

УДК 616.981.42

Е.Г.Абрамова, А.К.Никифоров, О.А.Лобовикова, С.А.Еремин, Ю.Г.Васин, Т.А.Михеева, И.М.Жулидов, Л.Н.Минаева, М.В.Галкина, Л.В.Савицкая, А.Г.Селезнева, Р.А.Свинцов, С.В.Генералов, И.В.Шульгина

ПРОИЗВОДСТВО ГЕТЕРОЛОГИЧНОГО АНТИРАБИЧЕСКОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА – ИТОГИ ПЕРВЫХ ПЯТИ ЛЕТ

ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Представлены сравнительные данные регламентированных и фактических показателей качественных характеристик гетерологичного антирабического иммуноглобулина производства ФГУЗ РосНИПЧИ «Микроб» за пять лет серийного выпуска препарата. Освещены современные высокотехнологичные методы ведения баромембранных процессов, применяемые при очистке иммуноглобулина.

Ключевые слова: бешенство, гетерологичный иммуноглобулин, постэкспозиционная профилактика, баромембранные процессы.

Бешенство является одной из важнейших проблем отечественного здравоохранения. Его эпидемиологическая значимость определяется абсолютной летальностью, повсеместным распространением, прямой связью с заболеваниями среди животных, уровнем социально-экономического развития государства и оказанием антирабической помощи населению [5, 6, 11, 18]. Для экстренной профилактики заболевания людей гидрофобией при тяжелых укусах бешеными или подозрительными на бешенство животными применяют антирабический иммуноглобулин в сочетании с антирабической вакциной [12, 13, 19, 20, 26, 27].

В 2009 г. исполнилось пять лет серийного производства гетерологичного антирабического иммуноглобулина в РосНИПЧИ «Микроб». Предпосылками для организации производства препарата послужили ряд причин, главные из них – резкий подъем заболеваемости бешенством практически во всех регионах России в 90-х годах XX века и отсутствие в стране производства препарата. Так, если до 80-х годов прошлого столетия число лиц, ежегодно обращающихся за антирабической помощью, не превышало 200 тыс., то к 90-м годам и по настоящее время эта цифра стабильно превышает 400 тыс., примерно половина из этого числа получает курс антирабического лечения [14, 15, 25].

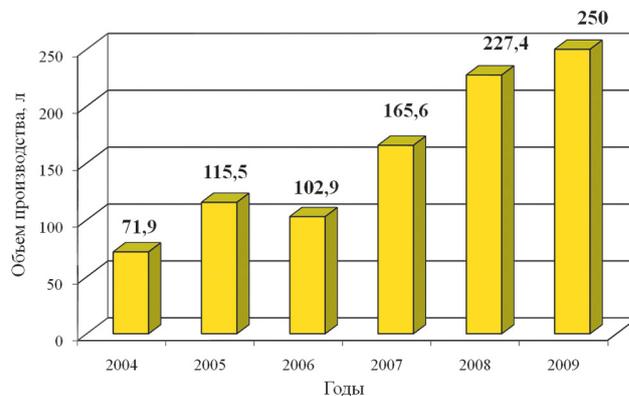
На сегодняшний день выпущено 80 серий антирабического иммуноглобулина общим объемом около тысячи литров без брака и рекламаций (рисунок). Однако это количество препарата не может в полной мере удовлетворить потребность учреждений здравоохранения, что свидетельствует о востребованности производства иммуноглобулина и необходимости увеличения объемов его выпуска. Подтверждение этому – решение Коллегии Федеральной службы Роспотребнадзора от 25.09.2009 г. «Актуальные вопросы организации надзора за бешенством в Российской Федерации» [1].

Биотехнологическая схема получения препарата

включает в себя следующие этапы: приготовление органо-тканевого рабического антигена для иммунизации продуцентов на основе фиксированного вируса бешенства штамма «Москва 3253»; гипериммунизация лошадей; получение антирабической сыворотки; фракционирование антирабической сыворотки с целью удаления балластных белков; осаждение гамма-глобулина; получение жидкого иммуноглобулина; очистка и ультрафильтрация жидкого иммуноглобулина; стабилизация, депириогенизация и стерилизация иммуноглобулина; розлив и запайка ампул с препаратом; контроль готового препарата на производстве, в ОБТК и в лаборатории бешенства и оспы ГИСК им. Л.А.Тарасевича в Москве.

