МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ КАЧЕСТВА ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

**Иммуноглобулин** ФС

**человека нормальный**

**для внутривенного введения** Вводится взамен ФС 42-3159-95

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения 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.

Иммуноглобулин человека нормальный для внутривенного введения не содержит консервантов и антибиотиков.

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».

Иммуноглобулины для внутривенного введения получают этанольным методом фракционирования по Кону. Метод основан на физико-химических отличиях белков и их различной растворимости в присутствии этанола при низких температурах, различной ионной силе, диэлектрической постоянной и рН среды с использованием дополнительных методов хроматографической очистки и улучшенной технологии инактивации вирусов, гарантирующих вирусную безопасность лекарственного средства.

Производство иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения должно соответствовать правилам GMP, гарантирующих сохранение структуры и функции белков иммуноглобулина и обеспечивающих вирусную и специфическую безопасность лекарственного средства. Антибактериальная и противовирусная эффективность препаратов иммуноглобулина человека нормального для внутривенного введения 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 9,0 – 11,0 %).

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Жидкий препарат представляетсобой прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, бесцветный или со светло-желтой окраской. 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 методами иммуноэлектрофореза в геле или иммунодиффузии в геле с использованием сывороток против сывороточных белков крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи в соответствии с ОФС «Иммуноэлектрофореза в агаровом геле». 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 применяемого растворителя, его объема и условий растворения (температура 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.** Должен быть бесцветным или со светло- желтой окраской, не превышающей интенсивность окраски эталонного раствора Y5 (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 анализа 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.** от 4,0 до 7,4. Испытуемый образец разводят до 1% концентрации 0,9 % раствором натрия хлорида. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». В нормативной документации для сухих лекарственных форм указывают название растворителя, описывают методику восстановления лекарственного средства.

**Белок.** От 4,5 до 11,0 %. Определение проводят колориметрическим методом c биуретовым реактивом в соответствии с ОФС «Определение белка».

**Электрофоретическая однородность.** Основная фракция иммуноглобулинов IgG должна составлять не менее 95 % от общего белка (если в нормативной документации нет других указаний). Испытание проводят в соответствии с ОФС «Определение однородности сывороточных препаратов методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы».

**Молекулярные параметры**. Содержание мономеров и димеров иммуноглобулина G должно быть не менее 90 %, полимеров и агрегатов – не более 3 %. 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.

**Стабилизатор(ы).** Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат стабилизатора(ов) методом(ами) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «ВЭЖХ», если в нормативной документации нет других указаний.

Допустимый предел содержания стабилизатора(ов) должен быть указан в нормативной документации.

**Вирусинактивирующие агенты.** Проводят количественное определение вносимого(ых) в препарат вирусинактивирующего(их) агента(ов) методом(ами) в соответствии с ОФС «Газовая хроматография» и/или ОФС «ВЭЖХ», если в нормативной документации нет других указаний. Допустимый предел содержания вирусинактивирующего(их) агента(ов) должен быть указан в нормативной документации.

**Осмоляльность.** Значение осмоляльности должно быть не менее 240 мОсм/кг. Определение проводят в соответствии с ОФС «Осмолярность».

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Пирогенность или Бактериальные эндотоксины.** Должен быть апирогенным или содержать бактериальные эндотоксины в количестве менее 0,5 ЕЭ/мл (при содержании белка в препарате не более 50 г/л) или менее 1,0 ЕЭ/мл (при содержании белка в препарате от 50 до 110 г/л).

Испытание проводят в соответствии с ОФС «Пирогенность» (не менее 0,5 г белка иммуноглобулина на 1 кг массы кролика; объем вводимого препарата не должен превышать 10 мл на 1 кг массы кролика) или испытания проводят в соответствии с ОФС «Бактериальные эндотоксины» или методом, указанным в нормативной документации.

**Аномальная токсичность**. Долженбыть 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 (внутривенно), 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.

**Cпецифическая безопасность**

**Антикомплементарная активность** 1 мг белка иммуноглобулина не должен потреблять более 1 СН50 комплемента. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение антикомплементарной активности препаратов иммуноглобулинов человека для внутривенного введения».

**Анти-А и анти-В гемагглютинины** 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** 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».

**Вирусная безопасность**

**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.