

О. Г. Корнилова, М. А. Кривых, Э. Ю. Кудашева, И. В. Борисевич

ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ И АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА

ФГБУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

Представлен анализ современных технологических подходов к обеспечению специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека. Показана перспективность включения в технологию препаратов иммуноглобулинов человека скрининга доноров по групповой и резус-принадлежности, а также этапов хроматографической очистки с целью снижения содержания в них анти-А и анти-В гемагглютининов, анти-Д антител. Рассмотрены технологические возможности снижения антикомплементарной активности и тромбогенного потенциала препаратов иммуноглобулинов, а также снижения содержания активатора прекалликреина как в препаратах иммуноглобулинов человека для внутривенного введения, так и в препаратах альбумина человека.

Ключевые слова: препараты иммуноглобулинов человека; препараты альбумина человека; специфическая безопасность; антикомплементарная активность; анти-А и анти-В гемагглютинины; анти-Д антитела; активатор прекалликреина; технология производства; фракционирование плазмы.

Влияние на системы комплемента, калликреин-кининовую, систему гемостаза при иммуноглобулинотерапии проявляется тем интенсивнее, чем более массивные инфузии осуществляют при лечении гематологических и неврологических заболеваний, в трансплантологии, в терапии иммунодефицитных состояний [1 – 6]. Применение альбумина может сопровождаться нарушением деятельности калликреин-кининовой системы. Безопасность применения препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека может быть обеспечена устранением соответствующих факторов риска. Содержание агрегатов в инфузионных препаратах иммуноглобулинов человека не более 3 % и антикомплементарная активность (АКА) не более 1 СН₅₀ на 1 мг белка иммуноглобулина позволяют устранить такие нежелательные реакции как приливы, головная боль, лихорадка, озноб, тошнота, рвота, мышечные боли, одышка и тахикардия [7 – 9]. Содержание анти-Д антител в этих препаратах более 0,05 МЕ/мл у резус-положительных пациентов с нарушениями иммунной системы может сопровождаться интраваскулярным гемолизом с резким снижением гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитозом, гипербилирубинемией, гемоглобинурией и другими симптомами, вплоть до почечной и полиорганной недостаточности [6, 10 – 12]. Наличие гемагглютининов (анти-А и анти-В антител — иммуноглобулинов класса G) обуславливает внесосудистые нежелательные эффекты, связанные с активацией макрофагов в первые 10 сут с момента внутривенного введения препарата иммуноглобулина человека пациентам не I(0) группы крови [1, 5, 10, 13 – 17]. При содержании активатора прекалликреина (АПК) в инфузионных препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека менее 35 МЕ/мл гипотензивный эффект, связанный с влиянием на калликреин-кининовую систему при инфузиях минимален [18, 19]. АПК активирует прекалликреин, переводя его в калликреин, который, в

свою очередь, вызывает активацию кининового пути по принципу положительной обратной связи и приводит к вазодилатации и гипотензии. Возможность возникновения тромбоземболических осложнений при внутривенном введении иммуноглобулинов, включая инсульт, инфаркт миокарда, тромбоземболию легочной артерии и тромбоз глубоких вен/артерий связаны не только с повышением вязкости крови при введении препарата, но и с содержанием в препаратах остаточных количеств факторов свертывания крови и их влиянием на кинетику образования тромбина [17, 20 – 24]. Целью работы являлся анализ современных технологических подходов к обеспечению специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, а также оценка уровня обеспеченности профиля специфической безопасности на этапе производства препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека, зарегистрированных на территории Российской Федерации.

