

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения	ФС.3.3.2.0008.15 Вводится взамен ФС 42-3159-95
---	---

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препараты иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения.

Имуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови человека, которая содержит широкий спектр антител, основным активным компонентом которой является иммуноглобулин G (Ig G), обладающий активностью в отношении различных антигенов.

Препараты иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения 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».

Очистка и концентрирование иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения производится этанольным методом фракционирования по Кону (метод водно-спиртового осаждения на холоде). Метод основан на физико-химических отличиях белков и их различной растворимости в присутствии этанола при низких температурах, различной

ионной силе, диэлектрической постоянной и рН среды с использованием дополнительных методов хроматографической очистки и улучшенной технологии инактивации вирусов, гарантирующих вирусную безопасность лекарственного средства.

Производство иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения должно соответствовать установленным правилам, гарантирующим сохранение структуры и функции белков иммуноглобулина и обеспечивающих вирусную и специфическую безопасность лекарственного средства. Антибактериальная и противовирусная эффективность препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения должна быть обеспечена соответствующей степенью концентрации антител в процессе производства (не менее, чем в 3 раза при содержании белка в препарате 4,5-5,5% и не менее, чем в 6 раз при содержании белка в препарате 9,0 – 11,0%).

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Прозрачный или слабо опалесцирующий раствор, бесцветный или светло-желтой окраски. Лиофилизированный препарат представляет собой аморфную гигроскопичную массу в виде таблетки или порошка белого цвета, допускается светло-желтая окраска (если в нормативной документации не указаны другие требования). 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 «Имуноэлектрофорез в агаровом геле» Допустимо проведение испытания методом иммунодиффузии в геле в соответствии с ОФС «Имунодиффузия в геле». В результате испытания

должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

Время растворения (для лиофилизированных препаратов). Не более 20 мин (если в нормативной документации нет других указаний). Приводят описание методики с указанием применяемого растворителя, его объема и условий растворения (температура растворителя, необходимость перемешивания и др.).

Прозрачность. Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор (определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей») или слегка опалесцирующий раствор с оптической плотностью не более 0,05 (определение проводят в соответствии с 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. Должен быть бесцветным или светло-желтой окраски, не превышающей интенсивность окраски эталонного раствора Y5 (определение проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей») или раствор с оптической плотностью не более 0,05 (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.

Потеря в массе при высушивании (для лиофилизированных препаратов). Не более 3%. На два параллельных анализа отбирают по 0,15-0,20 г испытуемого образца. Определение проводят гравиметрическим методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

При получении неудовлетворительных результатов контроль повторяют на удвоенном количестве образцов. При получении неудовлетворительных результатов при повторном испытании препарат бракуют.

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

pH. от 4,0 до 7,4. Испытуемый образец разводят до 1% концентрации 0,9% раствором натрия хлорида. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». В нормативной документации для сухих лекарственных форм указывают название растворителя, описывают методику восстановления лекарственного средства.

Белок. От 4,5 до 5,5% или от 9,5 до 11,0%. Определение проводят колориметрическим методом с биуретовым реактивом в соответствии с ОФС «Определение белка».

Электрофоретическая однородность. Основная фракция иммуноглобулинов IgG должна составлять не менее 95% от общего белка (если в нормативной документации нет других указаний). Испытание 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 иммуноглобулина G должно быть не менее 90%, полимеров и агрегатов – не более 3%. Испытание 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. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с

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

Термостабильность (для жидких препаратов). 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 вносимых в препарат стабилизаторов методами, описанными в ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», если в нормативной документации нет других указаний.

Допустимый предел содержания стабилизаторов должен быть указан в нормативной документации производителя.

Вирусинактивирующие агенты. Проводят количественное определение остаточного содержания в препарате вирусинактивирующих агентов методами, описанными в ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «Высокоэффективная жидкостная хроматография», если в нормативной документации нет других указаний. Допустимый предел содержания вирусинактивирующих агентов должен быть указан в нормативной документации производителя.

Осмоляльность. Значение осмоляльности должно быть не менее 240 мОсм/кг. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

Стерильность. Препарат должен быть стерильным. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

Пирогенность или Бактериальные эндотоксины. Должен быть апирогенным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве менее 0,5 ЕЭ/мл (при содержании белка в препарате не более 50 г/л) или менее 1,0 ЕЭ/мл (при содержании белка в препарате более 50 г/л).

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (не менее 0,5 г белка иммуноглобулина на 1 кг массы кролика; объем вводимого препарата не должен превышать 10 мл на 1 кг массы кролика) или в

соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» методом, указанным в нормативной документации производителя.

Аномальная токсичность. 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 (внутривенно), для морских свинок – 5,0 мл (подкожно в оба бока по 2,5 мл). 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 производителя (например, содержание противокоревых антител – в реакции пассивной гемагглютинации, содержание антиальфастафилолизина – в реакции нейтрализации гемолитических свойств стафилококкового альфатоксина) с использованием стандартных образцов.

Специфическая безопасность

Антикомплементарная активность Допустимый предел связывания комплемента – не более 1 CH_{50} /мг белка, т.е. 1 мг белка иммуноглобулина не должен связывать более 1 CH_{50} комплемента. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение антикомплементарной активности в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека для внутривенного введения».

Анти-А и анти-В гемагглютинины. 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. Содержание анти-Д антител в препарате должно быть не более, чем в положительном стандартном образце. Испытания

проводят в соответствии с ОФС «Испытание на анти-D антитела в лекарственных препаратах иммуноглобулинов человека».

Вирусная безопасность

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.