

ГАРМОНИЗАЦИЯ ТРЕБОВАНИЙ К СПЕЦИФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ ЧЕЛОВЕКА С МИРОВЫМИ СТАНДАРТАМИ КАЧЕСТВА

О.Г. Корнилова, канд. мед. наук, **М.А. Кривых**, **Э.Ю. Кудашева**, канд. мед. наук,
Н.Д. Бунятян, докт. фарм. наук, профессор, **Е.В. Лебединская**, канд. биол. наук,
А.В. Нечаев, **Е.В. Парамонова**, **А.Н. Миронов**, докт. мед. наук, профессор
Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва
103051, Москва, Петровский бульвар, д. 8

E-mail: Kornilova@expmed.ru

Проанализированы проблемы оценки специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека. Представлены материалы информационно-аналитического обзора данных международного опыта изучения специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека и оценка отечественных методик определения уровня антикомплементарной активности. Приведены принципы гармонизации требований к специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека с мировыми стандартами качества.

Ключевые слова: иммуноглобулины человека, специфическая безопасность, анти-А и анти-В гемагглютинины, анти-Д антитела, антикомплементарная активность, стандартные образцы.

Инфузии больших объемов препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения при иммунодефицитных состояниях и аутоиммунных заболеваниях оказывают существенное влияние на систему гемостаза пациента. Для минимизации возможных осложнений иммуноглобулинотерапии к препаратам иммуноглобулинов человека предъявляют высокие требования специфической безопасности [1–3].

Специфическая безопасность иммуноглобулинов человека – это характеристика препарата, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью, связанного с влиянием на систему гемостаза и систему комплемента. Показатели специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека: «Антикомплементарная активность», «Анти-А и анти-В гемагглютинины», «Анти-Д антитела» [4].

Антикомплементарная активность

Одним из побочных действий препаратов иммуноглобулинов человека при внутривенном введении, обусловленным присутствием в препарате агрегированных и/или поврежденных при фракционирова-

нии молекул иммуноглобулина, является активация системы комплемента [5–7]. Для снижения антикомплементарной активности иммуноглобулинов необходимо применять соответствующие современные технологии при производстве препаратов [8, 9]. Однако повышение толерантности в отношении внутривенного введения всегда сопровождается значительным снижением биологической активности препаратов [5]. Поэтому следует соблюдать необходимый баланс специфической безопасности при сохранении эффективности препаратов иммуноглобулинов.

Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ [10], все серии иммуноглобулинов для внутривенного введения подлежат обязательному испытанию на антикомплементарную активность (АКА). В соответствии с нормативами показателей качества для выпуска препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения, установленными Европейской фармакопеей [11, 12], АКА иммуноглобулина (в %) вычисляют относительно активности комплемента в контроле комплемента, принятой за 100 %. Норма составляет не более 50 %, что соответствует допустимому пределу АКА, выраженной в $CH_{50}/мг\ IgG$ – не более 1 CH_{50} на 1 мг иммуноглобулина для внутривенного введения.

Отечественные требования по этому показателю до настоящего времени отличались от принятых в международной практике. Методические рекомендации [7] устанавливают нормативные требования в пределах «10 и более мг белка/ $2CH_{50}$ », а Методические указания МУК 3.3.2.1063-01 [13] – не более 1 CH_{50} на 1 мг белка. Наиболее существенным недостатком этих методик является отсутствие стандарта, что ставит под сомнение адекватность получаемых результатов. В производстве большинства зарубежных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения для стандартизации мето-

дов контроля готового препарата применяются непосредственно международные стандарты.

Использование стандарта Biological Reference Preparation (BRP) в методике МУК 3.3.2.1063-01 невозможно, так как получаемые результаты для отрицательного и положительного контролей не удовлетворяют значениям, указанным в листе-вкладыше к стандарту иммуноглобулина человека BRP [14]. В целях оптимизации методики определения АКА в препаратах иммуноглобулинов человека в НЦЭСМП разработана общая фармакопейная статья «Определение антикомплемента активной активности» [15]. Эта методика предусматривает применение стандартного образца, что позволит отечественным производителям оценивать АКА препаратов иммуноглобулинов человека в соответствии с международными рекомендациями и адекватно прогнозировать безопасность их применения.