Технологический процесс занимает около 6 месяцев от начала работы с продуцентами до сдачи препарата на склад.

Действующая в институте система управления качеством, представленная отделом биологического и технологического контроля и отделом стандартизации, качества и метрологии, гарантирует проведение технологических процессов в безусловном соответствии нормативным требованиям и стандартам, распространяющимся как на сырье, вспомогательные материалы, так и на технологические про-



Производство гетерологичного антирабического иммуноглобулина в РосНИПЧИ «Микроб» в 2004–2009 гг.

цедуры. Каждая серия препарата проходит тестирование в специализированной лаборатории ГИСК им. Л.А.Тарасевича в Москве.

Фактические данные в сравнении с регламентированными, полученные за пять лет серийного производства иммуноглобулина, представлены в таблице. Стабильные параметры качественных характеристик выпускаемого препарата позволяют делать вывод о технологичности и воспроизводимости производственного процесса.

О высокой степени проявления защитных свойств иммуноглобулина при формировании пассивного иммунитета у пациентов свидетельствует важнейший показатель качества препарата – специфическая активность, фактическая величина которой (340 МЕ/мл) значительно превосходит регламентированное значение.

Об эффективности риванол-спиртового метода выделения гамма-глобулина из иммунной сыворотки свидетельствуют результаты электрофореза. Выпускаемый препарат характеризуется практически 100 % содержанием фракции гамма-глобулина без примесей альбумина, хотя по ФСП допускается наличие α - и β -глобулинов до 20 %.

Кроме показателей, указанных в таблице, препарат иммуноглобулина контролируют по таким параметрам, как описание, подлинность, отсутствие механических включений, герметизация, токсичность, отсутствие остаточного риванола, стерильность – в общей сложности 15 контрольных тестов. Все показатели выпускаемого препарата полностью соответствуют требованиям фармакопейной статьи на препарат.

При развертывании производства антирабического иммуноглобулина в РосНИПЧИ «Микроб» воспроизведена риванол-спиртовая технология фракционирования антирабической сыворотки [2, 7], однако финишные этапы очистки и стерилизации иммуноглобулина значительно модернизированы в связи с внедрением в производство современных технологий ведения баромембранных процессов [10, 17]. Несомненно, повышение качества иммуноглобулина во многом зависит от совершенствования технологического уровня и внедрения в производство про-

грессивных технологий. Качество очистки препарата определяет степень его безопасности для пациента. По данным ВОЗ, современные высокоочищенные препараты гетерологичного антирабического иммуноглобулина характеризуются проявлением побочных реакций лишь в 1–2 % случаев [28, 29].

Сегодня, в связи с интенсивным развитием фармацевтических технологий, в том числе фильтрационных, линейка продукции фирм-производителей фильтрационных материалов и оборудования настолько разнообразна, что позволяет подобрать оптимальный вариант системы фильтрации и решить самые сложные задачи по очистке и стерилизации иммуноглобулина.

Выбор оптимальной системы фильтрации представляет собой определение четких позиций по следующим вопросам: определение фильтрационных задач; выбор фильтрующего материала; выбор типа фильтрующего элемента; выбор фильтродержателя; определение критичности фильтрационного узла.

Какие же фильтрационные задачи требуют решения при производстве иммуноглобулина? Первая – удаление из раствора гамма-глобулина остаточного количества мельчайших частиц риванола или проведение осветляющей фильтрации [9]. Так называемый «ситовый» механизм удержания частиц в данном случае не может обеспечить высокого ресурса работы фильтра мембранного типа и наилучшим материалом для решения этой задачи как с технологической, так и экономической точки зрения является фильтровальный картон на основе целлюлозного волокна, обладающий высокой сорбционной способностью. Фильтрация через пластины картона проводится перед этапом осаждения гамма-глобулина, и данный тип фильтрации относится к фильтрации с глубинным механизмом.

