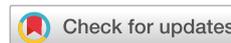


УДК 615.012.8:615.382

<https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-411-421>

Научная статья | Scientific article



## Сравнительный анализ показателей качества лекарственного препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом

М.В. Томилин , Т.В. Короткова, П.А. Логинов

Акционерное общество «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам «Микроген», Филиал в г. Нижний Новгород «Нижегородское предприятие по производству бактериальных препаратов ИмБио», ул. Грузинская, д. 44, г. Нижний Новгород, 603950, Российская Федерация

✉ Томилин Михаил Вадимович; [m.v.tomilin@microgen.ru](mailto:m.v.tomilin@microgen.ru)

### Резюме

**Актуальность.** Зарубежные лекарственные препараты альбумина человека, зарегистрированные в Российской Федерации, отличаются от отечественных главным образом по составу вспомогательных веществ. Все иностранные препараты альбумина содержат смесь вспомогательных веществ – натрия каприлата и N-ацетил-DL-триптофана; отечественные – только натрия каприлат. Однако стабилизация раствора альбумина натрия каприлатом в высоких концентрациях приводит к ухудшению его лигандсвязывающих свойств. По этой причине, а также для достижения стабильности препаратов при хранении не только при температуре от 2 до 8 °С, но и при комнатной температуре, большинство зарубежных производителей изменили состав препарата альбумина путем снижения содержания натрия каприлата и дополнительного введения N-ацетил-DL-триптофана. В связи с этим актуальным представляется изучение показателей качества разработанного отечественного препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом, содержащим оба указанных компонента.

**Цель.** Анализ показателей качества препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом в сравнении с зарубежными лекарственными средствами.

**Материалы и методы.** Активной фармацевтической субстанцией для получения препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом служила плазма крови доноров, соответствующая требованиям Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV) ФС.3.3.2.0001.19. Препарат получали методом фракционирования белков плазмы крови. Контроль показателей качества препарата осуществляли в соответствии с требованиями ФС.3.3.2.0006.18. Статистическую обработку проводили с помощью программы Microsoft Excel в соответствии с ОФС.1.1.0013.15.

**Результаты.** Показано соответствие показателей качества исследуемого препарата установленным требованиям ФС.3.3.2.0006.18. В ходе исследований установлено, что изготовленные серии препарата были прозрачными, термостабильными, стерильными и апирогенными; имели низкий уровень активатора прекалликреина – менее 1 МЕ/мл; содержание алюминия было в диапазоне от 30,36±10,39 до 50,22±6,94 мкг/л; натрий-иона – от 127,44±10,46 до 145,59±7,32 ммоль/л; калий-иона – менее 0,01 ммоль/г; осмолярность – более 240 мОсм/л. Препарат содержал от 1,79±0,06 до 2,24±0,20% примесей других белков (α- и β-глобулинов); показатель pH был в диапазоне от 6,9 до 7,2; концентрация полимеров и агрегатов не превышала 0,5%.

**Выводы.** По изученным показателям качества препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом был сопоставим с зарубежными аналогами и соответствовал требованиям ГФ РФ XIV и Европейской фармакопеи.

**Ключевые слова:** препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом; плазма крови; натрия каприлат; N-ацетил-DL-триптофан; показатели качества

© М.В. Томилин, Т.В. Короткова, П.А. Логинов, 2023

**Для цитирования:** Томилин М.В., Короткова Т.В., Логинов П.А. Сравнительный анализ показателей качества лекарственного препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение.* 2023;23(3–1):411–421. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-411-421>

**Финансирование.** Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Comparative analysis of quality attributes of a human albumin preparation with a modified stabilising composition

Mikhail V. Tomilin ✉, Tatyana V. Korotkova, Petr A. Loginov

*Microgen Scientific Industrial Company for Immunobiological Medicines, Branch in Nizhny Novgorod "Nizhny Novgorod Enterprise for Manufacture of Bacterial Products "ImBio", 44 Gruzinskaya St., Nizhny Novgorod 603950, Russian Federation*

✉ Mikhail V. Tomilin; [m.v.tomilin@microgen.ru](mailto:m.v.tomilin@microgen.ru)

### Abstract

**Scientific relevance.** The national and international human albumin preparations registered in the Russian Federation mainly differ in their excipient compositions. While all the international preparations of human albumin contain a mixture of sodium caprylate and N-acetyl-DL-tryptophan, the Russian ones contain only sodium caprylate. However, albumin stabilisation with sodium caprylate at high concentrations affects the ligand-binding properties of albumin. For this reason, as well as to achieve storage stability not only at temperatures of 2 °C to 8 °C but also at room temperature, most international manufacturers have reduced the sodium caprylate content in albumin preparations and added N-acetyl-DL-tryptophan. This demonstrates the relevance of studying the quality of a new Russian human albumin preparation with a modified stabilising composition, including both sodium caprylate and N-acetyl-DL-tryptophan.

**Aim.** The study aimed at comparing several quality attributes of the human albumin preparation with a modified stabilising composition with those of imported human albumin preparations.

