

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.4.0003

Вводится впервые

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения представляет собой стерильный жидкий или лиофилизированный лекарственный препарат, содержащий иммуноглобулины (Ig), преимущественно класса G (IgG), выделенные из плазмы крови здоровых доноров, соответствующей требованиям ФС «Плазма человека для фракционирования». Лекарственный препарат может содержать и другие белки плазмы крови человека.

Данная статья не распространяется на лекарственные препараты, содержащие фрагменты или химически модифицированные IgG.

ПРОИЗВОДСТВО (ОСОБЕННОСТИ ТЕХНОЛОГИИ)

Способ производства включает этап или этапы элиминации и(или) инактивации известных инфекционных патогенов; при использовании для инактивации вирусов реактивов должно быть показано, что любые остаточные компоненты, присутствующие в лекарственном препарате, не оказывают вредного воздействия на пациентов, получающих иммуноглобулин.

В ходе доклинических и клинических исследований должна быть доказана хорошая переносимость лекарственного препарата при внутримышечном введении. Должно быть доказано, что содержание любого применяемого антимикробного консерванта или стабилизирующего агента не оказывает вредного воздействия на лекарственный препарат.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения получают из пула плазмы крови человека не менее 1000 здоровых доноров методами с доказанной эффективностью выделения фракции

иммуноглобулина G, обеспечивающими получение лекарственного препарата, который:

- безопасен в отношении передачи гемотрансмиссивных инфекций;
- при концентрации белка 50 г/л содержит антитела в концентрации, не менее чем в три раза превышающей концентрацию в исходном пуле плазмы, а при концентрации белка 100 г/л – не менее чем в шесть раз; определяют содержание антител не менее чем к двум возбудителям (одному вирусному и одному бактериальному) с использованием международного стандартного образца или другого подходящего стандартного образца;
- имеет нормальное распределение подклассов IgG.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения производится в виде раствора, стабилизированного, например, раствором 9 г/л натрия хлорида, раствором 22,5 г/л глицина или в виде лиофилизата, полученного из раствора, стабилизированного раствором 60 г/л глицина. Иммуноглобулин человека нормальный для внутримышечного введения после стерилизующей фильтрации может быть подвергнут сублимационному высушиванию. Лيوфилизат хранят в вакууме или в атмосфере инертного газа в герметичной упаковке.

Допускается добавление вспомогательных веществ, таких как стабилизаторы. Лекарственные препараты в однократной упаковке не содержат антимикробного консерванта, а в многократной упаковке содержат антимикробный консервант.

Лекарственный препарат должен отвечать требованиям, приведённым в ОФС «Иммуноглобулины человека» (если применимо), а также следующим требованиям, указанным ниже.

СВОЙСТВА

Описание

Лекарственный препарат в лекарственной форме раствор: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная, светло-жёлтая или светло-

коричневая жидкость; при хранении может образоваться лёгкая мутность или небольшое количество видимых твёрдых частиц.

Лекарственный препарат в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения: белый или слегка желтоватый порошок или аморфная масса, гигроскопичен.

ИСПЫТАНИЯ

Время растворения (ОФС «Время растворения или диспергирования»). Лекарственный препарат в виде лиофилизата должен полностью растворяться в указанном объёме растворителя в течение 20 мин при температуре от 20 °С до 25 °С.

Прозрачность (ОФС «Прозрачность и степень опалесценции (мутности) жидкостей»). Лекарственный препарат (при необходимости после восстановления) должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим.

Цветность (ОФС «Степень окраски жидкостей», метод II). Лекарственный препарат (при необходимости после восстановления) должен быть бесцветным или окраска не должна быть интенсивнее окраски раствора сравнения Y₅ или BY₅.

pH (ОФС «Потенциометрическое определение pH»). От 5,0 до 7,2.

Белок (ОФС «Иммуноглобулины человека»). Не менее 100 г/л и не более 180 г/л.

Электрофоретическая однородность (ОФС «Иммуноглобулины человека»). На электрофореграмме испытуемого раствора не более 10 % белка имеет подвижность, отличную от подвижности основной полосы.

Норма не распространяется на лекарственный препарат, содержащий в качестве стабилизатора альбумин человека; для таких препаратов испытание на электрофоретическую однородность проводят при производстве перед добавлением стабилизатора.

Молекулярные параметры (ОФС «Иммуноглобулины человека»).

Содержание мономеров и димеров IgG не менее 85 %, полимеров и агрегатов – не более 10 %.

Нормы не распространяются на лекарственный препарат, содержащий в качестве стабилизатора альбумин человека; для таких препаратов испытание на молекулярные параметры проводят во время производства перед добавлением стабилизатора.

Антитела к поверхностному антигену вируса гепатита В (ОФС «Метод иммуноферментного анализа»). Не менее 0,5 МЕ/г иммуноглобулина.

Антитела к вирусу гепатита А (ОФС «Метод иммуноферментного анализа»). Если лекарственный препарат предназначен для профилактики гепатита А, заявленная активность должна быть не менее 100 МЕ/мл. Рассчитанная активность должна быть не ниже заявленной. Доверительный интервал ($P = 0,95$) должен быть не менее 80 % и не более 125 % от рассчитанной активности.

Содержание антител определяют путём сравнения со стандартным образцом, калиброванным в международных единицах.

За международную единицу принимают активность определённого количества международного стандартного образца иммуноглобулина против гепатита А, устанавливаемую Всемирной организацией здравоохранения.

Пирогенность (ОФС «Пирогенность») или **Бактериальные эндотоксины (ОФС «Бактериальные эндотоксины»)**. Для испытания на пирогенность вводят 1,0 мл на 1 кг массы кролика.

Содержание бактериальных эндотоксинов должно быть менее 5 МЕ/мл.

ХРАНЕНИЕ

В герметичной упаковке, в защищённом от света месте при указанной температуре.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают в соответствии с ОФС «Иммуноглобулины человека», а также дополнительно:

- лекарственный препарат пригоден для применения в целях профилактики гепатита А (если применимо);
- содержание антител к вирусу гепатита А в МЕ/мл (если применимо);
- наименование и содержание антимиicrobialного консерванта (если применимо).