**Иммуноглобулин человека ФС**

**нормальный + интерферон**

**альфа-2b, суппозитории**

**вагинальные, суппозитории**

**ректальные Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на иммуноглобулин человека нормальный + интерферон альфа-2b, суппозитории вагинальные, суппозитории ректальные. Препарат представляет собой смесь фракции иммуноглобулинов донорской крови, интерферона человеческого рекомбинантного альфа-2 типа (ИНФ α-2) и липофильной суппозиторной массы.

Активными веществами препарата являются иммуноглобулины трех классов А, G, M и ИНФ α-2b. Препарат обладает противовирусным, противобактериальным (в том числе противохламидийным) и иммуномодулирующим действием.

Препарат предназначен для комплексного лечения вагинальных и кишечных инфекций вирусной и бактериальной природы, воспалительных заболеваний респираторного тракта, а также для профилактики инфекционных осложнений перед оперативным вмешательством.

В одном суппозитории содержание иммуноглобулинов составляет 0,2 г, активность ИНФ α-2 - 500000 МЕ.

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Основными этапами производства препарата «Иммуноглобулин человека нормальный + интерферон альфа-2b, суппозитории вагинальные, суппозитории ректальные» являются:

* приготовление жировой основы для суппозиториев;
* приготовление рабочих растворов субстанций действующих веществ (иммуноглобулин человека нормальный и ИНФ α-2);
* получение суппозиторной массы (введение рабочих субстанций действующих веществ в жировую основу и гомогенизация);
* дозирование суппозиторной массы в индивидуальные упаковки.

Компоненты липофильной основы в количестве, необходимом для изготовления серии препарата, измельчают, расплавляют и стерилизуют.

Приготовление рабочих растворов действующих веществ, для суппозиториев проводят в асептических условиях.

Рабочий раствор готовят из субстанции или препарата иммуноглобулина нормального. Иммуноглобулин человека нормальный получают из крови доноров, в соответствии с требованиями ФС «Плазма человека для фракционирования», ОФС «Иммуноглобулины человека» и ОФС «Вирусная безопасность лекарственных препаратов из плазмы крови человека».

Рабочий раствор ИНФ α-2 готовят из субстанции, которая представляет собой рекомбинантный белок, синтезированный штаммом бактерии *Escherichia coli*, трансформированной плазмидой, несущей ген человеческого лейкоцитарного ИНФ α-2. Субстанция должна соответствовать требованиям, изложенным в ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты» и ОФС «Лекарственные средства, получаемые методами рекомбинантной ДНК».

Простерилизованную основу для суппозиториев помещают в гомогенизатор и охлаждают до температуры 38 ºС, после чего вводят термолабильные рабочие растворы действующих веществ и доводят до гомогенного состояния и дозируют в индивидуальные упаковки.

Готовый лекарственный препарат передают для проведения испытаний.

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Суппозитории белого, белого с желтоватым оттенком или светло-бежевого цвета с характерным запахом, цилиндрической формы с заостренным концом. На продольном срезе допускается неоднородность в виде мраморности, наличие воздушного стержня или воронкообразного углубления. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Должны выявляться белки из сыворотки крови человека и ИНФ α-2. Определение проводят двумя методами.

Методом иммуноэлектрофореза определяют соответствие белков препарата белкам из сыворотки крови человека. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Иммуноэлектрофорез в агаровом геле» или другой валидированной методикой, указанной в нормативной документации.

Для испытания три суппозитория помещают в коническую пластиковую пробирку, объемом 30 мл и добавляют 9 мл 0,9 % раствора натрия хлорида. Смесь расплавляют на водяной бане при температуре 38 ºС в течение 20-25 мин. Содержимое пробирки тщательно перемешивают стеклянной палочкой (10-12 раз) и полученную суспензию отстаивают в холодильнике при температуре 4 - 8 ºС до застывания жировой основы. Застывшую жировую фазу удаляют, а с жидкой проводят определение.

Учет результатов по подтверждению подлинности препарата проводят визуально путем выявления линий преципитации с сывороткой против белков сыворотки крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи. Должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против белков сыворотки крови человека.

Определение ИНФ α-2 проводят биологическим методом нейтрализации противовирусной активности препарата анти альфа-интерфероновыми антителами в соответствии с ОФС «Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток», разделом «Подлинность».

Для испытания три суппозитория помещают в стерильную центрифужную пробирку объемом 15 мл и добавляют 9 мл поддерживающей среды Игла-МЕМ. Пробирку со смесью помещают на водяную баню с крышкой (пробирка на 2/3 должна быть погружена в воду) при температуре 39 ºС на 40-45 мин. Содержимое пробирки интенсивно встряхивают, держа пробирку вертикально, по 10-12 раз через 15-20 и 40-45 мин от начала расплавления. Затем суспензию отстаивают в холодильнике при температуре 4 - 8 ºС до разделения смеси на жировую и жидкую фазы. После отстаивания в холодильнике (не менее 60 мин), в минимально короткий срок (2-3 мин при комнатной температуре) не смешивания фазы, отбирают 2,5 мл раствора для определения подлинности и специфической активности, не допуская попадания жировой основы в наконечник.

**Растворение.** Должен соответствовать требованиям ОФС «Растворение для суппозиториев на липофильной основе».

**Время полной деформации**. Не более 10 мин. Испытание проводят в соответствии с требованиями ОФС «Определение времени полной деформации суппозиториев на липофильной основе» (прибор 1).

**Однородность массы.** Средняя масса 1,22 г. Отклонение от средней массы для 18 из 20 суппозиториев не более 5 %, для 2 из 20 - не более 7,5 %. Определение проводят в соответствии с требованиями ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Микробиологическая чистота.** Должен соответствовать категории 2. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

**Специфическая активность.** Титр Ig G к родоспецифическому антигену хламидий не менее 1:100 в одном суппозитории. Противовирусная активность ИНФ α-2 от 400000 до 675000 МЕ в одном суппозитории. Определение проводят двумя методами.

Ig G к родоспецифическому антигену хламидий определяют методом иммуноферментного анализа в соответствии с ОФС «Метод иммуноферментного анализа» согласно инструкции к тест-системе.

Образцы для исследования готовят в день проведения испытания. В пластиковую пробирку, вместимостью 13-15 мл, помещают 2 суппозитория и добавляют 3,0 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, подогретого до температуры 38 ºС, закрывают крышкой и расплавляют на водяной бане (пробирка на 2/3 должна быть погружена в воду) при температуре 39ºС в течение 20-25 мин. Затем содержимое пробирки перемешивают и оставляют при комнатной температуре на 25-30 мин до разделения фаз.

Противовирусную активность ИНФ α-2 определяют в соответствии с ОФС «Биологические методы испытания препаратов интерферона с использованием культур клеток», раздел «Специфическая активность».

Пробоподготовка должна быть указана в нормативной документации.

**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.