**Materials and methods.** The human albumin preparation with a modified stabilising composition was manufactured by fractionation from donor plasma meeting the requirements of monograph FS.3.3.2.0001.19 of the State Pharmacopoeia of the Russian Federation edition XIV. The quality control was in line with the monograph on human albumin (FS.3.3.2.0006.18), and statistical analysis was conducted in Microsoft Excel in accordance with the general chapter on statistical analysis (OFS.1.1.0013.15).

**Results.** The study preparation complied with the requirements specified in monograph FS.3.3.2.0006.18. All the manufactured batches were clear, thermostable, sterile, and non-pyrogenic. The prekallikrein activator levels were low (below 1 IU/mL). The aluminium content varied from 30.36±10.39 µg/L to 50.22±6.94 µg/L. The study preparation contained sodium ions at a concentration from 127.44±10.46 mmol/L to 145.59±7.32 mmol/L and less than 0.01 mmol/g of potassium ions. The osmolarity exceeded 240 mOsm/L. The content of α- and β-globulins ranged from 1.79±0.06% to 2.24±0.20%. The study preparation had a pH level of 6.9 to 7.2. The concentrations of polymers and aggregates did not exceed 0.5%.

**Conclusions.** The quality attributes studied suggest that the human albumin preparation with a modified stabilising composition is comparable to its international counterparts and that it meets Russian and European pharmacopoeial standards.

**Key words:** human albumin preparation with a modified stabilising composition; plasma; sodium caprylate; N-acetyl-DL-tryptophan; quality attributes

**For citation:** Tomilin M.V., Korotkova T.V., Loginov P.A. Comparative analysis of quality attributes of a human albumin preparation with a modified stabilising composition. *Biological Products. Prevention, Diagnosis, Treatment.* 2023;23(3–1):411–421. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2023-23-3-1-411-421>

**Funding.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

## Введение

Альбумин является одним из наиболее важных белков плазмы крови человека и играет ключевую роль в поддержании коллоидно-осмотического давления крови [1]. Данный белок обладает антиоксидантной активностью, способностью к связыванию свободных радикалов, различных эндогенных и экзогенных веществ, таких как липиды, жирные кислоты, соли желчных кислот, лекарственные вещества и токсичные соединения [2–4]. В молекуле альбумина содержится большое количество реакционноспособных участков (тиоловые, имидазольные, карбоксильные группы, аминокислоты), благодаря чему альбумин легко вступает во взаимодействие с различными ионами, продуктами обмена и лекарственными веществами. Альбумин человека имеет сайты связывания с ионами металлов, например ионами меди и кальция. Таким образом, альбумин является важным регулятором межклеточного транспорта, а также фармакокинетического поведения многих препаратов [1–7]. Все вышеописанные свойства обуславливают широкое терапевтическое применение препаратов человеческого альбумина [8].

В Российской Федерации зарегистрирован ряд препаратов альбумина человека зарубежного производства<sup>1</sup>, таких как Плазбумин® («Грифолз Терапьютикс ЛЛС», США), Альбурекс® («СиЭсЭл Беринг АГ», Швейцария), Альбиомин 20% («Биотест Фарма ГмбХ», Германия), Альбуфарм (ООО «Далиомфарма», Республика Беларусь). Принципиальное отличие иностранных препаратов альбумина от отечественных заключается в составе вспомогательных веществ. Все иностранные препараты альбумина человека содержат смесь вспомогательных веществ – натрия каприлата и N-ацетил-DL-триптофана; отечественные – только натрия каприлат.

Исследования, посвященные проблеме стабилизации раствора альбумина, проводятся начиная с периода разработки первого отечественного препарата альбумина человека в 1941 г. [8]. С целью предотвращения полимеризации в процессе пастеризации отечествен-

ные производители в качестве стабилизатора используют натрия каприлат, при этом для получения стабильного препарата к раствору альбумина добавляют его в высоких концентрациях, что приводит к ухудшению его лигандсвязывающих свойств.

Следует отметить, что Управлением по контролю за качеством продуктов питания и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA)<sup>2</sup> были получены данные о негативном влиянии натрия каприлата в составе препарата при применении альбумина у пациентов с заболеваниями печени, почек и других органов. По этой причине, а также для достижения стабильности препаратов альбумина при хранении при комнатной температуре большинство зарубежных производителей изменили состав препарата альбумина путем снижения содержания натрия каприлата, а также за счет дополнительного введения N-ацетил-DL-триптофана. Такая форма стабилизации препарата альбумина человека с использованием вспомогательных веществ соответствует международным регуляторным требованиям, в частности требованиям Европейской фармакопеи<sup>3</sup> и FDA<sup>4</sup>, а также описана в Государственной фармакопее Российской Федерации XIV изд. (ГФ РФ XIV) ФС.3.3.2.0006.18<sup>5</sup>.

На предприятии АО «НПО «Микроген» разработан лекарственный препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом, который включает натрия каприлат и N-ацетил-DL-триптофан.

Цель работы – анализ показателей качества препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом в сравнении с зарубежными лекарственными средствами.