Технологические особенности производства препаратов крови связаны с особыми свойствами исходного сырья (субстанции) — плазмы для фракционирования. Использование плазмы с максимально сохраненным качественным и количественным составом позволяет получать высокоэффективные препараты для заместительной терапии, не обладающие аллергизирующими свойствами. Однако при выделении целевых белков (иммуноглобулинов различной специфичности, альбумина, белков факторов свертывания крови и др.) велик риск контаминации готового препарата белками, действие которых может оказаться нежелательным. Кроме того, при изготовлении и/или при хранении препаратов иммуноглобулинов и альбумина человека возможны различные конформационные изменения молекул, что также влечет за собой нежелательные реакции при применении. Традиционно препараты иммуноглобулинов и альбумина человека получают методом спир-

тового фракционирования на холоду по Кону и его модификациями: Кона — Он-клея, Хинка, Кистлера — Ничмана [25 – 28]. Однако требования, предъявляемые к качеству препаратов, обусловили поиск новых технологий, позволяющих обеспечить их безопасность.

Снижение антикомплементарной активности (АКА) препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения возможно применением комплекса методов, направленных на предотвращение агрегации молекул иммуноглобулинов (Ig G). В процессе фракционирования плазмы крови молекулы иммуноглобулина частично утрачивают нативную структуру, агрегируются и приобретают способность спонтанно активировать систему комплемента. Кроме того, АКА является следствием внутримолекулярной перестройки и межмолекулярных взаимодействий IgG, которые могут быть обусловлены нагреванием, обработкой органическими растворителями и химическими реагентами, а также вследствие самопроизвольной димеризации (до 40 % молекул IgG). Выделяют [29] следующие критические стадии технологического процесса производства инфузионных препаратов иммуноглобулинов человека, предположительно оказывающие влияние на характеристику молекул IgG:

при процессе регулирования рН молекула иммуноглобулина может изменить естественные свойства (вплоть до денатурации), если концентрация гидроксида натрия или хлористоводородной кислоты слишком высокая, или неадекватная скорость и амплитуда перемешивания;

при процессе ультра-/диафильтрации — область мембраны, концентрация белка, скорость потока жидкости, трансмембранное давление и процедура регенерации мембраны;

при процессе хроматографирования — скорость потока, давление, процедура регенерации и т.д.;

на стадии приготовления готовой лекарственной формы — регулирование рН, осмоляльность и концентрация белка.

В настоящее время известно несколько способов снижения АКА иммуноглобулинов человека, основанных на изменении, удалении и разрушении компонентов, обладающих АКА [30 – 36]. Для устранения антикомплементарных свойств применяются способы обработки иммуноглобулинов, имеющие практическое значение при получении ЛП для внутривенного введения:

- ферментативное расщепление (пепсин, плазмин);
- обработка кислотой или кислотой в присутствии пепсина;
- обработка β-пропиолактоном, дитиотрентолом;
- осаждение риванолом;
- обработка сорбентами (уголь, фосфат кальция);
- использование полиэтиленгликоля и хроматографической очистки.

С целью снижения АКА при производстве препаратов иммуноглобулинов различного поколения применяют соответствующие методы, направленные на предотвращение агрегации молекул IgG:

препараты первого поколения получают с использованием метода ферментативного расщепления (пепсин,

плазмин) и кислотного гидролиза при температуре 37 °С в течение 1 сут в слабокислой среде с рН 4,0;

препараты второго поколения получают химической модификацией с помощью обработки β-пропиолактоном, дитиотрентолом, сорбентами (уголь, фосфат кальция) [36 – 38];

препараты третьего и четвертого поколений практически свободны от агрегатов, обладающих АКА, благодаря обработке малым количеством пепсина при низких значениях рН (4,0), использованием полиэтиленгликоля и хроматографической очистки [35, 38 – 40].

Однако повышение толерантности в отношении внутривенного введения сопровождается значительным снижением терапевтической эффективности препаратов иммуноглобулинов. Так, при применении небольших количеств фермента происходит восстановление в процессе хранения антикомплементарных свойств иммуноглобулинов, а при усилении ферментативного гидролиза — к значительному расщеплению молекул иммуноглобулинов и, как следствие, происходит быстрое выведение IgG из организма. Следовательно, необходим баланс между специфической безопасностью за счет снижения АКА устранением или предотвращением агрегации молекул IgG, и терапевтической эффективностью инфузий иммуноглобулинов. Внедрение в технологический процесс производства дополнительных стадий инактивации/удаления вирусов должно сопровождаться изучением их влияния на уровень АКА. Так, например, сольвент-детергентная обработка может способствовать увеличению антикомплементарных свойств иммуноглобулина [36].

