

УДК 615.373:615.065

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОБЕСПЕЧЕНИЮ ВИРУСНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА

Кудашева Э.Ю., Борисевич И.В., Иванов В.Б., Климов В.И., Корнилова О.Г.,
Лебединская Е.В., Бунятян Н.Д.

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России,
Москва, e-mail: Kudasheva@expmed.ru

Проведен анализ современных технологических подходов, обеспечивающих вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов человека. Основными вирусными контаминантами, ассоциированными с препаратами иммуноглобулинов человека, являются вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вирусы гепатита В, С, А, парвовирус В19. Однако теоретически существует возможность контаминации данных препаратов возбудителями прионных инфекций (классической формы болезни Крейтцфельда-Якоба или вариантной болезни Крейтцфельда-Якоба), вирусом лихорадки Западного Нила, коронавирусом SARS (возбудителем тяжелого острого респираторного синдрома), вирусом гриппа H5N1, вирусом гепатита Е. Приведены рекомендации Всемирной организацией здравоохранения по обеспечению вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. Представлены современные системы обеспечения вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов в технологии их производства как в РФ, так и за рубежом. Приведены схемы инактивации/элиминации оболочечных и безоболочечных вирусов в процессе получения иммуноглобулинов человека. Однако полная гарантия безопасности препаратов иммуноглобулинов человека отсутствует. Сделан вывод о необходимости дальнейшего совершенствования методов инактивации/элиминации известных вирусов, а также разработки новых диагностических препаратов для обнаружения неизвестных гемотрансмиссивных вирусов и поиск новых способов, препятствующих их попаданию в препараты иммуноглобулинов человека.

Ключевые слова: препараты иммуноглобулина человека, вирусная контаминация, инактивация, оболочечные и безоболочечные вирусы, ВОЗ

MODERN TECHNOLOGICAL APPROACHES TO ENSURING THE VIRAL SAFETY OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS

Kudasheva E.Y., Borisevich I.V., Ivanov V.B., Klimov V.I., Kornilova O.G.,
Lebedinskaya E.V., Bunyatyan N.D.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: Kudasheva@expmed.ru

The analysis of modern technological approaches to ensuring the viral safety of human immunoglobulin preparations has been performed. The main viral contaminants associated with human immunoglobulin preparations are human immunodeficiency virus types 1 and 2, hepatitis B, C, A viruses, parvovirus B19. However the contamination of these preparations with prions-infectious pathogens (Creutzfeldt-Jakob disease or variant Creutzfeldt-Jakob disease), West Nile virus, SARS coronavirus (the causative agent of severe acute respiratory syndrome), influenza virus H5N1, hepatitis E is theoretically possible. The article provides with the recommendations of the World Health Organization with regard to ensuring of the viral safety of human immunoglobulin preparations. It describes modern systems of ensuring viral safety of immunoglobulin preparations in manufacturing technology both in Russia and abroad. It specifies the schemes of inactivation/elimination of enveloped and non-enveloped viruses when obtaining human immunoglobulins. However, there is no complete guarantee of human immunoglobulin preparations safety. The authors have made a conclusion about the need to further improve the inactivation/elimination methods for known viruses as well as to develop new diagnostic products for the detection of unknown blood-borne viruses and to search for new ways of preventing the contamination of human immunoglobulin preparations with the mentioned viruses.

Keywords: human immunoglobulin preparations, viral contamination, inactivation, enveloped and non-enveloped viruses, WHO

Иммуноглобулины человека – группа иммунобиологических препаратов крови, потребность в которой неуклонно растет во всем мире. Препараты иммуноглобулинов человека представляют собой выделенную промышленным способом иммунологически активную белковую фракцию плазмы крови здоровых доноров, несущую антительную активность различной специфичности. Несмотря на то, что препараты иммуноглобулинов содержат преимуще-