## Материалы и методы

### Материалы

**Исследуемый препарат.** Альбумин человека с измененным стабилизирующим составом в виде раствора для инфузий (5, 10, 20%) производства АО «НПО «Микроген» (Россия). Активной фармацевтической субстанцией для получения

<sup>1</sup> Государственный реестр лекарственных средств. <https://grls.rosminzdrav.ru>

<sup>2</sup> Revision of requirements applicable to albumin (human), plasma protein fraction (human), and immune globulin (human). 21 CFR Part 640. Docket No. 98N-0608. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Federal Register. 2000;65(167). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2000-08-28/pdf/00-21897.pdf>

<sup>3</sup> 01/2020:0255 Human albumin solution. European Pharmacopoeia 11th ed., 2022.

<sup>4</sup> Revision of requirements applicable to albumin (human), plasma protein fraction (human), and immune globulin (human). 21 CFR Part 640. Docket No. 98N-0608. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Federal Register. 2000;65(167). <https://www.govinfo.gov/content/pkg/FR-2000-08-28/pdf/00-21897.pdf>

<sup>5</sup> ФС.3.3.2.0006.18 Альбумин человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

препарата служила плазма крови доноров, соответствующая требованиям ФС.3.3.2.0001.19<sup>6</sup>.

#### Препараты сравнения:

- Альбурекс®, 20% раствор для инфузий производства «СиЭсЭл Беринг АГ» (Швейцария)<sup>7</sup>, серия № P100160449;
- Альбумин человеческий, 20% раствор для инфузий производства «Октафарма Фармацевтика Продуктионсгес м.б.Х» (Австрия)<sup>8</sup>, серия № P026A6861.

#### Методы

Для изготовления препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом применяли метод фракционирования белков плазмы крови. На последних стадиях получения препарата осуществляли коррекцию физико-химических показателей, введение стабилизатора N-ацетил-DL-триптофана, пастеризацию, стерилизующую фильтрацию и розлив раствора альбумина.

Контроль показателей качества готового препарата альбумина человека с измененным

стабилизирующим составом и зарубежных аналогов (Альбурекс®, 20% раствор для инфузий, и Альбумин человеческий, 20% раствор для инфузий) осуществляли в соответствии с требованиями ФС.3.3.2.0006.18<sup>9</sup>.

Для анализа препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом использовали методы контроля показателей качества в соответствии с требованиями ГФ РФ XIV: ОФС.1.8.2.0001.15<sup>10</sup>, ОФС.1.8.2.0009.15<sup>11</sup>, ОФС.1.2.1.0007.15<sup>12</sup>, ОФС.1.2.1.1.0003.15<sup>13</sup>, ОФС.1.2.1.0004.15<sup>14</sup>, ОФС.1.8.2.0010.18<sup>15</sup>, ОФС.1.2.1.2.0005.15<sup>16</sup>, ОФС.1.8.2.0013.18<sup>17</sup>, ОФС.1.2.1.1.0005.18<sup>18</sup>, ОФС.1.2.1.1.0004.15<sup>19</sup>, ОФС.1.2.4.0005.15<sup>20</sup>, ОФС.1.2.4.0004.15<sup>21</sup>, ОФС.1.2.4.0003.15<sup>22</sup>, ОФС.1.2.1.0003.15<sup>23</sup>.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Microsoft Excel в соответствии с ОФС.1.1.0013.15<sup>24</sup>. Исследования проводили в трех независимых испытаниях для каждой из трех серий лекарственного препарата. В *таблицах 1 и 2* представлены среднеарифметические значения (*M*) и стандартное отклонение (*SD*).

<sup>6</sup> ФС.3.3.2.0001.19 Плазма человека для фракционирования. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд.; 2018 (введена взамен «ФС.3.3.2.0001.18 Плазма человека для фракционирования» приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 185 от 29.03.2019 «Об утверждении общей фармакопейной статьи и фармакопейной статьи»).

<sup>7</sup> Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=9792a856-c938-4b6d-9ce0-0135037ec343](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9792a856-c938-4b6d-9ce0-0135037ec343)

<sup>8</sup> Государственный реестр лекарственных средств. [https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=f5191c1f-f149-4084-92e8-b30b339444ba](https://grls.minzdrav.gov.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=f5191c1f-f149-4084-92e8-b30b339444ba)

<sup>9</sup> ФС.3.3.2.0006.18 Альбумин человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

<sup>10</sup> ОФС.1.8.2.0001.15 Иммунодиффузия в геле. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>11</sup> ОФС.1.8.2.0009.15 Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>12</sup> ОФС.1.2.1.0007.15 Прозрачность и степень мутности жидкостей. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>13</sup> ОФС.1.2.1.1.0003.15 Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>14</sup> ОФС.1.2.1.0004.15 Ионметрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>15</sup> ОФС.1.8.2.0010.18 Количественное определение белка колориметрическим методом с биуретовым реактивом в препаратах крови человека и животных. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>16</sup> ОФС.1.2.1.2.0005.15 Высокоэффективная жидкостная хроматография. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>17</sup> ОФС.1.8.2.0013.18 Определение содержания активатора прекалликреина в лекарственных препаратах из плазмы крови человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2; 2018.