С целью снижения содержания в препаратах иммуноглобулинов человека анти-А и анти-В гемагглютининов и анти-Д антител в технологию их производства включают скрининг доноров по групповой и резус-принадлежности и формирование котловой загрузки с учетом максимального содержания гемагглютининов и анти-Д антител. Учитывая степень концентрирования антител при фракционировании, можно рассчитать максимально допустимую долю в котловой загрузке плазмы доноров I(0) группы крови и/или резус-отрицательных доноров [41]. Включение этапов иммуноаффинной хроматографической очистки также позволяет снизить содержание в готовой форме препаратов гемагглютининов и анти-Д антител [10, 16, 42, 43]. В связи с тем, что установлена взаимосвязь между использованием в составе препарата глицина и увеличением риска гемолиза, связанного с содержанием гемагглютининов, целесообразно исключение этого стабилизатора молекулы иммуноглобулина [2].

Активатор прекалликреина (АПК), являющийся биологически активным фрагментом фактора свертывания крови XII (фактор Хагемана), присутствует в препаратах иммуноглобулинов и альбумина человека вследствие его неполного удаления в ходе технологического процесса [44]. Известны случаи, когда применение на этапах производства иммуноглобулинов человека для внутривенного введения фильтров с определенными свойствами приводило к активации ферментов и увеличению активности АПК в готовом препарате [45]. Содержание АПК может также меняться при хранении

препаратов, например альбумина человека, в течение срока годности. Это связано как со свойствами молекул альбумина (их стабильностью), так и с влиянием упаковочного материала — стекла. Технологические аспекты обеспечения специфической безопасности препаратов альбумина человека должны учитывать особенности технологии производства, выбор стабилизаторов, поддерживающих стабильность мономерной формы молекулы альбумина. Большинство мировых производителей препаратов альбумина человека для стабилизации молекулы альбумина используют несколько химических соединений (таблица) [46].

Отечественные производители препаратов альбумина используют в качестве стабилизатора натрия каприлат, срок годности при этом составляет 5 лет при условии хранения при температуре от 2 до 10 °С [46]. Однако следует отметить, что для отечественных производителей изучение содержания АПК в препаратах альбумина человека при выпуске и в процессе хранения как обязательный элемент оценки качества препаратов введено фармакопейной статьей “Альбумин человека” лишь в 2014 г. [47]. С целью уменьшения содержания АПК в препаратах альбумина человека используют этап адсорбции с помощью кремнеземсодержащих веществ, однако опасность контаминации готового препарата следовыми количествами тяжелых металлов не позволяет широко использовать этот технологический прием [48]. Добавление ингибитора С1-эстеразы и использование процесса пастеризации в течение 10 ч при 60 °С также эффективно снижает вероятность проявления ферментативной активности АПК в препаратах [49]. При добавлении антитромбина III более 0,03 мг на 1 г белка в препарат альбумина можно получить высокую степень безопасности в отношении содержания активатора прекалликреина [50]. Инактивации АПК можно достичь использованием химотрипсина. При фракционировании плазмы химотрипсин в растворе или иммобилизованный химотрипсин добавляют к фракции на любой стадии процесса. На дальнейших этапах производства химотрипсин удаляют из полуфабрикатов [51]. При использовании традиционной технологии фракционирования по Кону возможно снижение содержания активатора прекалликреина за счет процедуры пастеризации — нагревания в диапазоне температур от 50 до 70 °С в течение не менее 5 ч восстановленной пасты V [52]. В исследованиях [53]