Вторая фильтрационная задача – проведение предварительной фильтрации с целью удаления из жидкого иммуноглобулина коллоидных или взвешенных частиц размером от 0,2 мкм и более. Для этих целей в РосНИПЧИ «Микроб» используют патронные мембранные элементы «Технофильтр» марки ЭПМ.К на основе полиамидной мембраны (Россия). Полиамиды занимают одну из лидирующих позиций в производстве мембран для микрофильтрации, что обусловлено комплексом присущих им свойств – гидрофильностью, биологической инертностью, стойкостью к действию многих растворителей [22]. Фильтроэлементы имеют общепринятую в мировой практике конструкцию в виде цилиндра, состоящего из гофрированной мембраны в два слоя, расположенной между двумя слоями полипропиленового полотна. За счет гофрирования мембраны обеспечивается значительное увеличение эффективной площади фильтрации. Для удаления из жидкого иммуноглобулина коллоидных частиц размером от 0,45 мкм и более в производстве используют фильтроэлементы ЭПМ.К-0,80/0,45 с двумя слоями мембраны – первая с размером пор 0,80 мкм, вторая – 0,45 мкм. Далее для

Показатели качества гетерологичного антирабического иммуноглобулина

Показатель качества	Требования ФСП 42 0020441303	Фактические результаты (значение медианы)
Прозрачность	Не более 0,05	0,012
Цветность	Не более 0,15	0,0355
pH	От 6,6 до 7,4	6,915
Содержание белка, %	От 9 до 11	9,4
Содержание спирта, %	Не более 4,5	2,75
Пирогенность, °С	Не более 1,4	0,9
Специфическая активность, МЕ/мл	Не менее 150	340
Электрофоретическая однородность	Фракция γ -глобулина – не менее 80 %; наличие примесей α , β -глобулинов – не более 20 %. Альбумин должен отсутствовать	Фракция γ -глобулина – 100 %. Альбумин отсутствует

удаления более мелких коллоидных частиц и микроорганизмов размером от 0,22 мкм следует патронная фильтрация через элементы ЭПМ.К-0,45/0,20 с двуслойной мембраной с размером пор 0,45 и 0,20 мкм.

Казалось бы, такая технологическая цепочка, состоящая из предварительной через мембраны 0,80 и 0,45 мкм и конечной стерилизующей (0,20 мкм) фильтраций, вполне обеспечивает очистку жидкого иммуноглобулина от коллоидных загрязнений и его стерильность, однако далеко не все фильтрационные задачи решены с помощью патронной мембранной микрофильтрации.

Следующей фильтрационной задачей является максимальная очистка жидкого иммуноглобулина от нежелательных низкомолекулярных примесей, среди которых остатки спирта, применяемого для фракционирования, остатки гемпигмента.

Для удаления остатков спирта из препарата необходим этап ультрафильтрации или диализ. Ранее для проведения диализа в производстве иммуноглобулина успешно применяли разделительный ультрафильтрационный волоконный аппарат с мембранами из полисульфона. После ликвидации предприятия-изготовителя этих аппаратов и невозможностью их приобретения нами апробирована аналогичная колонка марки «МИФИЛ» (Беларусь) также с мембранами из полисульфона. Этот материал мембран наиболее предпочтителен, поскольку обладает повышенной устойчивостью к щелочам, кислотам, моющим агентам. Несмотря на достоинства используемых ранее разделительных аппаратов, их использование требовало тщательно подобранных режимов санитизации, консервирования и расконсервирования, контроля целостности мембран, что повышало трудозатраты при проведении процесса диализа. Для устранения подобных проблем нами были испытаны одноразовые диализаторы «Fresenius» F10HPS и FX100 (Германия), поставляемые в стерильном виде. К явным преимуществам диализаторов «Fresenius» относятся: однократное применение, высокая удельная производительность, обеспечивающая компактность аппаратов. Диализаторы F10HPS изготовлены на основе хорошо зарекомендовавшей себя полисульфоновой мембраны, а FX100 – на основе мембраны из новейшего геликсона. Преимущества улучшенной диализной мембраны из геликсона заключаются в том, что при производстве этой мембраны используется новая технология контролируемого на наноуровне вытягивания волокна, создающая заданную структуру пор и их равномерное распределение по внутреннему слою мембраны. Это гарантирует эффективность процесса диализа. Кроме этого, в новом дизайне диализатора FX100 нашла применение сшивка деталей корпуса с применением инновационной лазерной технологии. Одноразовые диализаторы как нельзя лучше вписываются в концепцию GMP, следуя которой, мы должны выстроить однонаправленный поток фильтрационных материалов, где не будет места процессам отмычки и очистки фильтров для повторного использования. При