ственно иммуноглобулины класса G – антитела против различных возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и/или их токсинов, спектр их применения не ограничивается традиционной заместительной и иммуномодулирующей терапией при первичных гуморальных иммунодефицитах, а также проведением специфической профилактики и лечения бактериальных и вирусных инфекций. Уже сейчас в применении препаратов иммуноглобулинов

человека неврологические показания составляют 42 %, первичные иммунодефициты – 33 %, гематоонкология – 18 % мирового потребления [31]. Приблизительно в 33 % случаев препараты иммуноглобулинов человека применяются не по показаниям (off-label) при более чем 50 заболеваниях, например, при лечении дерматомиозитов/полимиозитов, хронического идиопатического и комплексного регионального болевого синдрома, тяжелой диабетической полинейропатии, глиобластомы, нейробластомы, аутоиммунной вегетативной ганглиопатии, педиатрических аутоиммунных нейропсихиатрических нарушений, ассоциированных со стрептококковой инфекцией, и других [13].

На Российском фармацевтическом рынке зарегистрировано 115 наименований препаратов крови человека отечественного и зарубежного производства [1].

Из них 46 % наименований, представленные препаратами иммуноглобулинов человека нормальными, специфическими и специального назначения для внутривенного и внутримышечного введения. Современный прогресс препаратов иммуноглобулинов человека обусловлен не только улучшением их эффективности и расширением показаний к их применению в клинической практике, но и достижениями, связанными с обеспечением их качества и безопасности. Вопрос безопасности препаратов иммуноглобулинов человека, прежде всего, рассматривается в аспекте обеспечения вирусной безопасности, так как для их производства используется биологический материал, потенциально содержащий возбудители гемотрансмиссивных инфекций. Не все возбудители гемотрансмиссивных инфекций, которые могут присутствовать в донорской крови, могут передаваться при применении препаратов иммуноглобулинов человека. Основными вирусными контаминантами, ассоциированными с препаратами иммуноглобулинов человека, являются вирус иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вирусы гепатита В, С, А, парвовирус В19 [12].

Помимо «классических» гемотрансмиссивных инфекций в последние годы с препаратами иммуноглобулинов человека теоретически ассоциируют потенциальную контаминацию возбудителями прионных инфекций (классической формы болезни Крейтцфельда-Якоба или вариантной болезни Крейтцфельда-Якоба) [18], вирусом лихорадки Западного Нила, коронавирусом SARS (возбудителем тяжелого острого ре-

спираторного синдрома), вирусом гриппа H5N1 [32], вирусом гепатита Е [4]. Знания о потенциальных источниках опасности позволяют производителям препаратов иммуноглобулинов разрабатывать и внедрять стратегии борьбы с ними. При этом, стремясь к достижению 100 % вирусной безопасности, производители гарантируют и сохранение структуры и функции белков иммуноглобулинов, обеспечивающих их эффективность для пациента. Согласно общей стратегии, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения, вирусная безопасность препаратов иммуноглобулинов человека обеспечивается тремя составляющими: отбором и обследованием доноров, тестированием плазмы для фракционирования, включением не менее двух стадий инактивации и/или элиминации вирусов в технологию производства [20]. Стадии вирусной инактивации/элиминации обязательно валидируются, что регламентировано соответствующим руководством, процесс инактивации/элиминации должен быть направлен на широкий диапазон оболочечных и безоболочечных гемотрансмиссивных вирусов, включая недиагностируемые на сегодняшний день [14], для проведения валидации стадий вирусной инактивации /элиминации в процессе производства препаратов иммуноглобулинов используют модельные вирусы. Они должны быть сходны с потенциальными вирусами-контаминантами, обладать широким диапазоном физико-химических свойств и доступны для выявления быстрыми методами лабораторного определения. Одна из стадий технологического процесса должна гарантировать эффективное удаление безоболочечных вирусов, например, свиного парвовируса (модельный для парвовируса В19 человека) и вируса гепатита А. Панель тестовых вирусов должна содержать не менее трех ДНК- и РНК-содержащих оболочечных и безоболочечных вирусов. Современные производители проводят валидационные исследования с использованием от шести до десяти модельных вирусов. Типичная панель модельных вирусов представлена лабораторным штаммом ВИЧ, модельными вирусами для гепатита С (вирус диареи крупного рогатого скота, вирус желтой лихорадки, Синдбис вирус, вирус леса Семлики), модельными вирусами для вируса гепатита В и герпес-вирусов, (вирус псевдобешенства), для вируса гепатита А (бычий энтеровирус, вирус энцефаломиелита мышей), моделями для вируса гепати-