Анти-А и анти-В гемагглютинины

Поскольку препараты внутривенного иммуноглобулина получают из объединенной плазмы более 1000 доноров, велика вероятность содержания в ней гемагглютининов – антител анти-А и анти-В [11].

В крови доноров I группы крови выявляются преимущественно иммуноглобулины класса G (IgG) анти-А и анти-В. Кровь доноров с группой крови II и III содержит преимущественно иммуноглобулины класса M (IgGM) соответственно анти-В или анти-А гемагглютинины [16].

Инфузии больших объемов препаратов иммуноглобулинов, содержащих IgM гемагглютинины, могут приводить к таким побочным реакциям, как интраваскулярный гемолиз с резким снижением гемоглобина, гематокрита, ретикулоцитозом, гипербилирубинемией, гемоглобинурией и другими симптомами, вплоть до почечной и полиорганной недостаточности. Внесосудистые реакции, вызывающие существенный дискомфорт у пациента, могут вызвать IgG гемагглютинины посредством активизации макрофагов. Для исключения подобных осложнений в препаратах иммуноглобулинов человека для внутривенного и подкожного введения нормируется содержание гемагглютининов анти-А и анти-В [10, 11]. При определении в реакции гемагглютинации в разведении препарата 1:64 агглютинация должна отсутствовать, т.е. в этом разведении гемагглютинины не должны обнаруживаться.

Содержание гемагглютининов, относящихся к иммуноглобулинам классов G и/или M, определяют методами непрямой и/или прямой гемагглютинации соответственно. Существует несколько модификаций методов гемагглютинации как на плоскости, так и в геле. Современная версия Европейской фармакопеи (глава 2.6.20) содержит 2 метода определения содержания анти-А и анти-В антител – и непрямой, и прямой гемагглютинации, причем количественное определение рекомендовано в реакции прямой гемагглютинации [17].

Стандартизовать результаты и исключить субъективные причины возникновения погрешностей при определении степени агглютинации позволяют соответствующие стандарты – положительный и отрицательный. В международной практике эту роль выполняют стандарты National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) и BRP.

Международные стандарты содержания анти-А и анти-В антител представляют собой 5% раствор иммуноглобулина человека для внутривенного введения. Положительный стандарт и стандарт лимита содержания анти-А и анти-В антител изготовлены с использованием моноклональных мышинных антител – иммуноглобулинов класса M, которые рекомендованы для применения в реакции прямой гемагглютинации.

В настоящее время в спецификации большинства зарегистрированных в Российской Федерации препаратов иммуноглобулинов человека включен показатель «Анти-А и анти-В гемагглютинины», предусматривающий испытания непрямой методом гемагглютинации. Методика непрямой гемагглютинации не стандартизуется из-за отсутствия положительного и отрицательного стандартов содержания анти-А и анти-В антител, применимых в этом методе. Кроме того, отсутствие стандарта лимита содержания анти-А и анти-В антител для применения в реакции непрямой гемагглютинации не позволяет адекватно оценивать количественное содержание гемагглютининов.

В России до недавнего времени не существовало нормативного документа, регламентирующего порядок определения анти-А и анти-В гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека. В НЦЭСМП разработана общая фармакопейная статья «Испытание на анти-А и анти-В гемагглютинины в препаратах иммуноглобулина человека», предусматривающая проведение испытаний методом непрямой гемагглютинации «на плоскости» или в геле [18]. Совершенно очевидна необходимость разработки стандартных образцов, позволяющих стандартизовать эту методику определения содержания анти-А и анти-В антител.

Анти-Д антитела

В плазме для фракционирования, из которой изготавливают препараты иммуноглобулинов, высока вероятность содержания анти-Д антител. Анти-Д антитела появляются у D-отрицательных доноров при намеренной и/или случайной иммунизации D-положительными эритроцитами [16]. До введения международных требований по содержанию анти-Д антител нередко возникали случаи осложнения иммуноглобулинотерапии, так как до 6% коммерческих препаратов иммуноглобулинов содержали более 0,0475 МЕ/мл анти-Д антител (агглютинация в разведении 1:16 – 1:32) [19].

Регламентированное Европейской фармакопеей содержание анти-Д антител не должно превы-

ЛИТЕРАТУРА

шать титр положительного стандарта с одновременным использованием отрицательного стандарта для исключения ложных реакций [11, 20, 21]. В настоящее время в мировой практике допустимо применение стандартов NIBSC и BRP.

