

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Иммуноглобулин

ФС.3.3.2.0007.15

человека нормальный

Вводится взамен ФС 42-3198-95

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препараты иммуноглобулина человека нормального для внутримышечного или подкожного введения.

Иммуноглобулин человека нормальный представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, содержащую широкий спектр антител, выделенную из плазмы крови человека, основным активным компонентом которой является иммуноглобулин G (Ig G), обладающий активностью антител различной специфичности в отношении различных антигенов.

Препараты иммуноглобулина человека нормального не содержат консерванты и антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Сырьем для производства иммуноглобулина человека является плазма крови, полученная не менее чем от 1000 здоровых доноров, которая протестирована на наличие маркеров инфекций, передающихся с кровью, в индивидуальных донациях и пулах и соответствующая требованиям ФС «Плазма человека для фракционирования».

Иммуноглобулин человека нормальный очищают и концентрируют модифицированным спиртовым методом фракционирования сывороточных белков при низких температурах.

Производство иммуноглобулина человека нормального должно осуществляться с соблюдением установленных требований правил

организации производства и контроля качества лекарственного препарата, гарантирующих сохранение структуры и функции белков иммуноглобулина, обеспечивающих специфическую и вирусную безопасность препарата и исключающих контаминацию чужеродными агентами. Антибактериальная и противовирусная эффективность препаратов должна быть обеспечена соответствующей степенью концентрации антител в процессе производства (не менее, чем в 6 раз).

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Прозрачный или слабо опалесцирующий раствор, бесцветный или со светло-желтой окраской (если в нормативной документации не указаны другие требования); в процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при легком встряхивании. Определение проводят визуально.

Подлинность. Подлинность подтверждают наличием только сывороточных белков крови человека. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с использованием сывороток против сывороточных белков крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи в соответствии с ОФС «Иммунодиффузия в геле». Допустимо проведение испытания методом иммунодиффузии в геле. Метод определения указывают в нормативной документации. В результате испытания должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

Прозрачность. Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор с оптической плотностью не более 0,05 (определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей» и ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» в кюветах с толщиной слоя 3 мм при длине волны 540 нм). Метод определения указывают в нормативной документации.

Цветность. Бесцветный или светло-желтый раствор (определение проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей») или раствор с

оптической плотностью не более 0,15 (определение проводят в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» в кюветах с толщиной слоя 3 мм при длине волны 400 нм). Метод определения указывают в нормативной документации производителя.

Механические включения. Видимые механические включения должны отсутствовать. Определение проводят в соответствии с ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Извлекаемый объем. Должен быть не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

pH. От 5,0 до 7,4. Испытуемый образец разводят до 1% концентрации 0,9 % раствором натрия хлорида. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Белок. От 9,5 до 16,0%, в зависимости от лекарственной формы. Определение проводят колориметрическим методом с биуретовым реактивом в соответствии с ОФС «Определение белка».

Электрофоретическая однородность. Фракция иммуноглобулинов должна составлять не менее 95 % от общего белка. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы».

Молекулярные параметры. Содержание мономеров и димеров должно быть не менее 85%, полимеров и агрегатов – не более 10%. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ».

Фракционный состав. Испытуемый образец разводят до 1% концентрации 0,9% раствором натрия хлорида. Должна выявляться интенсивная линия преципитации IgG и не более четырех дополнительных линий. Определение проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с

использованием сыворотки против сывороточных белков крови человека в соответствии с ОФС «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле».

Термостабильность. Препарат должен оставаться жидким и не образовывать геля после выдерживания в водяной бане или водяном термостате при температуре $(56 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 4 ч.

Стабилизаторы. Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат стабилизатора(ов) методом(ами) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или в соответствии с ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ)» (если в нормативной документации не указан другой метод). Допустимый предел содержания стабилизаторов должен быть указан в нормативной документации.

Стерильность. Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

Пирогенность или Бактериальные эндотоксины. Должен быть апирогенным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве менее 5 ЕЭ/мл.

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (тест-доза должна составлять 1,0 мл препарата на кг массы кролика) или в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» методом, указанным в нормативной документации.

Аномальная токсичность. Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Испытания проводят на 5 здоровых белых мышах массой тела 18-20 г и двух морских свинок массой тела 250-300 г. Тест-доза для белых мышей составляет 0,5 мл (внутрибрюшинно), для морских свинок – 5,0 мл (подкожно в оба бока по 2,5 мл) (если нет других указаний в нормативной документации). Период наблюдения за животными составляет 7 суток.

Содержание антител (специфическая активность). Указывают количественное содержание антибактериальных антител (минимум против

одного возбудителя) и противовирусных антител (минимум против одного возбудителя). Определение проводят по методикам, указанным в нормативной документации (например, содержание противокоревых антител – в реакции пассивной гемагглютинации, содержание антиальфастафилолизина – в реакции нейтрализации гемолитических свойств стафилококкового альфатоксина) с использованием стандартных образцов.

Анти-А и анти-В гемагглютинины (для лекарственной формы для подкожного введения). Агглютинация должна отсутствовать в разведении препарата 1:64. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Определение анти-А и анти-В гемагглютининов в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека».

Анти-Д антитела. (для лекарственной формы для подкожного введения). Содержание анти-Д антител в препарате должно быть не более, чем в положительном стандартном образце. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Испытание на анти-Д антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека».

Поверхностный антиген вируса гепатита В (HBsAg). Препарат не должен содержать поверхностного антигена вируса гепатита В. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения Российской Федерации и имеющих чувствительность не ниже 0,1 МЕ/мл, в соответствии с инструкциями по применению.

Антитела к вирусу гепатита С. Антитела к вирусу гепатита С должны отсутствовать. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения Российской Федерации и имеющих 100 % чувствительность и специфичность, в соответствии с инструкциями по применению.

Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1и ВИЧ-2) и антиген р24 ВИЧ-1. Препарат не должен содержать антител к вирусу

иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антиген р24 ВИЧ-1. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения Российской Федерации и имеющих 100% чувствительность и специфичность, в соответствии с инструкциями по применению.

Упаковка и маркировка. В соответствии с ОФС «Лекарственные препараты из плазмы крови человека».

На вторичную (потребительскую) упаковку лекарственных средств, должна наноситься надпись: «Антитела к ВИЧ-1, ВИЧ-2, к вирусу гепатита С и поверхностный антиген вируса гепатита В отсутствуют».

Хранение. В соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты». Хранят в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C, если нет других указаний в нормативной документации. Замораживание не допускается.