та В является безоболочечный вирус SV-40, лабораторные штаммы собачьего и свиного парвовирусов используются в качестве моделей парвовируса В19 [34]. Перечень модельных вирусов может быть дополнен другими подходящими вирусами.

Наиболее совершенная система обеспечения вирусной безопасности реализуется на предприятиях «Международной ассоциации производителей препаратов плазмы крови человека» (PPTA). Она основана на стратегии обеспечения вирусной безопасности препаратов крови ВОЗ и добровольных инициативах ассоциации, которые превосходят требования государственных надзорных органов в сфере здравоохранения. К таким инициативам относится Международная программа качества плазмы (International Quality Plasma Programm IQPP), которая преследует цели обеспечения качества во время процессов сбора плазмы. Внедрение программы началось в США в 1991 г., а в 2000 г. она была принята на вооружение в европейских центрах заготовки крови/плазмы. Помимо добровольной инициативы, направленной на обеспечение качества на этапе заготовки плазмы, аналогичная программа существует и для этапа фракционирования плазмы, и называется сертификационная программа «За твердые гарантии стандартов качества и лидерство». Сертификат этой программы «QSEAL» обязательно подтверждается каждые два года в ходе независимого аудита уровня безопасности и качества производимых препаратов.

Система обеспечения вирусной безопасности на предприятиях Международной ассоциации производителей препаратов плазмы крови человека состоит из пяти последовательных шагов: тщательный отбор доноров, серологический скрининг индивидуальных донаций (1-й шаг), обязательное сочетание иммунологических и генетических методов тестирования на вирусные маркеры (2-й шаг), карантинное хранение плазмы в течение определенного промежутка времени, после которого доноры тестируются повторно (3-й шаг), тестирование индивидуальных донаций, мини-пулов и производственного пула на вирусные маркеры (4-й шаг), обязательное включение в производственный процесс не менее 2 стадий инактивации/элиминации вирусов (5-й шаг). Каждый «шаг» вносит свой вклад в снижение вирусной нагрузки готового препарата и выражается в степенях десятичных логарифмов. По мнению экспертов

ВОЗ, процесс инактивации/элиминации вирусов может считаться эффективным и надежным в том случае, если позволяет снизить вирусную нагрузку не менее чем на 4 lg [20]. Производители препаратов, входящие в Международную ассоциацию производителей препаратов иммуноглобулинов, стараются достичь в ходе технологического процесса сокращения вирусной нагрузки готовых препаратов иммуноглобулинов не менее чем на 10 lg для оболочечных вирусов и не менее чем на 6 lg для безоболочечных вирусов.

Отбор доноров осуществляется в соответствии с Международной программой качества плазмы (IQPP) [21]. В соответствии с этой программой потенциальный донор должен получить статус квалифицированного, обязывающий его пройти два отдельных медицинских обследования и лабораторный контроль на отсутствие антител к основным гемотрансмиссивным инфекциям (вирусу иммунодефицита человека, вирусу гепатитов В и С). Если донор не появляется в учреждении по заготовке плазмы в течение 6 месяцев, то он теряет статус квалифицированного донора. Плазма от первичного донора не может быть использована для получения препаратов крови даже при отрицательном результате лабораторных исследований. Информация о донорах вносится в национальный регистр с целью недопущения к сдаче плазмы крови донора, не прошедшего квалификацию. Для снижения возможного риска передачи болезни Крейцфельда-Якоба (CJD) и вариантной болезни Крейцфельда-Якоба (vCJD) введены критерии исключения для доноров, гарантирующие безопасность: отстранение лиц, у которых были диагностированы CJD и vCJD, доноров, которые перенесли трансплантацию твердой мозговой оболочки или роговицы, или получали гипоталамический гормон роста, доноров, у которых есть один или несколько родственников с болезнью Крейцфельда-Якоба. Доноры, постоянно пребывающие в Соединенном Королевстве и подвергающиеся риску развития вариантной болезни Крейцфельда-Якоба, а также доноры, которые суммарно провели в Соединенном Королевстве с 1980 по 1996 гг. три месяца или более (для доноров США) или двенадцать месяцев или более, отстраняются от донорства бессрочно [18].

