

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Иммунобиологические

ОФС. 1.8.1.0002.15

лекарственные препараты

Вводится впервые

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммунобиологические лекарственные препараты. Иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) – лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения различных заболеваний. Введение ИЛП в организм человека приводит к развитию искусственно приобретенного активного (вакцины, анатоксины) или пассивного (иммуноглобулины человека нормальные и специфические, в том числе, гипериммунные плазмы, гетерологичные иммуноглобулины и сыворотки и моноклональные антитела) иммунитета. К ИЛП относятся и другие лекарственные препараты биологической природы (бактериофаги, пробиотики, цитокины, включая интерфероны, аллергены и алергоиды, ферменты микробов), а также лекарственные препараты, произведенные путем биотехнологических процессов, в том числе, с применением методов генетической инженерии.

По своему назначению ИЛП подразделяют на лечебные и лечебно-профилактические, собственно профилактические и диагностические.

ИЛП могут содержать живые или инактивированные микробы (бактерии, вирусы), их антигены, в том числе, белки, пептиды или производные белков и пептидов, гликопротеины; антитела к ним и другие действующие вещества биологического происхождения (например, цитокины, моноклональные антитела, рецепторы клеток, рекомбинантные белки, подобные факторам свертывания из плазмы крови, вакцины на основе

рекомбинантных белков и т.п.).

ИЛП выпускают в виде монопрепаратов и комплексных (комбинированных или ассоциированных) препаратов.

В состав ИЛП могут входить вспомогательные вещества различного функционального назначения (адьюванты, сорбенты, консерванты, стабилизаторы, наполнители и др.), разрешенные в производстве ИЛП.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство ИЛП отличается сложностью и многообразием технологических процессов (например, культивирование штаммов микроорганизмов и клеток эукариот, экстракция веществ из биологических тканей и крови человека и животных, применение технологии рекомбинантной ДНК, гибридной технологии и др.). Производство ИЛП должно осуществляться в условиях соблюдения надлежащих требований организации производства и контроля качества лекарственных средств. При изменениях производственного процесса, введении нового регламента или способа производства, оказывающих влияние на качество ИЛП и/или стабильность и воспроизводимость процесса, представляются доказательства их пригодности для серийного производства и материалы по валидации.

Качество ИЛП обеспечивается следующими основными условиями:

- в производстве используют только изученные, генетически стабильные производственные штаммы микробов, охарактеризованные и депонированные в официальных коллекциях, ежегодно контролируемые по всем биологическим свойствам в соответствии с регламентированными требованиями; при этом генетическая стабильность производственного штамма является критерием, ограничивающим число пассажей микроба;
- используют адекватные питательные среды, обладающие высокими ростовыми свойствами (сырье, реактивы и реагенты, используемые при производстве питательных сред, должны иметь сертификаты, подтверждающие их качество);

- используют культуры клеток, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, депонированные в официальных коллекциях и разрешенные к использованию для производства (при культивировании клеток не допускается использование нативной сыворотки крови человека, а также антибиотиков группы пенициллина);
- куриные эмбрионы, используемые для производства ИЛП, получают только от здоровой птицы из птицеводств, благополучных по инфекционной заболеваемости кур; качество поставляемых эмбрионов должно подтверждаться ветеринарными свидетельствами и справками ветеринарной лаборатории о санитарном состоянии поголовья, включающими микробиологические и биохимические контроли;
- животные и птицы, используемые для производства ИЛП, получают из хозяйств, благополучных в отношении бактериальных, вирусных, прионных и других болезней, опасных для человека, что подтверждается ветеринарными свидетельствами и справками ветеринарной лаборатории о санитарном состоянии поголовья, включающими микробиологические и биохимические контроли;
- при производстве ИЛП из плазмы и клеток крови и органов человека должны соблюдаться требования, предъявляемые к состоянию здоровья донора;
- ИЛП по всем показателям качества должны соответствовать требованиям нормативной документации.

Субстанции, используемые при приготовлении лекарственных форм, выпускаемые на разных производствах, должны быть зарегистрированы в установленном порядке.

При производстве и/или испытании препарата с использованием микроорганизмов I-II или III-IV группы патогенности (опасности) работу проводят при соблюдении соответствующих санитарно-эпидемиологических правил.

Некоторые испытания, являющиеся критическими стадиями/точками в

технологии производства, должны быть определены на промежуточных этапах производства. Например, к таким испытаниям относится определение герметизации и наличия вакуума.

Герметизация и наличие вакуума

1. Герметизацию ампул и флаконов определяют физическим методом. Флаконы и ампулы должны быть герметичны, испытанию подлежат все флаконы и ампулы серии ИЛП.