представлены данные, показывающие, что АПК в большей степени инактивируется на максимуме температурного диапазона процесса пастеризации (60,5 °С), чем при низком уровне (59,5 °С). Это различие в температуре пастеризации может привести к 2- или 3-кратной разнице в содержании АПК в готовом продукте. Этап тепловой обработки не только инактивирует вирусы, но, в силу своего денатурирующего воздействия, может избирательно снижать количество отдельных нежелательных белков, обычно ассоциированных с фракциями Кона II+III, таких как прекалликреин, плазмин, плазминоген, белки протромбинового комплекса. Фракционирование полиэтиленгликолем позволяет в дальнейшем удалить денатурированные белковые продукты, образовавшиеся при тепловой обработке [54]. Особые преимущества имеет процедура, сочетающая анионообменную обработку до инактивации вирусов растворителем/детергентом с катионообменной обработкой после инактивации вирусов растворителем/детергентом.

Обработка октановой кислотой на этапах фракционирования позволяет не только снизить вирусную нагрузку, но и обеспечить удаление факторов свертывания крови (II, V, VII, XI) и их активированных форм [55, 56]. Пастеризация также позволяет существенно снизить тромбогенный потенциал препаратов иммуноглобулинов человека [27]. Использование многостадийного процесса хроматографической очистки (сочетание катионо- и анионообменной хроматографии, иммуноселективной хроматографии) после этапов фракционирования позволяет получить препараты иммуноглобулинов человека с высоким профилем специфической безопасности [57 – 61]. Например, для исключения контаминации раствора иммуноглобулина АПК и прокоагулянтными факторами свертывания крови используют этап катионообменной хроматографии при pH в диапазоне от 3,8 до 5,3 с последующим инкубированием при низких значениях pH готовой формы препарата; а для исключения контаминации калликреином и фактором свертывания крови XI — анионообменной хроматографии при pH в диапазоне от 7,0 до 8,2 [62].

В последние годы появились технологии получения инфузионных препаратов иммуноглобулинов человека из плазмы для фракционирования методом хроматографии [63]. Эта технология позволяет выделять большинство терапевтически значимых протеинов из плазмы с помощью тщательно подобранного набора стадий хро-

Стабилизаторы, используемые при производстве препаратов альбумина человека зарубежного производства, зарегистрированных в Российской Федерации

Торговое наименование лекарственного препарата	Наименование стабилизатора	Срок годности, условия хранения
Альбурекс®	Натрия каприлат. Натрия ацетилтриптофан	3 года, не выше 30 °С
Альбумин человеческий	Натрия каприлат. Натрия ацетилтриптофан	3 года, от 2 до 25 °С
Зенальб-4,5	Каприловая кислота	3 года, от 2 до 25 °С
Уман альбумин	Натрия каприлат. N-Ацетилтриптофан	3 года, от 15 до 25 °С
Альбумин человеческий	N-Ацетилтриптофан. Каприловая кислота	3 года, от 2 до 25 °С
Альбумин человека Биотест	Натрия каприлат. Натрия ацетилтриптофан	3 года, не выше 25 °С
Зенальб-20	Каприловая кислота	3 года, от 2 до 25 °С
Альбумин человека сывороточный	Натрия каприлат. Натрия ацетилтриптофан	3 года, не выше 25 °С
Плазбумин 20	Натрия каприлат. N-Ацетилтриптофан	3 года, не выше 30 °С

маатографии. При этом полуфабрикаты, содержащие целевые белки, не подвергаются контаминации нежелательными компонентами плазмы крови. Размороженную объединенную в пул фракцию плазмы, полученную после фильтрации через фильтр с диаметром 45 мкм, наносят на колонку SE-хроматографии, заполненную смолой, такой как Sephacryl, Cellufine или других подобных смол. Колонка работает в буфере, содержащем фосфат, цитрат или аналогичные буферные соли в диапазоне pH от 6,0 до 7,5. Молярность буфера находится в диапазоне от 20 до 200 мМ, предпочтительно менее 150 мМ. Кроме того, буфер содержит добавку, такую как NaCl в диапазоне от 0,1 М до 0,2 М.