Положительные стандарты представляют собой лиофилизат 5% раствора иммуноглобулина, содержащего 0,0475 МЕ/мл анти-D антител. Это максимально допустимое количество анти-D антител, которое при внутривенном/подкожном введении не приводит к развитию гемолитических осложнений.

Содержание анти-D антител определяют в реакции Кумбса. Этот метод позволяет выявить полные антитела. Однако в препаратах иммуноглобулинов человека велика вероятность присутствия неполных антител – иммуноглобулинов класса G. Поэтому применяют модифицированную реакцию Кумбса с использованием бычьего сывороточного альбумина и эритроцитов, обработанных папаином, что повышает чувствительность метода.

Большинство зарубежных производителей определяют содержание анти-D антител в соответствии с требованиями современной версии Европейской фармакопеи, используя международный стандарт содержания анти-D антител, либо ограничиваются определением максимального разведения препарата, в котором может наблюдаться агглютинация резус-положительных эритроцитов (1:8).

Отечественные производители иммуноглобулинов человека для внутривенного введения содержание анти-D антител в препаратах не определяют, что существенно снижает прогнозируемый уровень безопасности иммуноглобулинотерапии. Разработанные в НЦ ЭСМП фармакопейные статьи «Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения» и «Имуноглобулин человека нормальный» предусматривают проведение испытания на содержание анти-D антител [4, 22]. Испытания должны проводиться в соответствии с ОФС «Испытание на анти-D антитела в препаратах иммуноглобулина человека» [23]. Методика определения содержания анти-D антител разработана на основе метода, изложенного в Европейской фармакопее [21], адаптирована к отечественным реагентам и оборудованию, а также предусматривает возможность применения гелевой технологии.

Таким образом, проведенный анализ международного опыта изучения специфической безопасности препаратов иммуноглобулинов человека позволил обосновать необходимость гармонизации отечественных требований с мировыми стандартами. Для адекватной оценки уровня антикомплемментарной активности, содержания гемагглютининов и анти-D антител в препаратах иммуноглобулинов человека, позволяющей прогнозировать безопасность их применения, разработаны и утверждены стандарты качества в формате общих фармакопейных статей.

1. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. Vox. Sang. 2010; 98: 12–28.
2. Marcia Cristina Zago Novaretti, Carla Luana Dinardo. Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations (Электронный ресурс) http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842011000500015&script=sci_arttext (дата обращения: 03.03.2014).
3. Бочкарева С.С. Оптимизация параметров иммунологической безопасности и специфической активности жидкой формы препарата «Габриглобин-IgG»: Автореферат дис. ... канд. биол. наук. М., 2012. 23 с.
4. Фармакопейная статья «Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения», утв. Приказом Минздрава России № 768 от 21.11.2014 г. (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: 25.12.2014).
5. Оприщенко С.А., Захаров В.В., Русанов В.М. Лечебные препараты крови в современной медицине. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2011. 328 с.
6. Buchacher A., Schluga P., Mullner J., Schreiner M. Anticomplementary activity of IVIG concentrates – important assay parameters and impact of IgG polymers. Vox. Sang. 2010; 98: 209–218.
7. Киселева И.А., Анастасиев А.А., Немов В.В., Минакова Л.В., Лаптева Л.К. Определение антикомплемментарной активности препаратов иммуноглобулина. Методические рекомендации. Горький, 1988.
8. Исрафиллов А.Г., Лаптева Л.К., Кудашева Э.Ю. Различные точки зрения на безопасный уровень антикомплемментарной активности внутривенных иммуноглобулинов. Материалы Всероссийской научной конференции Медицинские иммунобиологические препараты в XXI веке: разработка, производство и применение. 2005. Ч. 2: 172–178.
9. Зубкова Н.В. Биотехнологические аспекты эффективной и безопасной переработки донорской плазмы: проблемы и перспективы. Биопрепараты 2014; 1(49): 4–10.
10. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2012:0918 Human normal immunoglobulin for intravenous administration (Электронный ресурс) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (дата обращения: 21.03.2014).
11. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2010:20617 corrected 7.6 «Test for anticomplementary activity of immunoglobulin». (Электронный ресурс) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (дата обращения: 21.03.2014).
12. Определение антикомплемментарной активности препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения: Методические указания МУК 3.3.2.1063-01. М, 2001.
13. Кривых М.А. Стандартизация отечественной методики определения антикомплемментарной активности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения // Материалы третьей научно-практической конференции молодых ученых Приоритетные направления развития экспертной деятельности в области обращения лекарственных средств. М, 2014: 64–68.
14. Общая фармакопейная статья «Определение антикомплемментарной активности лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения», утв. Приказом Минздрава России № 768 от 21.11.2014 г. (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: 25.12.2014).
15. Донсков С.И., Морозов В.А. Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии. М.: ИП Скорыходов В.А., 2011.
16. European Pharmacopoeia 8.1, 07/2011:20620 Anti-A and anti-B haemagglutinins (Электронный ресурс) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (дата обращения: 21.03.2014).
17. Общая фармакопейная статья «Определение анти-A и анти-B гемагглютининов в препаратах иммуноглобулинов человека», утв. Приказом Минздрава России № 768 от 21.11.2014 г. (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: 25.12.2014).
18. Clinical impact of anti-D in intravenous immunoglobulin. (Letter) / D.F. Friedman, M.B. Lukas, P.J. Larson, S.D. Douglas. Transfusion. 1997; 37: 450–451.
19. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2013:0338 Human normal immunoglobulin (Электронный ресурс) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (дата обращения: 21.03.2014).
20. European Pharmacopoeia 8.1, 07/2012:20626 Test for anti-D anti-

