и отсутствие белков животного происхождения, а по ЕФ выявляют молекулы человеческого альбумина. В монографии ЕФ не используются показатели «Прозрачность» и «Цветность», информация о которых включена в показатель «Описание». Кроме того, отсутствуют показатели по контролю вирусной безопасности и «Аномальной токсичности».

3. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения является наиболее востребованным в клинике. Потребности мирового рынка в этом препарате еще не удовлетворены производителями препаратов крови.

В требованиях ЕФ к иммуноглобулинам [10, 11] отсутствуют показатели: «Прозрачность», «Цветность», «Механические включения», «Извлекаемый объем», «Термостабильность», «Стабилизаторы», «Фракционный состав», «Аномальная токсичность», «Вирусная безопасность». Различаются подходы к определению показателей «Подлинность», «Общий белок», «Потеря в массе при высушивании». В ГФ впервые введен показатель «Бактериальные эндотоксины» в качестве альтернативного раздела «Пирогенность». Также в число контролируемых в препаратах иммуноглобулинов параметров согласно ЕФ [10, 11] входят показатели «Иммуноглобулин А» и «Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В», отсутствующие в отечественных ФС. Западные требования к последнему показателю основаны на всеобщей иммунизации доноров, и нормирование количества антител позволяет гарантировать связывание остаточной концентрации вируса при его попадании в плазму. Требования к показателям «Молекулярные параметры», «Анти-А, анти-В гемагглютинины», «Антикомплементарная активность», «Осмоляльность», «Анти-Д антитела» в ГФ аналогичны требованиям ЕФ [10, 11]. Требования к иммуноглобулину для внутривенного введения отечественной ФС в отличие от ЕФ допускают появление в процессе хранения незначительного осадка, а к иммуноглобулину для внутримышечного введения по показателю «Описание» не разрешены светло-коричневые оттенки раствора препарата, а по показателю «Электрофоретическая однородность» допускается в 2 раза меньше примесей.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Гематологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4.
 Карякин Александр Вадимович. Заведующий лабораторией экспертизы средств трансфузионной терапии, д-р биол. наук, проф.
 Скоцелас Елена Дмитриевна. Заведующая лабораторией контроля вирусной безопасности препаратов и компонентов крови, канд. биол. наук.

4. ФАКТОРЫ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

В ГФ XIII впервые введены требования к препаратам факторов свертывания крови VII, VIII, IX и фактора Виллебранда. Требования к этим препаратам в основном соответствуют требованиям ЕФ [12–15], т.к. в Российской Федерации нет их массового производства.

Для того чтобы создать ФС на факторы свертывания, была разработана ОФС.1.8.2.0003.15 «Определение активности факторов свертывания крови» «Определение активности факторов свертывания крови». В основе методов определения активности факторов свертывания лежат одинаковые принципы. Это позволило объединить методики, используемые при определении всех факторов свертывания, в одной ОФС, несмотря на возможные различия в технике постановки метода в зависимости от используемого оборудования (в пробирках или планшетах, с использованием спектрофотометров, коагулометров или специализированных роботизированных приборов).

Таким образом, отечественные требования к препаратам крови в настоящее время еще отличаются от европейских. Центральной задачей последующих изданий ГФ должна быть их дальнейшая гармонизация с ЕФ.