Фракция, содержащая IgG, подвергается фракционированию на второй анионообменной хроматографической колонке, чтобы отделить другие терапевтические протеины, которые могут присутствовать вместе с иммуноглобулинами в этой фракции плазмы. В завершение применения иммуноадсорбции позволяет удалить из иммуноглобулиновой фракции нежелательные гемоглобулины и анти-D антитела [64]. В настоящее время на российском рынке присутствуют инфузионные препараты иммуноглобулинов человека и альбумина человека, по профилю безопасности соответствующие современным как мировым, так и российским требованиям. Так, технология препарата Привиджен® (CSL Behring) предусматривает спиртовое фракционирование, обработку октановой кислотой, инкубацию при pH 4,0, глубинную фильтрацию, анионообменную хроматографию, иммуноаффинную хроматографию (с целью удаления гемоглобулинов) и нанофильтрацию (фильтры с размером пор 20 нм). Производство препарата флебогамма (Grifols) основано на спиртовом фракционировании, осаждении полиэтиленгликолем с последующей ионообменной хроматографией, сольвент/детергентной обработке, инкубации при pH 4,0, пастеризации и двойной последовательной нанофильтрации (фильтры с размером пор 53 и 20 нм). В основу технологии препаратов октагам (Octapharma) и Гамунекс® С (Grifols) положено спиртовое фракционирование Кона — Онклея с дальнейшей сольвент/детергентной обработкой, хроматографической очисткой, ультрафильтрацией. В процессе производства препарата Гамунекс® С используется также инкубация при низких значениях pH (4,0) [65, 66].

Существующие технологии постоянно подвергаются усовершенствованию, что позволяет сохранять баланс эффективности и безопасности инфузий препаратов крови человека. Мировые тенденции развития фармацевтической отрасли свидетельствуют о постепенном, но, несомненно, оправданном переходе производства препаратов из плазмы крови человека на схемы непрерывного выделения всех терапевтически значимых белков плазмы крови человека хроматографическими методами, что позволяет получать высокоочищенные безопасные и эффективные препараты. Современный арсенал зарегистрированных на территории Российской Федерации лекарственных средств представлен инфузионными препаратами иммуноглобулинов человека и альбумина человека с контролируемым профилем специфической безопасности, что позволяет сделать рациональный выбор при назначении пациенту.