проведении диализа для циркуляции двух встречных потоков – препарата и физиологического раствора в РосНИПЧИ «Микроб» используют стандартные перистальтические насосы MasterFlex производства США с регулируемым уровнем подачи жидкости.

Проведение диализа позволяет снизить уровень содержания спиртосодержащих компонентов с уровня 6–7 до 2–3 %, что ниже предельно допустимого по ФСП значения – 4,5 %. Данный показатель имеет немаловажное значение для сохранения стабильности свойств, поскольку наличие остаточного спирта в готовом препарате может вызывать агрегацию иммуноглобулина, а именно агрегаты в препаратах иммуноглобулина способствуют проявлению различных побочных анафилактических реакций [16].

Задача удаления возможных остатков гемпигмента для улучшения цветности препарата решена нами следующим образом.

Первоначально для улучшения показателей цветности и прозрачности препарата был апробирован активированный уголь, применение которого имеет место в фармацевтической промышленности из-за огромной площади его поверхности – более 500 м²/г [24]. Использовали активированный уголь растительного происхождения двух разновидностей – порошкообразный на древесной основе и гранулированный на основе кокосовой скорлупы. Активированный уголь засыпали в реактор на одном из этапов фракционирования. Однако ни одна из марок угля не была внедрена в производство в силу нескольких существенных недостатков: риск для персонала и, как следствие, необходимость использования защитных средств от вдыхания угольной пыли, взрывоопасность при высоких плотностях, возникшие проблемы с очисткой оборудования и всего помещения от мельчайших частиц угля. Тем не менее, не отказавшись от идеи использования активированного угля для очистки препарата, мы нашли ее воплощение в применении фильтрующих пластин ZetaCarbon марки CUNO (Франция), материал которых обеспечивает два различных механизма сорбции – электрокинетического за счет Зета-потенциала и сорбции на развитой поверхности высококачественного активированного угля [24]. Это фильтрация глубинного типа. Дополняющие друг друга механизмы сорбции значительно улучшают показатель цветности препарата.

Пожалуй, одна из самых сложных фильтрационных задач в производстве иммуноглобулина – удаление из препарата пирогенов – продуктов, вызывающих в организме пациента повышение температуры. Сотни веществ обладают эффектом пирогенности – белки, липиды, токсины, продукты жизнедеятельности бактерий, неорганические соединения, коллоиды и другие, но в области контроля качества инъекционных лекарственных средств наибольшее практическое значение имеют бактериальные эндотоксины, являющиеся фрагментами внешней стенки грамотрицательных бактерий. Для развития лихорадочного приступа достаточно присутствия бакте-

риальных эндотоксинов в растворе в концентрации 1 нг/мл. Другие пирогены менее активны, и для развития пирогенного эффекта их концентрация должна быть в 1000 раз больше. Трудность удаления эндотоксинов обусловлена, во-первых, их термоустойчивостью – они не разрушаются при обычных режимах стерилизации, следовательно, при гибели бактериальной клетки сохраняется пирогенный эффект, во-вторых, крайне малыми размерами – пирогены способны фильтроваться через мембраны с размерами пор до 0,001 мкм. Однако есть одно свойство у пирогенов, которое лежит в основе их удаления – наличие поверхностного отрицательного заряда.