Флаконы и ампулы с препаратом помещают в кассету и погружают в емкость, заполненную водой очищенной, подкрашенной раствором метиленовой сини (образцы должны быть полностью покрыты водой). Емкость закрывают крышкой, создают избыточное давление ($0,7 \pm 0,05$ МПа) и выдерживают 1-3 мин. Затем восстанавливают атмосферное давление, емкость открывают, вынимают кассету с образцами и просматривают на наличие во флаконах воды, подкрашенной раствором метиленовой сини. Образцы, содержащие подкрашенную воду, бракуют.

2. Наличие вакуума в ампулах определяется визуально по цвету свечения газовой среды (определение цвета свечения газовой среды ампул с ИЛП при возбуждении её высокочастотным электрическим полем с помощью аппаратов типа д'Арсонваль или Тесла). При контроле качества герметизации ампул под вакуумом определяющим параметром является давление воздуха в ампулах. Диапазон измеряемых величин от 10 Па до 100 кПа. Допустимыми величинами являются давления порядка 10 Па—1 кПа. Частота электрических колебаний составляет от 20 до 50 кГц, напряжение - от 15 до 20 кВ. В зависимости от величины давления (глубины вакуума) цвет свечения будет различным.

Контроль на наличие вакуума подвергают все ампулы серии. При хранении ампул и флаконов с препаратом при пониженной температуре, перед началом испытаний их выдерживают при комнатной температуре.

Определение величины давления проводят в соответствии с Таблицей 1.

Таблица 1 - Зависимость цвета свечения от величины давления

Величина давления	Цвет свечения
10 — 100 Па	бледно-голубое
100 — 1000 Па	розово-голубое
1 — 5кПа	фиолетовое
5 — 100кПа	нет свечения

При контроле качества герметизации ампул с ИЛП, запаянных после заполнения защитным газом при атмосферном давлении, испытанию подлежат все ампулы серии. При проведении анализа не следует прикасаться высокочастотным электродом к месту запайки ампул.

Требования к величине давления (глубине вакуума) регламентируются фармакопейными статьями или нормативной документацией.

Контроль флаконов осуществляют выборочно, объем выборки составляет $0,5 \times \sqrt{N}$, где N - число флаконов в серии. При обнаружении в выборке хотя бы одного негерметичного флакона, проводят контроль всех флаконов серии.

ИЛП выпускают в различных лекарственных формах: лиофилизаты, порошки, растворы, суспензии, таблетки, капсулы, гранулы, суппозитории, мази. Лيوфилизаты могут быть выпущены в комплекте с растворителем, разрешенным к медицинскому применению, в соответствующей дозировке при данном способе применения. Растворитель не должен влиять на качество препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Методики, используемые для проведения испытаний, должны быть описаны максимально подробно с указанием квалификации реактивов, реагентов, лабораторного оборудования, приборов, требований к животным, штаммам микробов и культур клеток и т.д.

Требования к чувствительности методов испытаний ИЛП и результатам исследований должны соответствовать рекомендациям ВОЗ.

ОФС «Таблетки», «Суппозитории», «Порошки», «Капсулы» регламентируют показатели качества ИЛП соответствующих лекарственных

форм.

Описание. Приводится описание свойств соответствующей лекарственной формы лекарственного препарата.

Подлинность. Подтверждают различными лабораторными методами, позволяющими специфически идентифицировать лекарственный препарат: биологическими, иммунобиологическими, молекулярными, химическими или физико-химическими.

Прозрачность. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

В разделе «Прозрачность» или «Прозрачность восстановленного раствора» указывают требования к жидкому или растворенному препарату, прозрачности, наличию опалесценции, взвеси или осадка. При необходимости растворения препарата указывают состав и объем растворителя.

Цветность. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

В разделе «Цветность» или «Цветность восстановленного раствора» указывают требования к цветности раствора препарата, полученного при использовании растворителя, определенного инструкцией по применению, методы определения и оценки данных показателей. Окраску жидкостей определяют визуально в сравнении с соответствующими эталонами.

Механические включения. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах» и ОФС «Невидимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения». Указывают отсутствие видимых и допустимое содержание невидимых частиц и методы их контроля.

Контроль сорбированных препаратов и корпускулярных бактериальных вакцин проводят визуально.

Время восстановления препарата (для лиофилизатов или порошков).

Время восстановления препарата указывается в фармакопейной статье. В емкость с препаратом с помощью пипетки или шприца для инъекций осторожно прибавляют необходимое количество растворителя. В течение нормированного времени содержимое емкости должно полностью раствориться или диспергироваться с образованием раствора или суспензии. В фармакопейной статье указывают условия проведения анализа (применяемый растворитель, его объем и, при необходимости, температуру растворителя, необходимость встряхивания).