ЛИТЕРАТУРА

1. R. Berard, B. Wittemore, R. Scuccimarrì, *Pediatric Rheumatol. Online J.*, **10:10** (2012); DOI: 10.1186 / 1546-0096-10-10.
2. F. A. Bonilla, *Clin. and Experim. Immunol.*, **178**, 72 – 74 (2014); DOI:10.1111 / cei.12518.
3. Z. Daw, R. Padmore, D. Neurath, et al., *Transfusion*, **48**, 1598 – 1601 (2008); DOI: 10.1111 / j.1537-2995.2008.01721x.
4. S. Jolles, W. A. C. Sewell, S. A. Misbah. *Clin. Experim. Immunol.*, **142**, 1 – 11 (2005); DOI:10.1111 / j.1365-2249.2005.02834.x.
5. J. Kahwaji, E. Barker, S. Pepkowitz, et al., *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, **4**(12), 1993 – 1997 (2009) DOI: 10.2215 / CJN.04540709.
6. T. P. Nguyen, S. Biliciler, A. Wahed, et al., *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.*, **1**, 4, 50 (2014); DOI 10.1212 / NXI.0000000000000050.
7. В. М. Аверченков, И. С. Палагин, *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.*, **6**(3), 273 – 281 (2004).
8. В. Е. Казмирчук, Д. В. Мальцев, *Клин. иммунол. Аллергол. Инфектол.*, **29**(10), 30 – 38 (2009).
9. В. А. Кузьмичев, Л. Н. Сарафанова, М. А. Крохина и др., Патент РФ № 1693751 (2000).
10. M. C. Kimber, *PPTA Publishes Qualitative Analyses of IVIG-Associated Hemolysis Case Series*, Fall (2015); The Source; [Электронный ресурс] URL: [http://www.pptaglobal.org/images/source/2015/FALL/7.PPTA Publishes Qualitative Analyses of IVIG-Associated Hemolysis Case Series.pdf](http://www.pptaglobal.org/images/source/2015/FALL/7.PPTA%20Publishes%20Qualitative%20Analyses%20of%20IVIG-Associated%20Hemolysis%20Case%20Series.pdf).
11. G. Pisani, M. Wirz, G. Gentili, *Vox Sang*, **71**(2), 132 (1996); DOI: 10.1046 / j.1423-0410.1996.7120132.x.
12. C. E. Turner, S. Thorpe, M. Brasher, *Vox Sang*, **76**, 55 – 58 (1999); DOI: 10.1111 / j.1423-0410.1986.tb00219.x.
13. C. L. Bellac, D. Polatti, T. Hottiger, et al., *Biologicals*, **42**, 57 – 64 (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.biologics.2013.10.004>.
14. R. Berg, A. Shebl, M. C. Kimber, et al., *Transfusion*, **55**, S36 – 46 (2015); DOI: 10.1111 / trf.13198.
15. E. A. Copelan, P. L. Strohm, M. S. Kennedy, et al., *Transfusion*, **26**(5), 410 – 412 (1986); DOI: 10.1046 / j.1537-2995.1986.26587020113.x.
16. S. Jordan, R. Hsi, I. Abumuhor, et al., *Am. J. Transplant.*, **13** (suppl 5), 284 – 285 (2013).
17. P. J. Späth, G. Granata, P. J. Fabola La Marra, et al., *Front. Immunol.*, **6**, 11 (2015); DOI: 10.3389 / fimmu.2015.00011.
18. B. M. Alving, Y. Hojima, J. J. Pisano, et al., *N. Engl. J. Med.*, **299**(2), 66 – 70 (1978); DOI:10.1056 / NEJM197807132990-203.
19. S. Y. Fong, T. G. Hansen, *Brit. J. Anaesthesia*, **84**(4), 537 – 538 (2000); <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.bja.a013488>.
20. E. M. Ammann, M. P. Jones, B. K. Link, et al., *Blood*, **127**(2), 200 – 207, (2016); DOI: 10.1182 / blood-2015-05-647552.
21. *FDA Approves U. S. Market Return for octagam® Following Octapharma's Implementation of Enhanced Safety Measures*; [Электронный ресурс] URL: <http://www.octapharma.com/en/about/newsroom/press-releases/>.
22. M. T. Flannery, D. Humphrey, *Case Reports in Medicine*, **2015**, Article ID 971321 (2015); <http://dx.doi.org/10.1155/2015/971321>.
23. M. B. Funk, N. Gross, S. Gross, et al., *Vox Sang*, **105**(1), 54 – 64 (2013); DOI: 10.1111 / vox.12025.
24. D. Paran, Y. Herishanu, O. Elkayam, et al., *Blood Coagul Fibrinolysis*, **16**(5), 313 – 318 (2005).
25. Edwin J. Cohn, John L. Oncley, et al., *J. Clin. Invest.*, **23**(4), 417 – 432 (1944); DOI: 10.1172 / JCI101508.
26. A. Johnston, W. Adcock, *Biotechnol. Engineering Rev.*, **17**, 37 – 70 (2000).
27. M. Jose, N. Marzo, M. Bono, et al, *Plasma Product Biotechnology Meeting*, May 19 – 13, 2011; [Электронный ресурс] URL: <http://www.bo-conf.com/ppb11/present/papers/202.pdf>.
28. P. Kistler, H. Nitschmann, *Vox Sang*, **7**(4), 414 – 424 (1962); DOI: 10.1111 / j.1423-0410.1962.tb03274.x.