Для производства препаратов иммуноглобулинов человека используют плазму человека для фракционирования [41], полученную из крови не менее чем от 1000 здо-

ровых доноров. Качество и безопасность плазмы для фракционирования является фундаментом производства современных препаратов иммуноглобулинов человека. Передача плазмы для фракционирования в производство включает тестирование индивидуальных донаций, мини-пулов и производственного пула на маркеры вирусных инфекций [3, 22]. Тестирование индивидуальных донаций осуществляют иммуноферментным методом на содержание поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов, и антител к вирусу гепатита С. Национальные органы контроля могут принять решение о необходимости выполнения дополнительного теста на содержание аланинаминотрансферазы. Тестирование индивидуальных донаций в Российской Федерации на предприятиях по фракционированию проводится по такой же схеме, с обязательным определением отсутствия содержания антител к возбудителю сифилиса. Тестирование мини-пулов проводят и иммуноферментным методом и методом ПЦР. Обязательным является определение отсутствия содержания антител к вирусу иммунодефицита человека 1 и 2 типов, поверхностного антигена вируса гепатита В и антител к вирусу гепатита С иммуноферментным методом. Далее с использованием ПЦР технологии исследуют мини-пулы на отсутствие содержания маркеров РНК-содержащих вирусов: иммунодефицита человека 1 и 2 типов, вируса гепатита С и ДНК-содержащего парвовируса В19. Выявление РНК вируса гепатита А и ДНК вируса гепатита В методом ПЦР проводится на усмотрение производителя. В Российской Федерации определение ДНК парвовируса В19 и РНК вируса гепатита А не предусмотрено. Для формирования производственного пула допускаются только мини-пулы плазмы, содержащие не более 10^4 МЕ/мл ДНК парвовируса В19 и отрицательные в отношении маркеров вирусных инфекций [22]. Тестирование производственного пула осуществляют иммуноферментным методом на содержание поверхностного антигена вируса гепатита В, антител к ВИЧ-1, ВИЧ-2 и к вирусу гепатита С и методом ПЦР на содержание маркеров РНК-содержащих вирусов: иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), гепатита С и ДНК-содержащих парвовируса В19 и вируса гепатита В. Тестирование методом ПЦР на содержание РНК вируса гепатита А и ДНК парвовируса В19 в Рос-

сийской Федерации является необязательным [3].

Современные технологии фракционирования белков плазмы крови человека сочетают очистку протеинов с инаktivацией и удалением вирусов. Преципитация с помощью этанола – наиболее широко используемый метод фракционирования плазмы. Помимо того, что этанол выступает в качестве преципитанта, он также обладает дезинфицирующими свойствами, которые, однако, наиболее выражены при положительных температурах. Вирусы как большие структуры имеют тенденцию преципитировать в начале процесса фракционирования, когда концентрация этанола относительно низкая. В результате этой стадии преципитации происходит распределение вирусов между фазами, что, однако, не исключает возможность вирусной контаминации на стадиях получения готового продукта. Метод этанольного фракционирования доказал свою эффективность в обеспечении вирусной безопасности препаратов иммуноглобулинов [17]. Однако его необходимо дополнять более эффективными методами и инаktivации и удаления вирусов. Поиск и совершенствование методов инаktivации и удаления вирусов основывался на использовании как физических факторов, так и химических реагентов. Внедрение в производство таких методов, как пастеризация, энзимный протеолиз при низких значениях pH, обработка β-пропиолактоном в сочетании с ультрафиолетовым облучением, значительно повысило вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов. В то же время, эти методы имели ряд технологических недостатков, оказывали влияние на качество и эффективность конечного продукта и требовали доработки. Поэтому дальнейшее совершенствование технологии производства препаратов иммуноглобулина было направлено на повышение вирусной безопасности препаратов при сохранении иммунобиологических свойств и соответственно высокой терапевтической эффективности. На сегодняшний день при производстве современных препаратов иммуноглобулинов человека используют такие методы инаktivации и элиминации вирусов, как сольвент-детергентный метод, метод обработки октановой (каприловой) кислотой и ацетатом кальция, метод инкубирования при низких значениях pH, пастеризация и метод нанофильтрации [5].