Максимально эффективно удалить пирогены в наших условиях позволяют как глубинные фильтры CUNO – ZetaCarbon, о которых говорилось выше, так и специально адаптированные для удаления пирогенов фильтры ZetaPlus с основой из целлюлозы и диатомита также с двойным механизмом сорбции – за счет Зета-потенциала и сорбции в глубине матрикса. Если коснуться истории, можно отметить, что глубинные фильтры семейства ZetaPlus пришли на смену асбесто-целлюлозным фильтрам, которые широко использовались до 60-х годов прошлого столетия в фармацевтической промышленности. В конце 60-х годов хронический контакт с асбестовой пылью был признан существенно вредным, а жидкости, отфильтрованные на асбестовых фильтрах, потенциально опасными для здоровья. В 1973 г. был наложен официальный запрет на использование асбестовых фильтров в производстве препаратов для инъекций. Глубинные фильтры ZetaPlus состоят из целлюлозы, диатомита и связующей смолы, положительно заряженные молекулы которой химически связываются с компонентами матрикса и образуют фильтрационный материал со множеством положительно заряженных микроловушек. Двухфакторный механизм задержания пирогенов – механическое просеивание через поры в глубине фильтра и электрокинетическая адсорбция – позволяют считать эти фильтры оптимальными при очистке иммуноглобулина от пирогенов. Применение глубинных фильтров CUNO позволяет привести показатель пирогенности в соответствие с требованиями фармакопейной статьи при определении биологическим методом на кроликах.

В технологической цепочке очистки иммуноглобулина остался последний этап – стерилизующая фильтрация иммуноглобулина, технологический узел с наивысшей степенью ответственности. Статус этой позиции влечет за собой и особые требования к типу и материалу фильтра. Для стерилизующей фильтрации фармацевтических препаратов в качестве финишных фильтров используют исключительно мембранные фильтры, которые могут быть как дисковыми, так и патронными. Почему? До крупномасштабного внедрения мембран для стерилизации лекарственных средств в фармпроизводстве применяли глубинные фильтры различных конструкций. Хотя в настоящее время известны глубинные фильтры, ко-

торыми можно извлекать из жидкостей частицы размером менее 1 мкм, они имеют ряд ограничений по сравнению с мембранными. Нестабильная матрица глубинных фильтров, а главным образом то, что их работу нельзя подвергнуть проверке на целостность, является существенным недостатком и приводит к невозможности их использования на финишных стадиях очистки в критических сферах применения. Для работ, проводимых в соответствии с GMP, стерилизующие фильтры необходимо подвергать проверке на целостность до и после фильтрации, чтобы гарантировать, что использованные в каждом конкретном случае производственные фильтры соответствуют спецификациям изготовителя и не были повреждены в результате стерилизации или других непредвиденных событий в процессе их использования [4].

Каким же требованиям должен отвечать материал мембраны для стерилизующей фильтрации? После того, как в многочисленных исследованиях специалистами-биотехнологами было показано, что микропористые фильтры размером пор 0,2 мкм способны эффективно задерживать микроорганизмы, большее внимание стали уделять другим факторам, которые могут влиять на производительность фильтрации – к таким, например, как способность связываться с белками, совместимость с фильтруемым продуктом [8, 23]. Продукт не должен изменять фильтрационных свойств и эффективность удаления микроорганизмов, а мембрана, в свою очередь, не должна выделять в фильтрат сколько-нибудь значительного количества веществ, а также сорбировать на себе вещества из фильтрата.

Всем этим требованиям отвечают применяемые нами на финишной ступени фильтрационного каскада дисковые фильтры из ацетата целлюлозы с размером пор 0,22 мкм с эффективностью удержания частиц 99,996 %. Применение данного типа мембран не приводит к потере белка в препарате, данный тип фильтра обладает гидрофильностью, термостабильностью – предварительное автоклавирование при температуре 120 °C не изменяет механические и структурно-фильтрационные характеристики мембраны, что обеспечивает стабильное удаление микрорганомов из препарата.