<sup>18</sup> ОФС.1.2.1.1.0005.18 Атомно-абсорбционная спектрометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>19</sup> ОФС.1.2.1.1.0004.15 Атомно-эмиссионная спектрометрия. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>20</sup> ОФС.1.2.4.0005.15 Пирогенность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>21</sup> ОФС.1.2.4.0004.15 Аномальная токсичность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>22</sup> ОФС.1.2.4.0003.15 Стерильность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>23</sup> ОФС.1.2.1.0003.15 Осмолярность. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

<sup>24</sup> ОФС.1.1.0013.15 Статистическая обработка результатов химического эксперимента. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 1; 2018.

## Результаты и обсуждение

Были изготовлены по три серии препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом в виде 5, 10 и 20% растворов для инфузий в дозировках 50 и 100 мл, содержащих натрия каприлат и N-ацетил-DL-триптофан в качестве вспомогательных веществ. Проведена оценка соответствия показателей качества требованиям ФС.3.3.2.0006.18<sup>25</sup>. Результаты анализа представлены в *таблице 1*.

Согласно полученным результатам, основные характеристики препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом были следующие: содержание примесей других белков ( $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов) – от 1,79±0,06 до 2,24±0,20%; pH – в диапазоне от 6,9 до 7,2; оптическая плотность растворов в тесте на гемпигменты – не более 0,02; концентрация полимеров и агрегатов – не более 0,5%. Все изготовленные серии исследуемого препарата были прозрачными, термостабильными, стерильными и апиrogenными; характеризовались низким уровнем активатора прекалликреина – менее 1 МЕ/мл; содержание алюминия было в диапазоне от 30,36±10,39 до 50,22±6,94 мкг/л; содержание натрий-иона – от 127,44±10,46 до 145,59±7,32 ммоль/л; содержание калий-иона – менее 0,01 ммоль/г; осмолярность – более 240 мОсм/л.

Таким образом, было установлено соответствие показателей качества препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом требованиям ГФ РФ XIV<sup>26</sup>. Также было продемонстрировано отсутствие отклонений в параметрах, регламентирующих контроль производства при получении коммерческих и экспериментальных серий препарата. Показана высокая степень сопоставимости показателей исследуемого препарата альбумина человека, произведенного до и после внесения изменений в технологию производства. Изменение технологического процесса не повлияло на показатели качества.

В специальной серии экспериментов были проведены исследования сопоставимости показателей качества исследуемого препарата в сравнении с показателями качества зарубежных лекарственных препаратов альбумина человека на примере 20% растворов для инфузий (в дозировке 50 мл). Продемонстрировано, что показатели качества сравниваемых пре-

паратов (*табл. 2*) соответствуют требованиям ГФ РФ XIV<sup>27</sup> и Европейской фармакопеи<sup>28</sup>.

Сравниваемые лекарственные препараты альбумина человека представляли собой прозрачную жидкость желтого цвета, содержали белки, свойственные сыворотке крови человека, и не содержали белки животного происхождения; основной белковый компонент соответствовал альбумину человека. В анализируемых препаратах концентрация белка была в диапазоне от 190,97±1,25 до 204,03±1,55 г/л; содержание натрия каприлата – от 2,40±0,01 до 2,64±0,11 г/л, а N-ацетил-DL-триптофана – от 3,59±0,02 до 3,95±0,05 г/л; оптическая плотность растворов в тесте на гемпигменты/гем не превышала 0,03±0,01; показатель pH был в диапазоне от 6,96 до 7,10; содержание полимеров и агрегатов – менее 5,0%. Все серии сравниваемых препаратов альбумина человека были стерильными, нетоксичными и апиrogenными; после прогрева в течение 50 ч при температуре 56±1 °С оставались без изменений; имели низкий уровень активатора прекалликреина – менее 1 МЕ/мл; содержание алюминия было в диапазоне от 13,29±0,21 до 39,20±0,30 мкг/л; содержание натрий-иона – от 124,24±7,56 до 139,12±0,77 ммоль/л; содержание калий-иона – менее 0,01 ммоль/г; осмолярность – более 240 мОсм/л.

Таким образом, препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом был сопоставим с зарубежными препаратами альбумина человека по изученным показателям качества.

## Заключение

Все исследованные серии препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом были прозрачными, термостабильными, стерильными и апиrogenными; имели низкий уровень активатора прекалликреина (менее 1 МЕ/мл); содержание натрий-иона было менее 160 ммоль/л; калий-иона – менее 0,01 ммоль/г; осмолярность – более 240 мОсм/л. Содержание примесей других белков ( $\alpha$ - и  $\beta$ -глобулинов) в препарате было менее 2,5%; pH – в диапазоне от 6,9 до 7,2; концентрация полимеров и агрегатов не превышала 0,5%.

Разработанная новая биотехнологическая схема позволила получить препарат альбумина с введением дополнительного стабилизатора

<sup>25</sup> ФС.3.3.2.0006.18 Альбумин человека. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4; 2018.