Сольвент-детергентный метод инаktivации вирусов является базисным при

производстве препаратов иммуноглобулинов [6]. Доказана его эффективность для инактивации оболочечных вирусов [10, 16]. Сольвент-детергентная обработка представляет собой химический процесс, при котором осуществляется инактивация вирусов посредством разрушения структуры липидной оболочки. Используемые в процессе растворители (например, три-*N*-бутил фосфат) и детергенты (например, полисорбат-80, тритон X-100, холат натрия, твин-20, твин-80) разрушают липидную оболочку вируса, препятствуя сцеплению его с клеткой-мишенью и лишая инфектогенности [33]. Присутствие детергента предотвращает также обратное соединение или регенерацию мембран. При проведении инактивации вирусов этим методом используют различные комбинации сольвента и детергента, разные температурные режимы (от 4 до 37 °C), и время инкубации (от 2 до 10 ч). Сольвент-детергентный метод эффективен для инактивации вируса лихорадки Западного Нила, коронавируса SARS и вируса гриппа H5N1 [19]. **Каприлатная преципитация** удаляет оболочечные вирусы [27, 30]. Механизм вирусинактивирующего действия каприловой кислоты заключается в способности каприлат-иона внедряться в липидные мембраны вирусов и разрушать их [15, 25, 37]. Дополнительным преимуществом этого метода является гарантированная очистка от прокоагулянтных примесей, что значительно повышает безопасность препаратов внутривенных иммуноглобулинов. При инкубировании растворов препаратов иммуноглобулинов при низких значениях pH (в диапазоне от 4,0 до 4,9) инактивируются некоторые оболочечные и безоболочечные вирусы. Эффективность инактивации зависит от времени, температуры, концентрации белка и других факторов. Наиболее часто практикуется инкубирование иммуноглобулина на стадии полупродукта при температуре 20–25 °C в течение 20–21 сут, или при температуре 37 °C в течение 6–24 ч [7, 24, 26]. Включение в технологию приготовления препаратов иммуноглобулинов стадии инкубирования при низких значениях pH обеспечивает снижение количества агрегатов без изменения структуры молекулы иммуноглобулина, что также повышает безопасность препаратов внутривенных иммуноглобулинов. Для вирусной элиминации используется метод хроматографии. Метод основан на связывании положитель-