Таким образом, научный подход к решению фильтрационных задач, а именно изначально четкое формулирование технического задания для подбора системы с учетом стадии процесса и критичности фильтрационного узла, выбор фильтрующего материала и типа фильтрующего элемента, выбор типа фильтродержателя и фильтрационной системы, обеспечивающей минимизацию потерь, обусловил создание в производстве антирабического иммуноглобулина системы каскадной фильтрации. Она состоит из нескольких баромембранных процессов: предфильтрация через пластины фильтровального картона, предфильтрация через патронные мембранные элементы с двумя типами размера пор на мембране, ультрафильтрация на современных диализаторах на основе полисульфо-

новой или геликсоновой мембран, фильтрация через глубинные фильтры ZetaCarbon и ZetaPlus, конечная стерилизующая фильтрация через ацетатцеллюлозные мембраны 0,22 мкм. Данная система фильтрации позволяет получить стерильный антирабический иммуноглобулин, максимально очищенный от риванола, гемпигмента, пирогенов, остатков спирта, что в совокупности с биологическими показателями характеризует высокое качество выпускаемого препарата.

В последние 5 лет в производство иммуноглобулина активно внедряется стратегия GMP, гарант качества выпускаемого лекарственного средства [3, 21]. Данная концепция стимулировала разработку алгоритма и проведения таких мероприятий, как валидация оборудования, технологических процессов, аналитических методик, составления досье на каждую серию препарата, включающего протоколы производства. Концепция GMP влечет за собой и такие значительные положительные изменения, как проектировка и постройка «чистых помещений», запуск автоматической линии по розливу, запайке и этикетировке препарата, внедрение системы анализа рисков на производстве и многое другое, способствующее развитию производства антирабического иммуноглобулина.

Таким образом, воспроизведенный риванол-спиртовой способ выделения антирабического иммуноглобулина в комплексе с высокотехнологичными современными методами ведения баромембранных процессов при очистке препарата позволяют получать высокоочищенный, качественный, эффективный препарат для постэкспозиционной профилактики бешенства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Актуальные вопросы организации надзора за бешенством в Российской Федерации. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. http://gospotrebnadzor.ru/press_center/press/10168.
2. Воронин Е.С., редактор. Биотехнология. СПб.: ГИОРД; 2005. 792 с.
3. ГОСТ Р 52249-2004 «Правила производства и контроля качества лекарственных средств». М.; 2004. 217 с.
4. Граф Е.-Г., Гееригс Г. Аспекты валидации стерилизующей фильтрации в процессе асептического производства фармацевтических препаратов. В кн. Производство лекарств по GMP. М.; 2005. С. 132-137.
5. Груздев К.Н., Недосеков В.В. Бешенство животных. М.: Аквариум; 2001. 304 с.
6. Еремин В.И., Красильникова Н.Н., Заяц Н.А. Эпизоотологическая ситуация по бешенству в Саратовской области. В кн.: Социальные проблемы медицины и экологии человека. Матер. Всерос. науч.-практ. конф. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та; 2009. С. 104-6.
7. Карпов С.П., Прегер С.М., Синельников Г.Е. и др. Гипериммунные сыворотки. Томск: Изд-во Томского ун-та; 1976. 378 с.
8. Комиссаров А.В., Комоско Г.В., Леценко А.А. и др. Изучение процесса стерилизующей фильтрации жидкого противобешенного лошадиного глобулина. Биотехнология. 2002; 2:66-74.
9. Котова А.Ю., Горобец С.В. Технология осветления трудно-фильтруемых биологических жидкостей. Фармацевтические технологии и упаковка. 2008; 3:38-40.
10. Краснопольский Ю.М., Борщевская М.И. Биотехнология иммунобиологических препаратов. Харьков: «Фармитэк»; 2008. 312 с.
11. Львов Д.К. Медицинская вирусология: Руководство. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2008. 656 с.
12. Медуницын Н.В. Медицинские иммунобиологические препараты, применяемые для специфической профилактики бешенства. Бюл. Вакцинация. Бешенство. 2005; 1(37).