Время распадаемости (для таблеток и капсул). Указывают применяемый растворитель, его объем и, при необходимости, условия распадаемости (температуру растворителя, перемешивание, встряхивание). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

Температура и время плавления или время полной деформации (для суппозиториев). Для суппозиториев, изготовленных на липофильной основе, определяют время полной деформации в соответствии с ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе».

pH. Указывается допустимый интервал значений pH. Уточняются условия подготовки испытуемого образца; разведение (при необходимости); растворение с указанием объема и названием растворителя. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Извлекаемый объем. Извлекаемый объем должен быть не менее номинального и должен соответствовать требованиям, указанным в фармакопейных статьях. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем для лекарственных форм для парентерального применения».

Потеря в массе при высушивании или Вода. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» или «Определение

воды»).

Средняя масса и отклонения от средней массы (для таблеток, суппозиториев, содержимого капсул, дозированных порошков и лиофилизатов). Приводятся требования к средней массе и максимально допустимые отклонения от средней массы в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Стерильность. Иммунобиологические лекарственные препараты в инъекционных лекарственных формах и глазных каплях должны быть стерильными. Испытание стерильности проводят методом прямого посева или мембранной фильтрации в соответствии с ОФС «Стерильность».

Микоплазмы. При необходимости в фармакопейную статью включают испытания на отсутствие микоплазм. Определение проводят в соответствии с ОФС «Испытание на присутствие микоплазм».

Микробиологическая чистота. Допустимые количества непатогенных микроорганизмов указывают в фармакопейных статьях. Испытание на микробиологическую чистоту, которому подлежат неинъекционные лекарственные формы ИЛП, проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

Отсутствие посторонней микрофлоры. Испытанию подлежат живые бактериальные и вирусные вакцины и пробиотики (лиофилизаты во флаконах, порошки). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота», если в фармакопейной статье не указан иной метод испытания.

Пирогенность. Испытанию на пирогенность подлежат лекарственные формы ИЛП, предназначенные для внутривенного, внутримышечного и подкожного введения. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность». Требования к пробоподготовке препарата, тест-дозе в весовых, объемных или других единицах указывают в фармакопейной статье.

Бактериальные эндотоксины. Испытанию на бактериальные эндотоксины подлежат лекарственные формы ИЛП, предназначенные для

внутривенного, внутримышечного и подкожного введения. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины». Исключение составляют препараты, содержащие в своем составе бактериальные эндотоксины в качестве активного компонента. Требования к пробоподготовке препарата, тест-дозе в весовых, объемных или других единицах, указывают в фармакопейной статье.

Аномальная токсичность. Испытания аномальной токсичности препаратов, предназначенных для внутривенного, внутримышечного и подкожного введения, проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Пробоподготовку препаратов, дозы и способ введения указывают в фармакопейной статье. Определение аномальной токсичности других лекарственных форм описывают в фармакопейной статье.

Специфическая безопасность. Испытание специфической безопасности должно включать метод (методы) контроля *in vitro* и/или *in vivo*, результаты которых свидетельствуют об отсутствии вирулентных (токсических) свойств, присущих исходным микробным штаммам, используемым для изготовления активного компонента (компонентов) препарата.

Для неживых инактивированных или субъединичных (например, химических вакцин) бактериальных и вирусных препаратов к таким показателям относят отсутствие жизнеспособных микробов производственного штамма. Для анатоксинов – отсутствие следов необезвреженного токсина; для бактериофагов – отсутствие бактерий производственных штаммов; естественного интерферона – отсутствие вируса-индуктора и т.п. Соответствующие испытания должны быть проведены с использованием максимально чувствительных методов. Определение специфической безопасности описывают в фармакопейной статье.

Специфическая безвредность. Испытанию подвергают неинъекционные препараты, содержащие живые микробы. Определение

специфической безвредности пробиотиков проводят в соответствии с ОФС «Безопасность пробиотиков в тестах *in vivo*». Указываются критерии специфической безвредности; требования к животным, используемым для контроля, и их количество, дозы, условия разведения и методы введения лекарственного средства; продолжительность наблюдения; учитываемые показатели.

Специфическая активность. Испытание проводят с помощью методов количественного определения содержания антигена или другого активного компонента. Методы определения специфической активности *in vitro* и/или *in vivo* зависят от вида ИЛП и с наибольшей достоверностью характеризуют его эффективность при практическом применении. Определение специфической активности должно осуществляться с использованием соответствующих стандартных образцов (референс-препаратов), откалиброванных по отношению к Международным стандартным образцам (при наличии последних).

При использовании математических методов расчета результатов анализа в фармакопейной статье приводят соответствующую формулу с расшифровкой обозначений, а в случае необходимости, и пример расчета. Если расчет осуществляется с применением компьютерной программы, приводят соответствующую ссылку.

