

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на группу иммунобиологических препаратов - иммуноглобулины человека, которые представляют собой иммунологически активную белковую фракцию сыворотки или плазмы крови человека, несущую антительную активность различной специфичности. Препараты иммуноглобулинов представляют собой жидкость или порошок (гигроскопичную массу), содержащие иммуноглобулины, преимущественно класса G (Ig G) - антитела против различных возбудителей бактериальных и вирусных инфекций и/или их токсинов.

Сырьем для производства иммуноглобулинов человека является плазма крови здоровых доноров, соответствующая требованиям ФС "Плазма для фракционирования".

Иммуноглобулины человека подразделяют на:

- иммуноглобулины нормальные (для внутримышечного, подкожного, внутривенного введения и энтерального применения), которые используют для специфической профилактики бактериальных и вирусных инфекций, для повышения неспецифической резистентности организма, а также для лечения инфекционно-токсических и вирусных заболеваний;

- иммуноглобулины специфические, применяемые для профилактики и/или лечения определенной инфекции;

- иммуноглобулины специального назначения (для лечения аллергических заболеваний и др.)

В состав иммуноглобулинов человека входит не менее 95% иммуноглобулинов класса G.

Иммуноглобулины человека не содержат консервантов и антибиотиков.

Производство

Иммуноглобулины человека изготавливаются из пула плазмы крови, полученной не менее чем от 1000 здоровых доноров (для специфических иммуноглобулинов количество доноров не ограничено), методами с доказанной эффективностью выделения иммуноглобулиновой фракции и обеспечения вирусной и специфической безопасности.

Производство иммуноглобулинов человека должно гарантировать сохранение структуры и функции белков иммуноглобулинов, обеспечивающих специфическую и вирусную безопасность препаратов, исключая контаминацию чужеродными агентами и включающих стадию/стадии производства, которые обеспечивают инактивацию и элиминацию инфекционных агентов. 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 9,0-16,0%).

Испытания

Описание. Жидкий препарат - бесцветный или со светло-желтой окраской, прозрачный или слабо опалесцирующий раствор; лиофилизированный препарат - белый или светло-желтый порошок или аморфная гигроскопическая масса (если в фармакопейной статье или нормативной документации не указаны другие требования).

Подлинность. Подлинность подтверждают наличием только сывороточных белков крови

человека. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле с использованием сывороток против сывороточных белков крови человека, крупного рогатого скота, лошади и свиньи в соответствии с [ОФС](#) "Имуноэлектрофорез в агаровом геле". Допустимо проведение испытания методом иммунодиффузии в геле. Метод определения указывают в фармакопейной статье или в нормативной документации. В результате испытания должны выявляться линии преципитации только с сывороткой против сывороточных белков крови человека.

Время растворения (для лиофилизированных препаратов). Не более 20 мин, если в фармакопейной статье или 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". Допустимо спектрофотометрическое определение оптической плотности раствора в соответствии с [ОФС](#) "Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях". Метод определения указывают в нормативной документации.

Цветность. Бесцветный или светло-желтый раствор, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Испытание проводят в соответствии с [ОФС](#) "Степень окраски жидкостей". Допустимо спектрофотометрическое определение оптической плотности раствора в соответствии с [ОФС](#) "Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях".

В разделе "Цветность" или "Цветность восстановленного раствора" указывают требования к цветности препарата или раствора, полученного при использовании растворителя, определенного инструкцией по применению, методы определения и оценки данных показателей.

Потеря в массе при высушивании (для лиофилизированных препаратов). Не более 3%. Определение проводят гравиметрическим методом в соответствии с [ОФС](#) "Потеря в массе при высушивании" или другими валидированными методами, указанными в фармакопейной статье или нормативной документации.

Механические включения. Видимые механические включения должны отсутствовать. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах".

pH. Нормативные требования указывают в нормативной документации. Перед испытанием лекарственный препарат разводят до 1% концентрации 0,9% раствором натрия хлорида (pH 7,0-7,2). Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с [ОФС](#) "Ионометрия". Для сухих лекарственных форм указывают название растворителя, описывают методику восстановления лекарственного препарата и приводят нормативные требования к восстановленному препарату.

Белок. В нормативной документации указывают нормативные требования. Определение проводят колориметрическим методом с биуретовым реактивом в соответствии с [ОФС](#) "Определение белка".

Электрофоретическая однородность. Основная фракция иммуноглобулинов IgG должна составлять не менее 95% от общего белка. Испытание проводят в соответствии с [ОФС](#) "Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы".

Молекулярные параметры. В нормативной документации указывают нормативные требования. Испытание проводят в соответствии с [ОФС](#) "Определение молекулярных параметров иммуноглобулинов методом ВЭЖХ".

Фракционный состав. Должна выявляться интенсивная линия преципитации IgG и не более четырех дополнительных линий. Испытание проводят методом иммуноэлектрофореза в геле, используя сыворотку против сывороточных белков крови человека в соответствии с [ОФС](#) "Имуноэлектрофорез в агаровом геле".

Термостабильность (для жидких лекарственных форм). Препарат должен оставаться жидким и не образовывать геля после выдерживания в водяной бане или водяном термостате при

температуре $(56 \pm 1)^\circ\text{C}$ в течение 4 ч.

Стерильность. Должен быть стерильным. Испытания проводят в соответствии с ОФС "Стерильность".

Пирогенность или бактериальные эндотоксины (для парентеральных лекарственных форм). Должен быть апиrogenный или содержать бактериальные эндотоксины в пределах установленных норм. Испытание проводят в соответствии с ОФС "Пирогенность" или ОФС "Бактериальные эндотоксины".

Аномальная токсичность. Должен быть не токсичным. Определение проводят в соответствии с ОФС "Аномальная токсичность".

Содержание антител (специфическая активность). В нормативной документации указывают количественное содержание антибактериальных антител (минимум против одного возбудителя) и/или противовирусных антител (минимум против одного возбудителя). Определение проводят по методике, указанной в фармакопейной статье, с использованием соответствующих стандартных образцов.

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 и имеющих чувствительность не ниже 0,1 МЕ/мл в соответствии с инструкциями по применению.

Антитела к вирусу гепатита С. Антитела к вирусу гепатита С должны отсутствовать. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению и имеющих 100% чувствительность и специфичность в соответствии с инструкциями по применению.

Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антиген p24 ВИЧ-1. Препарат не должен содержать антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ-1 и ВИЧ-2) и антиген p24 ВИЧ-1. Определение проводят иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разрешенных к применению и имеющих 100% чувствительность и специфичность в соответствии с инструкциями по применению.

Упаковка и Маркировка. В соответствии с [ОФС](#) "Лекарственные препараты из плазмы крови человека".

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".

Хранение. Хранят в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации.