**Фактор переноса из лейкоцитов ФС**

**человека, лиофилизат**

**для приготовления**

**раствора для подкожного введения Взамен ФС 42-3187-98**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат «Фактор переноса из лейкоцитов человека, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения». Препарат представляет собой комплекс фрагментов антигенсвязывающих белков с молекулярной массой 5-8 кДа, специфичных к антигенам широко распространенных возбудителей инфекционных заболеваний, выделенных экстракцией и дифференциальной диафильтрацией из лейкоцитов крови здоровых доноров.

Биологическая активность препарата обусловлена его способностью стимулировать клеточноопосредованную реактивность иммунной системы на антигены распространенных инфекционных возбудителей (вируса простого герпеса, стафилококки, стрептококки, микобактерии туберкулеза, дрожжеподобные грибы и др.).

Содержание фактора переноса из лейкоцитов человека в одной ампуле составляет 0,5, 1,0 или 2,0 ед (1 ед активности фактора переноса соответствует активности препарата, приготовленного из 500 млн. лейкоцитов донорской крови).

Препарат предназначен для комплексной терапии острого и рецидивирующего офтальмогерпеса, тяжелых и среднетяжелых форм атопического дерматита, псориаза и форм, осложненных присоединением вторичной инфекции.

В состав препарата входит вспомогательное вещество. Препарат не содержит консервантов и антибиотиков.

ПРОИЗВОДСТВО

Препарат «Фактор переноса из лейкоцитов человека, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения» получают из лейкоцитарной массы, которая использовалась для производства альфа-интерферона человека. Производство препарата состоит из двух этапов.

Первый этап представляет собой производство интерферона человеческого лейкоцитарного, в результате которого получают сырье для производства препарата - осадок лейкоцитов. В производстве используют кровь, полученную от клинически здоровых доноров. Кровь должна быть свободна от поверхностного антигена вируса гепатита В, антигена ВИЧ-1 p24, антител к вирусу гепатита С, ВИЧ-1, ВИЧ-2, возбудителю сифилиса и соответствовать требованиям ОФС «Вирусная безопасность лекарственных препаратов из плазмы крови человека».

После завершения процесса биосинтеза интерферона лейкоцитарную массу отделяют центрифугированием и включают во вторую производственную стадию - получение фактора переноса. Лейкоцитарную массу дезинтегрируют, гомогенизируют и центрифугируют. Полученный экстракт, после инактивации вируса-интерфероногена, подвергают очистке от балластных веществ и концентрации методом двухступенчатой дифференциальной диафильтраци. Концентрированный раствор полуфабриката стабилизируют и подвергают первой стерилизующей фильтрации, затем пастеризуют и проводят вторую стерилизующую фильтрацию. После чего препарат разливают, лиофильно высушивают и проводят контроль по показателю «Герметичность».

ИСПЫТАНИЕ

**Описание.** Аморфная масса белого цвета. Определение проводят визуально.

Восстановленный раствор. Прозрачная бесцветная жидкость.

**Подлинность.** Определение проводят двумя методами.

Должен иметь два пика поглощения в УФ-спектре: максимум поглощения в диапазоне длин волн 205 - 240 нм; минимум - 260-290 нм. Определение проводят спектрофотометрическим методом в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях». Испытание проводят с восстановленным препаратом, в кювете с длиной оптического пути 10 мм. Пробоподготовка должна быть указана в нормативной документации.

Должен обладать иммуноспецифической активностью - переносить гиперчувствительность замедленного типа к туберкулину. Определение проводят иммунобиологическим методом по реакции конгломерации лейкоцитов крови мышей. Испытание проводят в соответствии с разделом «Специфическая активность».

**Растворимость.** Не более 15 сек. Содержимое ампулы должно полностью раствориться в 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида с образованием бесцветного прозрачного раствора без посторонних включений. Определение проводят в соответствии с ОФС «Растворимость».

**Прозрачность восстановленного раствора.** Должен быть прозрачным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

Испытание проводят с раствором препарата, в 1 мл которого содержится 1 ед фактора переноса. Содержимое ампул растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида из расчета:

* 2 ампулы с дозировкой по 0,5 ед на 1мл;
* 1 ампула с дозировкой 1 ед на1 мл;
* 1 ампулу с дозировкой 2 ед на 2 мл.

**Механические включения.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

**рН восстановленного раствора.** От 6,3 до 7,3. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Перед испытанием готовят образец по разделу «Прозрачность восстановленного раствора».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании» по методике для биологических лекарственных препаратов. Испытание проводят с двумя пробами, каждая из которых формируется из содержимого 20 ампул.

**Отклонение массы содержимого упаковки.** Не более 10 %. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

Определение проводят на 20 ампулах. Если в двух ампулах отклонение превышает допустимое, но не более15 %, определение повторяют на 40 ампулах, в каждой из которых отклонение должно быть не более 10 %.

**Белок.** Не более 0,15 мг в 1 мл восстановленного препарата, содержащего 1 ед действующего вещества. Определение проводят спектрофотометрическим методом в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях».

Для испытания готовят раствор препарата, в 1 мл которого содержится 1 ед фактора переноса, как описано в разделе «Прозрачность раствора».. Одновременно готовят испытуемые растворы (в двух повторностях) и контрольный раствор, в качестве которого используют 0,54 % раствор глицина. В каждую испытуемую пробу и в контрольный образец добавляют по 3 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Измеряют оптическую плотность растворов препарата на спектрофотометре в кювете с длиной оптического пути 10 мм при длинах волн: 215 нм и 225 нм в сравнении с контрольным образцом.

Концентрацию белка (*X*) в мг/мл в растворе препарата, содержащего 1 ед фактора переноса, рассчитывают по формуле:

$Χ=\frac{\left(A\_{215 }-A\_{225 }\right)∙0,15∙3}{a}$*,*

где:

*А215* и *А225* - оптическая плотность раствора препарата при длинах волн 215 и 225 нм;

*а* - количество ед. фактора переноса в ампуле;

0,15 - коэффициент пересчета глицина на фактор переноса;

3 - кратность разведения испытуемого образца

Примечание.

Приготовление 0,54 % раствора глицина. В ампулу с 5,4 мг лиофилизированного глицина добавляют 1 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и перемешивают.

**Стерильность.** Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева. Препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием. Перед испытанием содержимое ампулы растворяют в 2 мл тиогликолевой среды.

**Пирогенность.** Должен быть апирогенным. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность». Препарат растворяют из расчета 0,5 ед в 2 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Тест-дозу вводят животным в расчете 0,5 ед препарата на кг массы тела кролика.

**Аномальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность» на двух видах животных. Тест-доза для каждого вида животных составляет 2 ед фактора переноса в 0,2 мл воды для инъекций. Для испытания в 1,4 мл воды для инъекций растворяют содержимое:

* 7 ампул по 2 ед;
* 14 ампул по 1 ед;
* 28 ампул по 0,5 ед.

Растворы готовят путем последовательного переноса содержимого из одной ампулы в другую.

Примечание

С учетом потерь раствора препарата на смачивание, для приготовления растворов допускается использовать большее количество ампул препарата: 1 ампулу по 2 ед, 2 ампулы по 1 ед, 4 ампулы по 0,5 ед, соответственно увеличивая объем растворителя.

**Специфическая активность.** Доза препарата, обеспечивающая «индекс переноса» равный 100 (Д100), должна быть не более 1 ед.

Активность препарата выражается величиной его дозы в ед, введение которой мышам в 100 раз снижает пороговую концентрацию туберкулина, вызывающую конгломерацию циркулирующих лейкоцитов, в сравнении с эффектом введения неспецифического иммуномодулятора - натрия нуклеината. Оценку иммуноспецифической активности проводят на мышах в реакции конгломерации лейкоцитов крови. Определение проводят по методике, указанной в нормативной документации.

**Провоспалительная активность.** Не должен вызывать местной воспалительной реакции при подкожном введении. Определение проводят на мышах одновременно с оценкой специфической активности. Методика испытания должна быть указана в нормативной документации.

**Миелостимулирующая активность.** Показатель миелостимулирующей активности (ПМА) не должен превышать 2. Испытание проводят одновременно с оценкой специфической активности по методике, изложенной в нормативной документации.

**Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1, ВИЧ-2) и нуклеиновая кислота вируса иммунодефицита человека.** Должны отсутствовать. Определение проводят иммунологическими методами и методами амплификации нуклеиновых кислот соответствующей чувствительности с тест-системами и наборами реактивов, разрешенными к применению, по методикам в соответствии с прилагаемыми инструкциями.

Для исследования готовят раствор препарата, содержащий 2 ед фактора переноса в 1 мл, в качестве растворителя используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида.

При получении положительного результата препарат необходимо исследовать методом имунного блоттинга с использованием тест-систем, разрешенных к применению в практике здравоохранения России, в соответствии с прилагаемой инструкциецй по применению. При повторном получении неудовлетворительного результата препарат бракуют.

**Поверхностный антиген (HBsAg) и нуклеиновая кислота вируса гепатита В.** Должны отсутствовать. Определение проводят иммунологическими методами и методами амплификации нуклеиновых кислот соответствующей чувствительности с тест-системами и наборами реактивов, разрешенными к применению, в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями.

Для исследования готовят раствор препарата, содержащий 2 ед фактора переноса в 1 мл, в качестве растворителя используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида.

**Антитела к вирусу гепатита С и нуклеиновая кислота вируса гепатита С.** Должны отсутствовать. Определение проводят иммунологическими методами и методами амплификации нуклеиновых кислот соответствующей чувствительности с тест-системами и наборами реактивов, разрешенными к применению, в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями.

Для исследования готовят раствор препарата, содержащий 2 ед фактора переноса в 1 мл, в качестве растворителя используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида.

**Антитела к возбудителю сифилиса.** Должны отсутствовать. Определение проводят иммунологическими методами соответствующей чувствительности с коммерческими диагностическими наборами и тест-системами, разрешенными к применению в РФ, в соответствии с прилагаемыми к ним инструкциями.

Для исследования готовят раствор препарата, содержащий 2 ед фактора переноса в 1 мл. в качестве растворителя используют стерильный 0,9 % раствор натрия хлорида.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Лекарственные формы». **Транспортирование и хранение.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», и «Хранение лекарственных средств» при температуре от 2 до 8 °С.