29. A.-L. Borg, *Investigation of method for determination of Anti-complementary activity (ACA) in Octagam®: master's thesis*, Stockholm (2009), pp. 1 – 52; [Электронный ресурс] URL: <http://liu.diva-portal.org/smash/get/diva2:241409/fulltext01.pdf>.
30. А. Г. Люгов, Е. В. Мостовская, А. К. Денисов и др., *Педиатрия*, **87**(3), 73 – 78 (2008).
31. S. Barandun, H. Isliker, *Vox Sang*, **51**, 157 – 160 (1986); DOI: 10.1111/j.1423-0410.1986.tb00235.x.
32. J. Curling, *BioPharm*, **15**(9), 16 – 26 (2002).
33. W. Stephan, *Vox Sang*, **28**(6), 422 – 437 (1975); DOI: 10.1111/j.1423-0410.1975.tb02791.x.
34. W. Stephan, H. Dichtelmüller, *Arzneimittelforschung*, **33**(9), 1230 – 1231 (1983).
35. K. Tanaka, E. Sawatani, E. M. Shigueoka, *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, **31**(11), 1375 – 1381 (1998); DOI: 10.1590/S0100-879X1998001100002.
36. F. Vivanco-Martínez, R. Bragado, J. P. Albar, et al., *Molec. Immunol.*, **17**(3), 327 – 336 (1980); DOI: 10.1016/0161-5890(82)90227-9.
37. T. Hofstaetter, P. Gronski, E. J. Kanzy, et al., *Vox Sang*, **45**(2), 155 – 165 (1983); DOI: 10.1111/j.1423-0410.1983.tb01900.x.
38. T. Tsugikazu, I. Kazuyo, S. Tohru, *Vox Sang*, **51**(2), 81 – 86 (1986); <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.1986.tb00219.x>.
39. A. D. Friesen, J. M. Bowman, W. C. H. Bees, *Vox Sang*, **48**(4), 201 – 212 (1985); DOI: 10.1111/j.1423-0410.1985.tb00173.x.
40. I. A. Laursen, L. Blou, J. S. Sullivan, et al., *Transfusion Med. Hemother.*, **41**(3), 205 – 212 (2014); DOI: 10.1159/000357982. 2014.
41. B. Siani, K. Willmann, S. Wymann, et al., *Biol. Ther.*, **4**(1 – 2), 15 – 26 (2014); DOI: 10.1007/s13554-014-0016-2.
42. T. Burnouf, M. Radosevich, *J. Biochem. Biophys. Methods*, **49**, 575 – 586 (2001); [https://doi.org/10.1016/S0165-022X\(01\)00221-4](https://doi.org/10.1016/S0165-022X(01)00221-4).
43. *CSL Behring Adds Isoagglutinin Reduction Step to Privigen® Manufacturing Process. News Releases*; [Электронный ресурс] URL: <https://www.cslbehring.com/> (дата обращения: 24.01.2018).
44. S. Kuwahara, *Transfusion*, **20**(4), 433 – 439 (1980).
45. A. Farrugia, *Manufacture of immunoglobulin therapies. Relationship to thrombogenicity*, Rockville, Maryland, May 17 – 18 (2011); [Электронный ресурс] <http://www.pptaglobal.org> (дата обращения: 24.01.2018).
46. *Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации*; [Электронный ресурс] URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 24.01.2018).
47. *Фармакопейная статья “Альбумин человека” (ФС. 3.3.2.0006.15)*, [Электронный ресурс] URL: <http://pharmaseroeia.ru/fs-3-3-2-0006-15-albumin-cheloveka/> (дата обращения: 24.01.2018).
48. D. L. Tankersley, Patent US 4251510 A (1979).
49. A. Philipitsch, Y. Linnau, Patent US 4608254 A (1986).
50. J. I. Jorquera Nieto, Ametlla del Valles, Nuria Hosta Mateu, et al., Patent US 8084580 B2 (2011).
51. Y. Linnau, Patent US 5094949 A (1988).
52. P. Matejtschuk, C. H. Dash, E. W. Gascoigne, *Brit. J. Anaesthesia*, **85**(6), 887 – 895 (2000).
53. P. B. Marley, C. M. Gilbo, *Transfusion*, **21**(3), 320 – 324 (1981).
54. R. R. Mamidi, A. Bagdasarian, G. Canaveral, et al., Patent US: 6,162,904 (1999).