<sup>26</sup> Там же.

<sup>27</sup> Там же.

<sup>28</sup> 01/2020:0255 Human albumin solution. European Pharmacopoeia 11th ed., 2022.

**Таблица 1.** Показатели качества препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом в виде 5, 10, 20% растворов для инфузий  
**Table 1.** Quality attributes of the human albumin preparation with a modified stabilising composition formulated as 5%, 10%, and 20% solutions for infusion

Наименование показателя <i>Quality attribute</i>	Требования нормативной документации <sup>#</sup> <i>Approved specifications<sup>#</sup></i>	Значения показателя в препарате альбумина человека, раствор для инфузий* <i>Quality attribute values for human albumin solutions for infusion*</i>					
		5%		10%		20%	
		50 мл <i>50 mL</i>	100 мл <i>100 mL</i>	50 мл <i>50 mL</i>	100 мл <i>100 mL</i>	50 мл <i>50 mL</i>	100 мл <i>100 mL</i>
Прозрачность <i>Clarity</i>	Должен быть прозрачным <i>Must be transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>	Прозрачный <i>Transparent</i>
Темпигменты, о.е. <i>Haem pigments, a.u.</i>	Оптическая плотность не более 0,15 <i>Absorbance: not more than 0.15</i>	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,01±0,01
pH	От 6,5 до 7,2 <i>From 6.5 to 7.2</i>	6,93±0,06	7,07±0,12	7,13±0,06	7,15±0,01	7,10±0,01	7,10±0,02
Фракционный состав, % <i>Fractional composition, %</i>	Содержание альбумина – не менее 97; α- и β-глобулинов – не более 3 <i>Albumin: not less than 97; α- and β-globulins: not more than 3</i>	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 97,76±0,20	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 98,06±0,13	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 98,21±0,06	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 97,81±0,25	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 98,05±0,26	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 98,01±0,17
Белок, г/л <i>Protein, g/L</i>	От 45 до 55 для 5% раствора От 90 до 110 для 10% раствора От 180 до 220 для 20% раствора 5% solution: 45–55 10% solution: 90–110 20% solution: 180–220	47,63±0,25	49,33±1,67	99,40±0,87	99,20±0,72	190,97±1,25	190,43±3,79
Полимеры и агрегаты, % <i>Polymers and aggregates, %</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	0,03±0,02	0,04±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,11±0,01	0,11±0,02
Натрия каприлат, г/л <i>Sodium caprylate, g/L</i>	От 0,60 до 0,73 для 5% раствора От 1,20 до 1,46 для 10% раствора От 2,39 до 2,93 для 20% раствора 5% solution: 0.60–0.73 10% solution: 1.20–1.46 20% solution: 2.39–2.93	0,66±0,02	0,66±0,03	1,35±0,04	1,27±0,09	2,40±0,01	2,45±0,07

Продолжение таблицы 1  
Table 1 (continued)

Наименование показателя Quality attribute	Требования нормативной документации* Approved specifications*	Значения показателя в препарате альбумина человека, раствор для инфузий* Quality attribute values for human albumin solutions for infusion*								
		5%		10%		20%		100 мл 100 mL	50 мл 50 mL	100 мл 100 mL
		50 мл 50 mL	100 мл 100 mL	50 мл 50 mL	100 мл 100 mL	50 мл 50 mL	100 мл 100 mL			
N-ацетил-DL-триптофан, г/л N-acetyl-DL-tryptophan, g/L	От 0,89 до 1,08 для 5% раствора От 1,77 до 2,17 для 10% раствора От 3,55 до 4,33 для 20% раствора 5% solution: 0.89–1.08 10% solution: 1.77–2.17 20% solution: 3.55–4.33	0,94±0,01	1,02±0,01	1,89±0,01	1,90±0,04	3,59±0,02	3,66±0,07			
Активатор прекалликрина, МЕ/мл Prekallikrein activator, IU/mL	Не более 35 Not more than 35	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1		Менее 1 Less than 1	
Алюминий, мкг/л Aluminium, µg/L	Не более 200 Not more than 200	50,22±6,94	30,36±10,39	34,32±3,48	43,68±3,58	39,20±0,30	39,70±1,52			
Натрий-ион, ммоль/л Sodium ion, mmol/L	От 90 до 160 From 90 to 160	145,59±7,32	127,44±10,46	129,77±5,85	127,93±12,53	127,67±0,67	127,51±0,46			
Калий-ион, ммоль/г Potassium ion, mmol/g	Не более 0,05 Not more than 0.05	0,002±0,001	0,0001±0,001	0,003±0,001	0,002±0,001	0,002±0,001	0,001±0,001			
Пирогенность Pyrogenicity	Должен быть апиrogenным Must be non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	
Стерильность Sterility	Должен быть стерильным Must be sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	
Осмолярность, мОсм/л Osmolarity, mOsm/L	Не менее 240 Not less than 240	247,00±1,73	248,33±0,58	287,33±0,58	288,33±0,58	470,00±2,65	470,00±2,00			

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. \* – согласно требованиям Государственной Фармакопей Российской Федерации XIV изд. (ФС.3.3.2.0006.18 Альбумин человека); \* – цифровые значения показателя в препарате альбумина человека представлены в виде среднего (M) ± стандартного отклонения (SD), n=9.

