МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

 **ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Иммуноглобулин ФС 42-**

**человека нормальный**  Вводится взамен ФС 42-3198-95

Иммуноглобулин человека нормальный представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, содержащую широкий спектр антител, выделенную из плазмы крови человека, основным активным компонентом которой является иммуноглобулин G (Ig G), составляющий не менее 95 % общего белка и обладающий активностью антител различной специфичности против бактерий, вирусов и других возбудителей инфекционных заболеваний.

Препараты иммуноглобулина человека нормального не содержат консерванты и антибиотики.

ПРОИЗВОДСТВО

Сырьем для производства иммуноглобулина человека является плазма крови здоровых доноров, полученная не менее чем от 1000 здоровых доноров, протестированная на наличие маркеров гемотрансмиссивных инфекций в индивидуальных донациях и пулах и соответствующая требованиям ОФС «Плазма для фракционирования».

Иммуноглобулин человека нормального получают модифицированным спиртовым методом фракционирования сывороточных белков при низких температурах.

Производство иммуноглобулина человека нормального должно соответствовать правилам GMP, гарантирующим сохранение структуры и функции белков иммуноглобулина, обеспечивающих специфическую и вирусную безопасность препарата, исключающих контаминацию чужеродными агентами. Антибактериальная и противовирусная эффективность препаратов 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 9,5 – 16,0 %).

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Жидкий препарат представляетсобой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, бесцветный или со светло-желтой окраской, в процессе хранения допускается появление незначительного осадка, исчезающего при легком встряхивании. Лиофилизированный препарат представляет собой пористую 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 или иммунодиффузии в геле с использованием сывороток против сывороточных белков крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи. В результате испытания должны выявляться дуги преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

**Время растворения.** (для лиофилизированных препаратов). Не более 10 минут (если в нормативной документации нет других указаний). Приводят описание методики с указанием времени растворения восстановленного раствора, указывают применяемый растворитель, его объем и, при необходимости, условия растворения (температуру растворителя, необходимость перемешивания и др.).

**Прозрачность.** Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор (если нет других указаний в нормативной документации). Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»*.*

**Цветность.** Бесцветный или со светло-желтой окраской раствор (если нет других указаний в нормативной документации). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

**Потеря в массе при высушивании.** (для лиофилизированных препаратов).Не более 3 %. На два параллельных испытания 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 методикой указанной в нормативной документации.

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

**рН.** От4,0 до 7,4. Испытуемый образец разводят до 1 % концентрации 0,9 % раствором натрия хлорида. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Для сухих лекарственных форм в нормативной документации указывают название растворителя и описывают методику восстановления лекарственного средства.

**Белок.** От 4,5 до 16,0 % в зависимости от лекарственной формы (не менее 9,5 % для парентеральных лекарственных форм). Определение проводят колориметрическим методом с биуретовым реактивом в соответствии с ОФС «Определение белка».

**Электрофоретическая однородность.** Фракция иммуноглобулинов должна составлять не менее 95 % от общего белка. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение однородности сывороточных препаратов методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы».

**Молекулярные параметры** (для парентеральных лекарственных форм). Содержание мономеров и димеров должно быть не менее 85 %, полимеров и агрегатов – не более 10 %, фрагментов – не более 5 %. 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 дуга преципитации IgG и не более четырех дополнительных дуг. 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 ± 1) °С в течение 4 ч.

**Стабилизаторы.** Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат стабилизатора(ов) методом(ами) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или в соответствии с ОФС «ВЭЖХ», если в нормативной документации не указан другой метод. Допустимый предел содержания стабилизаторов должен быть указан в нормативной документации.

**Стерильность.** Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Пирогенность или Бактериальные эндотоксины** (для парентеральных лекарственных форм)**.** Должен быть апирогенным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве менее 5 ЕЭ/мл.

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (тест-доза должна составлять 1,0 мл препарата на кг массы кролика) или испытания проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» или методом, указанным в нормативной документации.

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Испытания проводят на 5 здоровых белых мышах обоего пола массой тела 19-21 г и двух морских свинках массой тела 250-300 г. Тест-доза для белых мышей составляет 0,5 мл (внутрибрюшинно), 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/или противовирусных антител (минимум против одного возбудителя). Определение проводят с использованием стандартных образцов по методики(ам), указанной(ым) в нормативной документации.

**Анти-А и анти-В гемагглютинины** (для лекарственной формы для подкожного введения)**.** Агглютинация должна отсутствовать в разведении препарата 1:64. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Испытание на анти-А и анти-В гемагглютинины в препаратах иммуноглобулина человека».

**Анти-D антитела** (для лекарственной формы для подкожного введения). Содержание анти-D антител в препарате должно быть не более чем в положительном стандартном образце. Испытания проводят в соответствии с ОФС «Испытание на анти-D антитела в препаратах иммуноглобулина человека».

**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 России и имеющих чувствительность не ниже 0,1 МЕ/мл.

**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 России и имеющих 100 % чувствительность и специфичность.

**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 России и имеющих 100 % чувствительность и специфичность.

**Упаковка и Маркировка.** В соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты».

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».

Х**ранение.** Всоответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты». Хранят в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в нормативной документации.