

ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ФС.4.0002

Взамен ФС.3.3.2.0008.15

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕКА НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного 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. Производственный процесс лекарственных препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения должен включать этап или этапы элиминации компонентов плазмы крови, вызывающих тромбоз. Особое внимание необходимо уделять идентификации активированных факторов свёртывания крови и соответствующим проферментам (зимогенам), а также этапам производственного процесса, которые могут вызвать их активацию. Следует учитывать другие прокоагулянты, которые могут быть добавлены в процессе производства.

В ходе доклинических и клинических исследований должна быть доказана хорошая переносимость лекарственного препарата при внутривенном введении.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного 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 определённое распределение подклассов IgG;
- соответствует испытанию на функциональное состояние Fc-фрагмента иммуноглобулина (ОФС «*Определение функционального состояния Fc-фрагмента иммуноглобулина*»);
- не проявляет тромбогенной (прокоагулянтной) активности.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения производится в виде стабилизированного раствора или в виде лиофилизата. Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного 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.

Антимикробный консервант не добавляют ни во время фракционирования, ни на других стадиях производственного процесса.

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

СВОЙСТВА

Описание

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

Лекарственный препарат в лекарственной форме лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного 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 30 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 Y_5 .

pH (ОФС «Потенциометрическое определение pH»). От 4,0 до 7,4.

Белок (ОФС «Иммуноглобулины человека»). Не менее 30 г/л.

Электрофоретическая однородность (ОФС «Иммуноглобулины человека»). На электрофореграмме испытуемого раствора не более 5 % белка имеет подвижность, отличную от подвижности основной полосы.

Норма не распространяется на лекарственные препараты, содержащие 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 должно составлять не менее 90 %, полимеров и агрегатов – не более 3 %.

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 IgG.

Пирогенность (ОФС «Пирогенность») или **Бактериальные эндотоксины** (ОФС «Бактериальные эндотоксины»). Для испытания на пирогенность на 1 кг массы кролика вводят объём, соответствующий 0,5 г иммуноглобулина, но не более 10 мл на 1 кг массы кролика.

Содержание бактериальных эндотоксинов должно быть менее 0,5 МЕ/мл для лекарственных препаратов с содержанием белка не более 50 г/л и менее 1,0 МЕ/мл для лекарственных препаратов с содержанием белка более 50 г/л, но не более 100 г/л.

ХРАНЕНИЕ

Для лекарственных препаратов в лекарственной форме раствор:

– в защищённом от света месте при указанной температуре.

Для лекарственных препаратов в лекарственной форме лиофилизат:

– в герметично укупоренной упаковке, в защищённом от света месте, при температуре не выше 25°C, если не указано иное.

ИНФОРМАЦИЯ О МАРКИРОВКЕ

Указывают в соответствии с ОФС «Иммуноглобулины человека».