Note. \*, State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed. (FS.3.3.2.0006.18 Human albumin); \*, mean (M) ± standard deviation (SD), n=9.

Таблица 2. Показатели качества лекарственных препаратов альбумина человека в виде 20% растворов для инфузий разных производителей  
Table 2. Quality attributes of human albumin preparations formulated as 20% solutions for infusion from different manufacturers

Требования нормативной документации*		Требования Европейской фармакопеи <sup>^</sup>		Значение показателя Quality attribute value	Наименование показателя Quality attribute	Описание Appearance	Прозрачная, немного вязкая жидкость; она может быть практически почти бесцветной, желтой, янтарной или зеленой Clear, slightly viscous liquid, almost colourless, yellow, amber, or green	Прозрачная жидкость желтого цвета Clear yellow liquid	Прозрачная жидкость желтого цвета Clear yellow liquid	Альбурекс** Alburex**	Альбумин человеческий** Human albumin**	Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом** Human albumin preparation with a modified stabilising composition**
Наименование показателя Quality attribute	Значение показателя Quality attribute value	Наименование показателя Quality attribute	Значение показателя Quality attribute value									
Описание Description	Прозрачная или слегка опалесцирующая жидкость желтого, янтарного или зеленоватого цвета Transparent or slightly opalescent liquid of yellow, amber, or greenish colour	Описание Appearance	Прозрачная, немного вязкая жидкость; она может быть практически почти бесцветной, желтой, янтарной или зеленой Clear, slightly viscous liquid, almost colourless, yellow, amber, or green	Прозрачная жидкость желтого цвета Clear yellow liquid	Альбурекс** Alburex**	Альбумин человеческий** Human albumin**	Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом** Human albumin preparation with a modified stabilising composition**					
Подлинность Видоспецифичность Identification Species specificity	Должен содержать белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержать белки животного происхождения Must contain proteins characteristic of human serum and not contain proteins of animal origin	Подлинность Identification	Основной компонент испытуемого препарата должен соответствовать основному компоненту обычной сыворотки крови человека. В препарате могут присутствовать небольшие количества других белков плазмы крови The main component of the preparation to be examined corresponds to the main component of normal human serum. The preparation may show the presence of small quantities of other plasma proteins	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Альбурекс** Alburex**	Альбумин человеческий** Human albumin**	Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом** Human albumin preparation with a modified stabilising composition**
Основной белковый компонент Main protein component	Должен обнаруживаться основной белковый компонент с подвижностью альбумина человека The main protein component with the mobility of human albumin must be detected	Подлинность Identification	Основной компонент испытуемого препарата должен соответствовать основному компоненту обычной сыворотки крови человека. В препарате могут присутствовать небольшие количества других белков плазмы крови The main component of the preparation to be examined corresponds to the main component of normal human serum. The preparation may show the presence of small quantities of other plasma proteins	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Содержит белки, собственные сыворотке крови человека, и не содержит белки животного происхождения Contains proteins characteristic of human serum and does not contain proteins of animal origin	Альбурекс** Alburex**	Альбумин человеческий** Human albumin**	Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом** Human albumin preparation with a modified stabilising composition**
Гемпигменты, о.е. Haem pigments, a.u.	Оптическая плотность не более 0,15 Absorbance: not more than 0.15	Гем Haem	Оптическая плотность не более 0,15 Absorbance: not more than 0.15	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01	0,03±0,01	0,02±0,01	0,02±0,01

Продолжение таблицы 2  
Table 2 (continued)