55. F. Dhainaut, P.-O. Guillaumat, H. Dib, et al., *Vox Sang*, **104**(2), 115 – 126 (2013); DOI: 10.1111/j.1423-0410.2012.01648.x.
56. R. Voges-Haas, V. Braun, R. Schmeidl, et al., *Manufacturing process of Intratect efficaciously eliminates thrombogenic potential*; [Электронный ресурс] URL: <https://www.webmed-central.com/wmcpdf/Article/WMC004514.pdf> (дата обращения: 24.01.2018).
57. Dong Hwam Park, Gil Bu Kang, Dae Eun Kang, et al., *Biologicals*, **45**, 1 – 8 (2017); <https://doi.org/10.1016/j.biologics.2016.11.00>.
58. A. Farrugia, I. Quinti, *Front. Immunol.*, **5** (2014); [Электронный ресурс] URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2014.00665/full>.
59. W. A. Germishuizen, D. C. Gyure, D. Stubbings, et al., *Biologicals*, **42**, 260 – 270 (2014).
60. W. Teschner, U. Mais-Paul, B. Talir, *Removal of Procoagulant Impurities in the Gammagard Liquid / KIOVIG Process*, Proceeding of the 15th Meeting of the European Society Immunodeficiencies, Florence, Italy (2012), pp. 19 – 23; [Электронный ресурс] URL: <http://www.bo-conf.com/ppb13/present/papers/103.pdf> (дата обращения: 24.01.2018).
61. M. Vargas, A. Segura, Y.-W. Wu, et al., *Vox Sang*, **108**(2), 169 – 177 (2015); DOI: 10.1111/vox.12209.
62. R. Mintz, O. Belyaev, I. Nur, et al., Patent US 9023994 B2 (2011).
63. *Фармконтракт. Производство препаратов плазмы донорской крови человека*; [Электронный ресурс] URL: <http://phct-biotechnology.ru/bytask/frakcionirovanie-plazmy/> (дата обращения: 24.01.2018).
64. M. Pompeiati, A. Schaubmar, Patent WO 2010072381 A1 (2008).
65. *Food and Drug Administration, FDA*; [Электронный ресурс] <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm127589.htm> (дата обращения: 24.01.2018).
66. *Immune Deficiency Foundation. Characteristics of Immune Globulin Products Used to Treat Primary Immunodeficiency Diseases*; [Электронный ресурс] <https://primaryimmune.org/wp-content/uploads/2016/01/IDF-Ig-Product-Chart-01-20-2016.pdf> (дата обращения: 24.01.2018).

Поступила 05.04.18

TECHNOLOGICAL ASPECTS OF ENSURING SPECIFIC SAFETY OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN AND ALBUMIN PREPARATIONS

O. G. Kornilova, M. A. Krivykh, E. Yu. Kudasheva, and I. V. Borisevich

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

Presents an analysis of modern technological approaches to the provision of specific security preparations of immunoglobulins, and human albumin. It is shown that the introduction of human immunoglobulin drugs into the technology of screening donors for group- and rhesus-affiliations, as well as chromatographic purification steps in order to reduce the content of anti-A and anti-B haemagglutinins, anti-D antibodies in them. Discusses the technological capabilities of reducing anticomplementary activity and thrombogenic potential of preparations of immunoglobulins, and reduce the content of activator prekallikrein as in preparations of human immunoglobulin for intravenous injection and in preparations of human albumin.

Keywords: human immunoglobulin preparations; human albumin preparations; specific safety; anticomplementary activity; anti-A hemagglutinin; anti-B hemagglutinin; anti-D antibodies, prekallikrein activator; production technology; blood plasma fractionation.