Все требования и нормы для препаратов крови, внесенных в ГФ XIII ФС, апробированы на серийных образцах отечественных и зарубежных производителей сотрудниками отдела экспертизы ФГБУ ГНЦ МЗ РФ: старшими научными сотрудниками: канд. биол. наук В. С. Ивановой, канд. хим. наук С. Г. Бексаевым, канд. хим. наук Е. В. Михайловой, научными сотрудниками: канд. биол. наук П. А. Флегонтовым, Н. Н. Пановой, Л. А. Терентьевой, инженерами: С. С. Нехаевской, О. Н. Чарыковой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Плазма для фракционирования. ФС 3.3.2.0001.15.
2. Альбумин человека. ФС 3.3.2.0006.15.
3. Иммуноглобулин человека нормальный. ФС 3.3.2.0007.15.
4. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения. ФС 3.3.2.0008.15.
5. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. Вып. 1, 2. М.: Медицина; 1987, 1990.
6. Государственная фармакопея Российской Федерации. 12-е изд. Часть 1. М.: НЦЭСМП; 2007.
7. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
8. Human Plasma for fractionation. Монография ЕФ8 0853.
9. Human Albumin solution. Монография ЕФ8 0255.
10. Human normal Immunoglobulin. Монография ЕФ8 0338.
11. Human normal Immunoglobulin for intravenous administration. Монография ЕФ8 0918.
12. Human von Willebrand factor. Монография ЕФ8 2298.
13. Human coagulation factor VII. Монография ЕФ8 1224.
14. Human coagulation factor VIII. Монография ЕФ8 0275.
15. Human coagulation factor IX. Монография ЕФ8 1223.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Карякин Александр Вадимович; il@blood.ru

COMPARISON OF THE STATE PHARMACOPOEIA, XIII EDITION
AND THE EUROPEAN PHARMACOPOEIA REQUIREMENTS
FOR HUMAN PLASMA PRODUCTS

A. V. Karyakin, E. D. Skotselyas

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

Abstract: Russian requirements for main products derived from human plasma used to be laid out in several nonintegrated monographs that have been recently included into the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIII edition. The present article compares requirements for the quality of human plasma products that are contained in the State Pharmacopoeia, XIII edition and in the European Pharmacopoeia.

Key words: State Pharmacopoeia; European Pharmacopoeia; pharmacopoeial monographs; human plasma products; plasma for fractionation; albumin; immunoglobulins; blood-coagulation factors; methods of blood products quality control.

For citation: Karyakin AV, Skotselyas ED. Comparison of State Pharmacopoeia, XIII edition and the European Pharmacopoeia requirements for human plasma products. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (2): 50–52.

REFERENCES

1. Plasma for fractionation. FS 3.3.2.0001.15 (in Russian).
2. Human albumin. FS 3.3.2.0006.15 (in Russian).
3. Human immunoglobulin normal. FS 3.3.2.0007.15 (in Russian).
4. Human immunoglobulin normal intravenous. FS 3.3.2.0008.15 (in Russian).
5. The State Pharmacopoeia of the USSR. 11th ed. V. 1, 2. Moscow: Meditsina; 1987, 1990 (in Russian).
6. The State Pharmacopoeia of the Russian Federation. 12th ed. V. 1. Moscow: NCESMP; 2007 (in Russian).
7. European Pharmacopoeia. 8th edition. Strasbourg: EDQM; 2013.
8. Human Plasma for fractionation. Monograph Ph. Eur.8 0853 (in Russian).
9. Human Albumin solution. Monograph Ph. Eur.8 0255 (in Russian).
10. Human normal Immunoglobulin. Monograph Ph. Eur.8 0338 (in Russian).
11. Human normal Immunoglobulin for intravenous administration. Monograph Ph. Eur.8 0918 (in Russian).
12. Human von Willebrand factor. Monograph Ph. Eur.8 2298 (in Russian).
13. Human coagulation factor VII. Monograph Ph. Eur.8 1224 (in Russian).
14. Human coagulation factor VIII. Monograph Ph. Eur.8 0275 (in Russian).
15. Human coagulation factor IX. Monograph Ph. Eur.8 1223 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Hematology Research Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Noviy Zykovsky passage 4, Moscow 125167, Russian Federation.

Karyakin AV. Head of Laboratory of examination of transfusion therapy. Doctor of Biological Sciences, professor.

Skotselyas ED. Head of Laboratory of viral safety control of drugs and blood components. Candidate of Biological Sciences.