Требования нормативной документации <sup>#</sup> <i>Approved specifications<sup>#</sup></i>		Требования Европейской фармакопеи <sup>^</sup> <i>European Pharmacopoeia<sup>^</sup></i>		Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом <sup>**</sup> <i>Human albumin preparation with a modified stabilising composition<sup>**</sup></i>	Альбумин человеческого <sup>**</sup> <i>Human albumin<sup>**</sup></i>	Альбурекс <sup>**</sup> <i>Alburex<sup>**</sup></i>
Наименование показателя <i>Quality attribute</i>	Значение показателя <i>Quality attribute value</i>	Наименование показателя <i>Quality attribute</i>	Значение показателя <i>Quality attribute value</i>			
Термостабильность <i>Thermal stability</i>	Препарат после прогрева в течение 50 ч при температуре 56±1 °С должен оставаться без изменений. <i>The medicinal product must remain unchanged after 50 h at a temperature of 56±1 °C</i>	Показатель отсутствует <i>Not standardised</i>	–	После прогрева в течение 50 ч при температуре 56±1 °С остается без изменений <i>Unchanged after 50 h at 56±1 °C</i>	После прогрева в течение 50 ч при температуре 56±1 °С остается без изменений <i>Unchanged after 50 h at 56±1 °C</i>	После прогрева в течение 50 ч при температуре 56±1 °С остается без изменений <i>Unchanged after 50 h at 56±1 °C</i>
pH	От 6,5 до 7,2 <i>From 6.5 to 7.2</i>	pH	От 6,7 до 7,3 <i>From 6.5 to 7.2</i>	7,10±0,01	7,04±0,01	6,96±0,02
Фракционный состав, % <i>Fractional composition, %</i>	Содержание альбумина — не менее 97; α- и β-глобулинов — не более 3 <i>Albumin: not less than 97; α- and β- globulins: not more than 3</i>	Состав белка <i>Protein composition</i>	Не более 5% белка с подвижностью отличной от подвижности основной полосы <i>Not more than 5% of the protein has a mobility different from that of the principal band</i>	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 98,05±0,26 Содержание α- и β-глобулинов α- and β-globulins: 1,95±0,26	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 95,31±0,15 Содержание α- и β-глобулинов α- and β-globulins: 4,69±0,15	Содержание альбумина <i>Albumin:</i> 92,77±0,26 Содержание α- и β-глобулинов α- and β-globulins: 7,23±0,25
Белок, г/л <i>Protein, g/L</i>	От 180 до 220 <i>From 180 to 220</i>	Общий белок <i>Total protein</i>	Не менее 95% и не более 105% количества белка, указанного на этикетке <i>Not less than 95% and not more than 105% of the stated content</i>	190,97±1,25	204,03±1,55	200,00±0,95
Полимеры и агрегаты, % <i>Polymers and aggregates, %</i>	Не более 5,0 <i>Not more than 5.0</i>	Распределение молекул по размеру <i>Molecular size distribution</i>	Полимеры и агрегаты не более 5,0% <i>Polymers and aggregates: not more than 5.0%</i>	0,11±0,01	4,66±0,33	0,07±0,01
Натрия каприлат, г/л <i>Sodium caprylate, g/L</i>	От 2,39 до 2,93 <i>From 2.39 to 2.93</i>	Показатель отсутствует <i>Not standardised</i>	–	2,40±0,01	2,64±0,11	2,58±0,18

Продолжение таблицы 2  
Table 2 (continued)

Требования нормативной документации <sup>#</sup> Approved specifications <sup>#</sup>		Требования Европейской фармакопеи <sup>^</sup> European Pharmacopoeia <sup>^</sup>		Препарат альбумина человека с измененным стабилизирующим составом <sup>**</sup> Human albumin preparation with a modified stabilising composition <sup>**</sup>	Альбумин человеческий <sup>**</sup> Human albumin <sup>**</sup>	Альбурекс <sup>**</sup> Alburex <sup>**</sup>
Наименование показателя Quality attribute	Значение показателя Quality attribute value	Наименование показателя Quality attribute	Значение показателя Quality attribute value			
N-ацетил-DL-триптофан, г/л N-acetyl-DL-tryptophan, g/L	От 3,55 до 4,33 From 3.55 to 4.33	Показатель отсутствует Not standardised	-	3,59±0,02	3,95±0,05	3,83±0,02
Активатор прекалликреина, МЕ/мл Prekallikrein activator, IU/mL	Не более 35 Not more than 35	Активатор прекалликреина, МЕ/мл Prekallikrein activator, IU/mL	Не более 35 Not more than 35	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1	Менее 1 Less than 1
Алюминий, мкг/л Aluminium, µg/L	Не более 200 Not more than 200	Алюминий, мкг/л Aluminium, µg/L	Не более 200 Not more than 200	39,20±0,30	13,29±0,21	26,09±3,39
Натрий-ион, ммоль/л Sodium ion, mmol/L	От 90 до 160 From 90 to 160	Натрий, ммоль/л Sodium, mmol/L	Не более 160 Not more than 160	127,67±0,67	139,12±0,77	124,24±7,56
Калий-ион, ммоль/г Potassium ion, mmol/g	Не более 0,05 Not more than 0.05	Калий, ммоль/г Potassium, mmol/g	Не более 0,05 Not more than 0.05	0,002±0,001	0,001±0,001	0,002±0,001
Пирогенность Pyrogenicity	Должен быть апиrogenным Must be non-pyrogenic	Пирогенность Pyrogens	Должен быть апиrogenным Must be non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic	Апиrogenный Non-pyrogenic
Аномальная токсичность Abnormal toxicity	Должен быть нетоксичным Must be non-toxic	Показатель отсутствует Not standardised	-	Нетоксичный Non-toxic	Нетоксичный Non-toxic	Нетоксичный Non-toxic
Стерильность Sterility	Должен быть стерильным Must be sterile	Стерильность Sterility	Должен быть стерильным Must be sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile	Стерильный Sterile
Осмолярность, мОсм/л Osmolarity, mOsm/L	Не менее 240 Not less than 240	Показатель отсутствует Not standardised	-	470,00±2,65	278,00±3,53	262,00±4,24

Таблица составлена авторами по собственным данным / The table is prepared by the authors using their own data

Примечание. <sup>#</sup> – согласно требованиям нормативного документа АО «НПО «Микроген» и Государственной фармакопеи Российской Федерации XIV изд. (ФС.3.3.2.0006.18 Альбумин человека); <sup>^</sup> – согласно требованиям Европейской фармакопеи 11 изд. (01/2020:0255 Human albumin solution); \* – цифровые значения показателей в препаратах альбумина человека представлены в виде среднего (M) ± стандартного отклонения (SD), n=9; «-» – не определено.  
Note. <sup>#</sup>, product specification file by Microgen and the State Pharmacopoeia of the Russian Federation, XIV ed. (FS.3.3.2.0006.18 Human albumin); <sup>^</sup>, European Pharmacopoeia, 11th ed. (01/2020:0255 Human albumin solution); \*, mean (M) ± standard deviation (SD), n=9; -, not determined.