но заряженных молекул иммуноглобулина отрицательно заряженной матрицей. При этом сопутствующие белки, в том числе вирусные частицы, остаются в растворе. Следует учитывать, что чем эффективнее вирусная инактивация, тем меньше выход очищенного иммуноглобулина. Поэтому производители стараются найти оптимум между фактором вирусинактивации, целостностью молекулы иммуноглобулина и выходом очищенного продукта. Использование ионообменной хроматографии в производстве иммуноглобулинов является эффективным способом элиминации оболочечных и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А и парвовирус В19, а также обеспечивает получение высокоочищенных молекул иммуноглобулина [2]. Включение в технологию производства анионообменной хроматографии вносит значительный вклад в вирусную и прионную безопасность препаратов иммуноглобулинов [23, 36]. Метод нанофильтрации обеспечивает удаление вирусных частиц из белковых растворов в зависимости от размера контаминанта и вида протеина. Фильтровальная система для нанофильтрации состоит из целлюлозно-ацетатных полых волокон с полупроницаемой мембраной. Размеры пор фильтров меньше среднего диаметра большинства потенциально контаминирующих препараты иммуноглобулинов вирусов и составляют 20, 35 и 75 нм [8]. Метод нанофильтрации позволяет добиться вирусной редукции более чем на 7 lg [38]. Доказана эффективность использования метода нанофильтрации для элиминации как оболочечных, так и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А и парвовирус В19 [28]. Использование фильтров с размерами пор 20 нм вносит теоретически значимый вклад в элиминацию прионов [35, 40]. Пастеризация полупродукта раствора иммуноглобулина при температуре 60 °C в течение 10 ч широко используется производителями для инактивации как оболочечных, так и безоболочечных вирусов, включая вирус гепатита А [39]. Присутствие нейтрализующих антител иммуноглобулинов IgG против вируса гепатита А, полиомиелита и парвовируса В19 значительно повышает вирусную безопасность препаратов иммуноглобулинов человека [9, 11, 29]. Таким образом, используемые в настоящее время методы инактивации эффективны для оболочечных вирусов. В отношении безоболочечных вирусов достичь вирусной

безопасности препаратов иммуноглобулинов возможно только посредством их элиминации. В связи с этим технология получения препаратов иммуноглобулинов включает комбинацию методов инактивации и элиминации вирусов. Выбор комбинации методов инактивации/элиминации вирусов осуществляют производители препаратов иммуноглобулинов. Комбинации методов инактивации/элиминации вирусов, используемые на современных производствах: сольвент-детергентная обработка, пастеризация и нанофильтрация; сольвент-детергентная обработка, обработка каприловой кислотой, нанофильтрация; сольвент-детергентная обработка, нанофильтрация, и инкубирование при низком значении pH. Современные производители препаратов иммуноглобулинов человека достигли высоких показателей общей вирусной редукции в ходе технологического процесса (от 14 lg до 18 lg) [5], путем последовательного и тщательного выполнения «шагов» системы обеспечения вирусной безопасности. Однако несмотря на предпринимаемые усилия, полная гарантия безопасности препаратов иммуноглобулинов человека отсутствует. Необходимо дальнейшее совершенствование методов инактивации/элиминации известных вирусов, разработка новых диагностических препаратов для обнаружения неизвестных гемотрансмиссивных вирусов и поиск новых способов, препятствующих их попаданию в препараты иммуноглобулинов человека.