13. Мовсесянц А.А., Кравченко А.Т. Профилактика и лечение бешенства: достижения и проблемы. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1989; 8:97-104.
14. Мовсесянц А.А., Хадарцев О.С. Случаи гидрофобии в Российской Федерации. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2003; 5:112-6.
15. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2008 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2009. 467 с.
16. Пилявская Е.А. Определение фрагментации и агрегации белка в гетерогенном антирабическом иммуноглобулине. В кн.: Научные основы производства гипериммунных сывороток. Томск; 1979. С. 60-1.
17. Свитцов А.А. Баромембранные процессы в биотехнологии. Фармацевтические технологии и упаковка. 2007; 4:18-21.
18. Селимов М.А. Бешенство. М.: Медицина; 1978. 336 с.
19. Селимов М.А., Клюева Е.В., Аксенова Т.А. и др. Лечение инaktivированной культуральной антирабической вакциной и антирабическим гамма-глобулином людей, укушенных бешеными или подозрительными на бешенство животными. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1978; 12:105-12.
20. Селимов М.А. Прошлое, настоящее и будущее специфической профилактики гидрофобии (к 100-летию первой пастеровской антирабической прививки). Вopr. вирусол. 1986; 3:370-4.
21. Сергеева Е.М. ISO, GMP и лекарственные средства для россиян. Чистые помещения и технологические среды. 2006; 2:42-7.
22. Тарасова С.А., Федотов Ю.А. Микрофильтрационные полиамидные мембраны и фильтрующие элементы на их основе в процессах осветления и стерилизации жидких лекарственных форм. В кн.: Производство лекарств по GMP. М.; 2005. 153-8.
23. Терентьев М.А. Как выбирать мембранный фильтр для стерилизующей фильтрации. В кн.: Производство лекарств по GMP. М.; 2005. С. 138-42.
24. Терентьев М.А. Современное использование активированного угля в производстве субстанций. В кн.: Производство лекарств по GMP. М.; 2005. С. 143-8.
25. Черкасский Б.Л., Хадарцев О.С., Мовсесянц А.А. Эпидемиологический надзор за бешенством в Российской Федерации. Бюл. Вакцинация. Бешенство. 2005; 1(37).
26. Selimov M.A. Efficacite de l'administration combinee de gamma-globulin de serum immune de cheval et de vaccin anti-rabiques chez des loups enragés. Extrait de «La Revue de Medicine». 1975; 10-11:723-30.
27. Wilde H., Chomchey P., Punyaratabandhu P. et al. Purified equine rabies immune globuline: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. Bull. WHO. 1989; 67(6):731-8.
28. World Health Organization. Expert Consultation on Rabies. Technical Report Series 824. Geneva, Switzerland; 1994.
29. World Health Organization. Expert Consultation on Rabies. Technical Report Series 931. Geneva, Switzerland; 2005.

E.G.Abramova, A.K.Nikiforov, O.A.Lobovikova, S.A.Eremin, Yu.G.Vasin, T.A.Mikheeva, I.M.Zhulidov, L.N.Minaeva, M.V.Galkina, L.V.Savitskaya, A.G.Selezneva, R.A.Svintsov, S.V.Generalov, I.V.Shoulgina

Heterologous Anti-Rabies Immunoglobulin – Results of the First Five Years of Production

Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov

Presented are the comparative data of actual and regulated indicators of the qualitative characteristics of the heterologous anti-rabies immunoglobulin produced by the RARI "Microbe" for the five years of serial preparation manufacturing. Modern high-technology methods to control the baromembrane processes used in immunoglobulin purification are highlighted.

Key words: rabies, heterologous immunoglobulin, post-exposure prophylaxis, baromembrane processes.

Об авторах:

Абрамова Е.Г., Никифоров А.К., Лобовикова О.А., Еремин С.А., Васин Ю.Г., Михеева Т.А., Жулидов И.М., Минаева Л.Н., Галкина М.В., Савицкая Л.В., Селезнева А.Г., Свинцов Р.А., Генералов С.В., Шулгина И.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: microbe@san.ru

Authors:

Abramova E.G., Nikiforov A.K., Lobovikova O.A., Eremin S.A., Vasin Yu.G., Mikheeva T.A., Zhulidov I.M., Minaeva L.N., Galkina M.V., Savitskaya L.V., Selezneva A.G., Svintsov R.A., Generalov S.V., Shoulgina I.V. Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe". 410005, Saratov, Universitetskaya St., 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 26.10.09.