N-ацетил-DL-триптофана. Изготовленные серии препарата альбумина человека с измененным стабилизирующим составом в виде растворов для инфузий (5, 10 и 20%) по изученным показателям качества были сопоставимы со сравниваемыми зарубежными лекарственными препаратами альбумина человека и соответствовали требованиям

Государственной фармакопеи Российской Федерации и Европейской фармакопеи. В разработанном отечественном препарате альбумина человека, содержащем натрия каприлат и N-ацетил-DL-триптофан, обеспечиваются показатели стабильности раствора альбумина при транспортировке и хранении при температуре не выше 25 °С.

## Литература/References

- Gburek J, Konopska B, Gołab K. Renal handling of albumin – from early findings to current concepts. *Int J Mol Sci.* 2021;22(11):5809. <https://doi.org/10.3390/ijms22115809>
- Mishra V, Heath RJ. Structural and biochemical features of human serum albumin essential for eukaryotic cell culture. *Int J Mol Sci.* 2021;22(16):8411. <https://doi.org/10.3390/ijms22168411>
- Тхай СВ, Захаров ВВ, Русанов ВМ. Альбумин – наиболее востребованный препарат крови в трансфузиологической практике. *Вестник службы крови России.* 2012;(3):40–5. Thai SV, Zakharov VV, Rusanov VM. Albumin is the most demanded blood product in transfusiological practice. *Bulletin of the Blood Service of Russia.* 2012;(3):40–5 (In Russ.).
- Kragh-Hansen U, Chuang VTG, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull.* 2002;25(6):695–704. <https://doi.org/10.1248/bpb.25.695>
- Tajmir-Riahi HA. An overview of drug binding to human serum albumin: protein folding and unfolding. *Scientia Iranica.* 2007;14(2):87–95.
- Boldt J. Use of albumin: an update. *Br J Anaesth.* 2010;104(3):276–84. <https://doi.org/10.1093/bja/aep393>
- Oetzel K, Stauber RE. Physiological and pathological changes in the redox state of human serum albumin critically influence its binding properties. *Br J Pharmacol.* 2007;151(5):580–90. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707251>
- Клигуненко ЕН, Зозуля ОА. Человеческий сывороточный альбумин (прошлое и будущее). *Медицина неотложных состояний.* 2017;(5):26–30. Kligunenko EN, Zozulya OA. Human serum albumin (the past and the future). *Emergency Medicine.* 2017;(5):26–30 (In Russ.). <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.84.2017.109356>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: **М.В. Томили** – концепция исследования, написание текста рукописи, анализ и интерпретация материалов; формулировка выводов, утверждение окончательной версии статьи для публикации; **Т.В. Короткова** – анализ и обобщение данных литературы, написание текста рукописи; работа с табличным и иллюстративным материалом; **П.А. Логинов** – критический пересмотр, редактирование и переработка текста рукописи.

**Authors' contributions.** All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. **M.V. Tomilin** conceptualised the study, drafted the manuscript, analysed and interpreted the material, formulated the conclusions, and approved the final version of the manuscript for publication. **T.V. Korotkova** analysed and summarised literature data, drafted the manuscript, and prepared the tabular and graphical material. **P.A. Loginov** critically reviewed, edited, and revised the manuscript.

## Об авторах / Authors

**Томили Михаил Владимович**, канд. биол. наук

SPIN-код РИНЦ: 1919-3462

[m.v.tomilin@microgen.ru](mailto:m.v.tomilin@microgen.ru)

**Короткова Татьяна Владимировна**, канд. мед. наук

[t.v.korotkova@microgen.ru](mailto:t.v.korotkova@microgen.ru)

**Логинов Петр Александрович**

[p.a.loginov@microgen.ru](mailto:p.a.loginov@microgen.ru)

**Mikhail V. Tomilin**, Cand. Sci. (Biol.)

SPIN-code: 1919-3462

[m.v.tomilin@microgen.ru](mailto:m.v.tomilin@microgen.ru)

**Tatyana V. Korotkova**, Cand. Sci. (Med.)

[t.v.korotkova@microgen.ru](mailto:t.v.korotkova@microgen.ru)

**Petr A. Loginov**

[p.a.loginov@microgen.ru](mailto:p.a.loginov@microgen.ru)

Поступила 23.06.2023

После доработки 05.09.2023

Принята к публикации 13.09.2023

Received 23 June 2023

Revised 5 September 2023

Accepted 13 September 2023