bodies in human immunoglobulin for intravenous administration (Электронный ресурс) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (Дата обращения: 21.03.2014).

21. Фармакопейная статья «Иммуноглобулин человека нормальный», утв. Приказом Минздрава России № 768 от 21.11.2014 г. (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: 25.12.2014).

22. Общая фармакопейная статья «Испытание на анти-D антитела в препаратах иммуноглобулинов человека», утв. Приказом Минздрава России № 768 от 21.11.2014 г. (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: 25.12.2014).

Поступила 9 апреля 2014 г.

HARMONIZATION OF REQUIREMENTS FOR THE SPECIFIC SAFETY OF HUMAN IMMUNOGLOBULIN PREPARATIONS WITH THE WORLD QUALITY STANDARDS

O.G. Kornilova, MD; M.A. Krivykh; E.Yu. Kudasheva, MD; Professor N.D. Bunyatyan, PhD; E.V. Lebedinskaya, PhD; A.V. Nechaev; E.V. Paramonova; Professor A.N. Mironov, MD

Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow

SUMMARY

Human immunoglobulin preparations are an integral part of therapy for immunodeficiencies and autoimmune diseases. In addition, they are used to prevent and treat viral and bacterial infections. Most treatment regimens involve the repeated administration of large-dose immunoglobulins. To activate the complement system to form anaphylatoxins, to activate the kallikrein-kinin, plasmin systems and the blood coagulation system, to change blood rheological properties, and to initiate intravascular hemolysis are an incomplete list of adverse effects that may be provoked by blood preparation infusions. High requirements for the specific safety associated with the effect of human immunoglobulin preparations on the hemostatic system are made to minimize possible complications due to their usage. The problems of evaluating the specific safety of human immunoglobulin preparations are analyzed. The paper provides an information and analytical review of the data of international experience in studying the specific safety of human immunoglobulin preparations and assesses Russian methods to determine the level of anticomplement activity. It presents principles in the harmonization of the requirements for the specific safety of human immunoglobulin preparations with the world quality standards.

Key words: human immunoglobulins, specific safety, anti-A and anti-B hemagglutinins, anti-D antibodies, anticomplement activity, standard samples.