Список литературы

1. Государственный реестр лекарственных средств Министерства здравоохранения Российской Федерации [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx> (дата обращения: 19.02.2015).
2. Конохов А.В., Астахов А.В., Бартновски Э., Русанов В.М. Качество и безопасность – основа эффективности производства препаратов крови. – М.: Медпрактика-М, 2010. – С. 125.
3. Общая фармакопейная статья «Иммуноглобулины человека»: утв. приказом Минздрава России от 21.11.2014 № 768. [Электронный ресурс] URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (дата обращения: 19.02.2015).
4. Baylis S.A., Koc Ö., Nick S., Blümel J. Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools // *Vox Sang.* – 2012. – Vol. 102, № 2. – P. 182–183.
5. Bertolini J., Goss N., Curling J. Production of plasma proteins for therapeutic use. – N.J.: John Wiley & Sons, – 2013. – P. 363–364.
6. Biersert L. Virus validation studies of immunoglobulin preparations // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 1996. – Vol. 14. – P. 47–52.
7. Bos O.J.M., Sunye D.G.J., Nieuweboer C.E.F., van Engelenburg F.A.C., Schuitemaker H., Over J. Virus validation of pH 4-treated human immunoglobulin products produced by the Cohn fractionation process // *Biologicals.* – 1998. – Vol. 26. – P. 267–276.
8. Burnouf T., Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products // *Haemophilia.* – 2003. – Vol. 9. – P. 24–37.
9. Burnouf T., Radosevich M. Reducing the risk of infection from plasma products: specific preventive strategies // *Blood Rev.* – 2000. – Vol. 14. – P. 94–100.
10. Chang C.E., Eo H.G., Lee Y.S., Chung S.K., Shin J.S., Lah Y.K., et al. Human intravenous immunoglobulin preparation and virus inactivation by pasteurisation and solvent detergent treatment // *Prep. Biochem. Biotechnol.* – 2000. – Vol. 30. – P. 177–197.
11. CHMP/BWP/5180/03 Guideline on assessing the risk for virus transmission – new chapter 6 of the note for guidance on plasma-derived medical products (CPMP/BWP/269/95).
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP) EMA/CHMP/BWP/706271/2010 Guideline on plasma-derived medicinal products. 21 July 2011. [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/07/WC500109627.pdf (дата обращения: 18.05.2015).
13. Concept paper on Guideline on the clinical investigation of human normal immunoglobulin for intravenous administration (IVIg) and Core SmPC (EMA/CHMP/BWP/572805/2013) [официальный сайт] [Электронный ресурс] URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/08/WC500170555.pdf (дата обращения 18.05.2015).
14. CPMP/BWP/268/95 Guidance on Virus Validation Studies: the design, contribution and interpretation of studies validating the inactivation and removal of viruses. Date for coming into operation: 14 August 1996. (CPMP/BWP/268/95) Version 2. February 1996.
15. Dichtelmüller H., Rudnick D., Kloft M. Inactivation of lipid enveloped viruses by octanoic Acid treatment of immunoglobulin solution // *Biologicals.* – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 135–142.
16. Dichtelmüller H.O., Biersert L., Fabrizio F., Gajardo R., Gröner A. von Hoegen I., et al. Robustness of solvent/detergent treatment of plasma derivatives: a data collection from Plasma Protein Therapeutic Association member companies // *Transfusion.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1931–1943.
17. Dichtelmüller H.O., Biersert L., Fabrizio F., Falbo A., Flechsig E., Gröner A., et al. Contribution to safety of immunoglobulin and albumin from virus partitioning and inactivation by cold ethanol fractionation a data collection from PPTA member companies // *Transfusion.* – 2011. – Vol. 51. – P. 1412–1430.
18. EMEA/CPMP/BWP/2879/02, CPMP Position statement on Creutzfeldt-jakob disease and plasma-derived and urine-derived medical products, London, 20 February 2003.
19. Eun Kyo Jeong, Hark Mo Sung, In Seop Kim. Inactivation and removal of influenza A virus H1N1 during the manufacture of plasma derivatives // *Biologicals.* – 2010. – Vol. 38. – P. 652–657.
20. Guidelines on viral inactivation and removal procedures intended to assure the viral safety of human blood plasma products. WHO Technical Report, Series № 924, 2004.
21. International Quality Plasma Program (IQPP) [официальный сайт] [Электронный ресурс] URL: <http://www.pptaglobal.org/safety-quality/standards/iqpp> (дата обращения 18.05.2015).
22. Human plasma for fractionation, 01/2014: 0853. [Электронный ресурс] URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (дата обращения 18.05.2015).
23. Kang C.A., Gröner H.O. Prion removal capacity of plasma protein manufacturing processes // *Dichtelmüller Transfusion.* – 2013. – V. 53, № 9. – P. 1894–1905.
24. Kempf C., Jentsch P., Poirier B., Barre-Sinoussi F., Morgenthaler J.J., Morell A. Virus inactivation during production of intravenous immunoglobulin // *Transfusion.* – 1991. – Vol. 31. – P. 423–427.
25. Korneyeva M., Hotta J., Lebing W., Rosenthal R.S., Franks L., Petteway S.R., Jr. Enveloped virus inactivation by caprylate:

a robust alternative to solvent-detergent treatment in plasma derived intermediates // *Biologicals*. – 2002. – Vol. 30, № 2. – P. 153–162.