Химические показатели. В ИЛП определяют количественное содержание белка, нуклеиновых кислот, полисахаридов, сахаров, фосфора и т.п., в случае, если определение этих показателей не предусмотрено разделами «Подлинность», «Специфическая безопасность», «Специфическая активность». Каждый определяемый показатель излагают в самостоятельном разделе.

Вещества, вносимые в препарат. Определяют количественное содержание веществ, используемых для инактивации бактерий или вирусов, сорбента, консерванта, стабилизатора и др. Каждый определяемый показатель излагают в самостоятельном разделе.

Примеси. Определяют допустимое содержание в ИЛП (единице объема или массы) веществ, в том числе и биологической природы, которые могут в него попасть в процессе производства или образоваться в процессе хранения. Например, содержание в иммуноглобулинах других белков сыворотки крови; наличие вирусов-контаминантов биологических субстратов (клеточные культуры, сыворотки и др.); содержание овалбумина в препаратах, для изготовления которых используют эмбрионы птиц; содержание ионов аммония в сывороточных препаратах; содержание белка и ДНК клеток-продуцентов в ИЛП, полученных методом генной инженерии. Содержание белка и ДНК клеток-продуцентов в ИЛП не должно превышать показателей, определенных международными требованиями. Допустимо определение примесей в процессе производства до внесения вспомогательных веществ.

Вирусная безопасность. В ИЛП, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека, должна быть подтверждена вирусная безопасность в разделах: **Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg); Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1, 2), антиген р24 ВИЧ; Антитела к вирусу гепатита С.**

Производственные штаммы микроорганизмов и штаммы для контроля. При использовании производственных штаммов микроорганизмов и штаммов для контроля указывают их наименование на латинском языке, место депонирования, номер депозита, условия хранения, допустимое количество пассажей (при необходимости) с указанием условий их проведения и субстрата для культивирования. При необходимости указывают дополнительные к паспортным данным требования к характеристике штамма (например, LD₅₀).

Растворители, выпускаемые в комплекте с лиофилизированным препаратом. В качестве растворителей лиофилизированных препаратов используют растворители, разрешенные к медицинскому применению при соответствующем пути введения, не влияющие на качество препарата.

Требования к качеству растворителя должно быть определено в фармакопейной статье, в которую должны быть включены все показатели качества для контроля растворителя.

Упаковка. Первичная упаковка ИЛП должна обеспечивать сохранение заявленных свойств препарата в течение регламентированного срока его годности и быть разрешена для упаковки лекарственных средств при соответствующих методах их введения. Вместимость ее для лиофилизированных препаратов, как правило, должна обеспечивать возможность внесения регламентированного объема растворителя и последующего полноценного перемешивания содержимого. Для упаковки инъекционных форм препаратов в многодозовой расфасовке не рекомендуется использовать ампулы.

Маркировка. На первичной упаковке указывают наименование лекарственного препарата, наименование или логотип производителя, номер серии, дату производства, дату истечения срока годности («годен до»), дозировку или концентрацию, или активность.

На потребительской (внешней) упаковке указывают наименование лекарственного препарата, наименование и адрес производителя, лекарственную форму, номер серии, дату производства, дату истечения срока годности («годен до»), способ применения, дозировку или концентрацию, или активность, информацию о составе, количестве лекарственного препарата в упаковке, условия хранения, условия отпуска, номер регистрационного удостоверения, штриховой код, предупредительные надписи.

При вложении в потребительскую (внешнюю) упаковку дополнительных компонентов (растворитель лиофилизированного препарата, тест-контрольная жидкость, разведенная сыворотка для постановки кожной пробы и т.п.), указывают наименование дополнительного компонента, концентрацию, информацию о составе, объем, номер серии. При вложении дозирующих устройств, изделий медицинского назначения и пр. на

потребительской (внешней) упаковке дополнительно указывают сведения об их наличии.

На потребительскую (внешнюю) упаковку лекарственных препаратов, полученных из крови, плазмы крови, органов и тканей человека, должна наноситься надпись: «Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В отсутствуют».

Хранение. Условия хранения ИЛП должны обеспечивать сохранность всех свойств препарата на протяжении регламентированного срока его годности. Температурный режим хранения, как правило, должен находиться в пределах от 2 до 8⁰С, если в фармакопейной статье нет других указаний. Адсорбированные на адьювантах препараты не должны подвергаться замораживанию.

Транспортирование. Температурные и другие условия транспортирования, как правило, не должны отличаться от таковых для условий хранения. Возможность транспортирования препарата при другом температурном режиме должна быть обоснована соответствующим фактическим материалом. При этом в соответствующем разделе нормативной документации должно содержаться указание о правилах фиксирования продолжительности данного режима транспортирования.