REFERENCES

1. Radosevich M., Burnouf T. Intravenous immunoglobulin G: trends in production methods, quality control and quality assurance. *Vox. Sang.* 2010; 98: 12–28.
2. Marcia Cristina Zago Novaretti, Carla Luana Dinardo Immunoglobulin: production, mechanisms of action and formulations (Electronic link) http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1516-84842011000500015&script=sci_arttext (date of retrieval: 03.03.2014).
3. Bochkareva S.S. Optimization of immunological safety and specific activity parameters for liquid «Gabreglobine-IgG» preparation. Moscow, 2012, 23 p. (in Russian).
4. Individual monograph «Human normal immunoglobulin for intravenous administration», enforced by the order of the Russian Ministry of Health № 768 dated 21 November 2014. (Electronic link) URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (date of retrieval: 25.12.2014) (in Russian).
5. Oprischenko S.A., Zakharov V.V., Rusanov V.M. Therapeutic blood preparations in modern medicine. Moscow, 2011, 328 p. (in Russian).
6. Buchacher A., Schluga P., Mullner J., Schreiner M. Anticomplementary activity of IVIG concentrates – important assay parameters and impact of IgG polymers. *Vox. Sang.* 2010; 98: 209–218.
7. Kiseleva I.A., Anastasiev A.A., Nemov V.V., Minakova L.V., Lapteva L.K. Determination of anticomplementary activity of immunoglobulin preparations. Methodological recommendations. Gorkiy, 1998 (in Russian).
8. Israfilov A.G., Lapteva L.K., Koudasheva E.Yu. Variety of opinions on the safe level of anticomplementary activity of intravenous immunoglobulins. Russian national scientific conference proceedings «Medical immunobiological preparations in XXI century: development, manufacture and clinical use». 2005; 172–178 (in Russian).
9. Zoubkova N.V. Biotechnological aspects of effective and safe conversion of donor plasma: issues and perspectives. *Biopreparations* 2014; 1(49): 4–10.
10. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2012:0918 «Human normal immunoglobulin for intravenous administration» (Electronic link) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (date of retrieval: 21.03.2014).
11. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2010:20617 corrected 7.6 «Test for anticomplementary activity of immunoglobulin». (Electronic link) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (date of retrieval: 21.03.2014).
12. Determination of anticomplementary activity of immunoglobulin preparations for intravenous administration. Methodological instructions 3.3.2.1063-01. Moscow, 2001 (in Russian).
13. Krivykh M.A. Standardization of national methodology for determining anticomplementary activity of human immunoglobulin preparations for intravenous administration. Young scientist's third research and practice conference proceedings «Medical immunobiological preparations in XXI century: development, manufacture and clinical use». Moscow, 2014: 64–68 (in Russian).
14. General chapter «Human normal immunoglobulin for intravenous administration», enforced by the order of the Russian Ministry of Health № 768 dated 21 November 2014. (Electronic link) URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (date of retrieval: 25.12.2014) (in Russian).
15. Donskov S.I., Morokov V.A. Human blood types: Guideline on immunoserology. Moscow, 2011 (in Russian).
16. European Pharmacopoeia 8.1, 07/2011:20620 «Anti-A and anti-B haemagglutinins» (Electronic link) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (date of retrieval: 21.03.2014).
17. General chapter «Determination of anti-A and anti-B hemagglutinins in human immunoglobulin preparations», enforced by the order of the Russian Ministry of Health № 768 dated 21 November 2014. (Electronic link) URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (date of retrieval: 25.12.2014) (in Russian).
18. Clinical impact of anti-D in intravenous immunoglobulin. (Letter). D.F. Friedman, M.B. Lukas, P.J. Larson, S.D. Douglas. *Transfusion.* 1997; 37: 450–451.
19. European Pharmacopoeia 8.1, 01/2013:0338 Human normal immunoglobulin (Electronic link) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (date of retrieval: 21.03.2014).
20. European Pharmacopoeia 8.1, 07/2012:20626 «Test for anti-D antibodies in human immunoglobulin for intravenous administration» (Electronic link) URL: <http://online6.edqm.eu/ep801/#> (date of retrieval: 21.03.2014).
21. Individual monograph «Human normal immunoglobulin», enforced by the order of the Russian Ministry of Health № 768 dated 21 November 2014. (Electronic link) URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (date of retrieval: 25.12.2014) (in Russian).
22. General chapter «Anti-D antibodies test in human immunoglobulin preparations», enforced by the order of the Russian Ministry of Health № 768 dated 21 November 2014. (Electronic link) URL: <http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/11/materialy-po-deyatelnosti-deparatamenta/stranitsa-856/utverzhdennye-farmakopeynye-stati-i-obschie-farmakopeynye-stati-po-preparatam-krovi> (date of retrieval: 25.12.2014) (in Russian).