26. Louie R.E., Galloway C.J., Dumas M.L., Wong M.F., Mitra G. Inactivation of hepatitis C virus in low pH intravenous immunoglobulin // *Biologicals*. – 1994. – Vol. 22. – P. 13–19.

27. Lundblad J.L., Seng R.L., Inactivation of lipid-enveloped viruses in proteins by caprylate // *Vox Sang.* – 1991. – Vol. 60. – P. 75–81.

28. Omar A., Kempf C. Removal of neutralized model parvoviruses and enteroviruses in human IgG solutions by nanofiltration // *Transfusion*. – 2002. – Vol. 42. – P. 1005–1010.

29. Poelsler G., Berting A., Kindermann J., Spruth M., Hämmerle T., Schwarz H.P., Kreil T.R. A new liquid intravenous immunoglobulin with three dedicated virus reduction steps: virus and prion reduction capacity // *Vox Sang.* – 2008. – Vol. 94, № 3. – P. 184–192.

30. Rabenau H.F., Biesert L., Schmidt T., Baur G., Cinatl J., Doerr H.W. SARS-corona virus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent treated immunoglobulin preparation // *Biologicals*. – 2005. – Vol. 33. – P. 95–99.

31. Robert P. IVIG/SCIG: Global usage trends. IPOPI Global Leaders Meeting 2011, November 4-5, 2011, London, England [Электронный ресурс] URL: <http://www.ipopi.org/uploads/Patrick%20Robert.pdf> (дата обращения 18.05.2015).

32. Späth P.J., Kempf C. Challenges and achievements in pathogen safety of intravenous immunoglobulin // In: *Intravenous immunoglobulins in the third millennium* / Eds. M.C. Dalakas, P.J. Späth. – Boca Raton, London, New York, Washington: Parthenon Publishing Group, 2004.

33. Seitz H., Blümel J., Schmidt I., Willikommen H., Löwer J. Comparable virus inactivation by bovine or vegetable derived tween 80 during solvent/detergent treatment // *Biologicals*. – 2002. – Vol. 30. – P. 197–205.

34. Sofer G., Lister D.C., Boose J.A. Inactivation methods grouped by virus // *BioPharm Inter. Supplement S-37-42*, part 6. – 2003.

35. Tateishi J., Kitamoto T., Mohri S., Satoh S., Sato T., Shepherd A., MscNaughton M.R. Scrapie removal using Plano-va virus filters // *Biologicals*. – 2001. – Vol. 29. – P. 17–25.

36. Thyer J., Unal A., Thomas P., Eaton B., Bhashyam R., Ortenburg J., et al. Prion-removal capacity of chromatographic and ethanol precipitation steps used in the production of albumin and immunoglobulins // *Vox Sang.* – 2006. – Vol. 91. – P. 292–300.

37. Trejo S.R., Hotta J.A., Lebing W., Stenland C., Storms R.E., Lee D.C., et al. Evaluation of virus and prion education in a new intravenous immunoglobulin manufacturing process // *Vox Sang.* – 2003. – Vol. 84. – P. 176–187.

38. Troccoli N.M., McIver J., Losikoff A., Pooley J. Removal of viruses from human intravenous immune globulin by 35 nm nanofiltration // *Biologicals*. – 1998. – Vol. 26. – P. 321–329.

39. Uemura Y., Yang Y.H.J., Heldebrandt C.M., Takechi K., Yokoyama K. Inactivation and elimination of viruses during preparation of human intravenous immunoglobulin // *Vox Sang.* – 1994. – Vol. 67. – P. 246–254.

40. Van Holten R.W., Autenrieth S., Boose J.A., Hsieh W.-T., Dolan S. Removal of prion challenge from an immune globulin preparation by use of size-exclusion filter // *Transfusion*. – 2002. – Vol. 42. – P. 999–1004.

41. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation, annex 4, WHO Technical Report Series № 941, 2007.

41. WHO recommendations for the production, control and regulation of human plasma for fractionation, annex 4, WHO Technical Report Series no. 941, 2007.