

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммуноглобулины и сыворотки (антитела) гетерологичные (далее - сыворотки), которые представляют собой лекарственные средства, содержащие очищенные иммуноглобулины или их фрагменты, полученные из сыворотки или плазмы крови животных различных видов, иммунизированных соответствующими антигенами. Сыворотки содержат специфические антитела, нейтрализующие или связывающие антигены, использованные для иммунизации животных. В качестве антигенов могут служить микробные или другие токсины, бактерии, вирусы, яды (змей, пауков, скорпионов), некоторые ткани человека.

Сыворотки могут содержать антитела к одному (моновалентные сыворотки) или нескольким (поливалентные сыворотки) антигенам. Поливалентные сыворотки получают иммунизацией животного несколькими видами антигенов или объединением нескольких моновалентных сывороток. Сыворотки выпускают в виде жидких или лиофилизированных препаратов, предназначенных для введения внутримышечно, подкожно, внутривенно, а также в спинномозговой канал.

Производство

Требования к животным-производителям

Животные, используемые для приготовления сывороток, должны быть абсолютно здоровыми и свободными от гельминтов и инфекционных агентов, перечисленных в утвержденном перечне заболеваний, в том числе, от возбудителей заболеваний, специфичных для мест разведения животных. В качестве животных-производителей не допускается использование крупного рогатого скота из районов, в которых обнаружено заболевание губчатой энцефалопатией.

Животные, получавшие антибиотики, могут быть использованы для получения сыворотки только после периода времени, необходимого для полного выведения антибиотика из организма. Антибиотики пенициллинового ряда не должны применяться для лечения животных-производителей.

Животные-производители при поступлении должны пройти карантин, а лошади и крупный рогатый скот (дополнительно) - вакцинацию столбнячным анатоксином.

Иммунизация животных

При иммунизации животных антиген может быть введен с адъювантом. Во время цикла иммунизации проводят постоянный контроль здоровья животных и регулярное определение выработки специфических антител. Если у животных проявляются патологические процессы, не характерные для применяемого антигена, использование всех животных в группе приостанавливают до тех пор, пока не будет установлено, что это не повлияет на безопасность и эффективность конечного продукта. При иммунизации животных-производителей живыми микроорганизмами между последней иммунизацией и кровопусканием должен быть выдержан период времени, достаточный для элиминации введенных микроорганизмов.

Сбор крови или плазмы

Сбор крови или плазмы проводят путем венепункции или плазмафереза в условиях асептики. Место для сбора крови или плазмы должно быть изолировано от места содержания животных. Допускается объединение плазмы, полученной от нескольких животных. Полученная плазма должна быть стерильной.

Получение иммуноглобулинов или их фрагментов

Имуноглобулины или их фрагменты получают методами солевого фракционирования и ферментной обработки, с использованием различных методов очистки от балластных белков и примесей (хроматографии, мембранной фильтрации, ферментации и других соответствующих химических и физических методов), обеспечивающих получение продукта, свободного от контаминации, агрегатов и фрагментов сывороточных белков, влияющих на безопасность и качество. Технологический процесс получения иммуноглобулинов или их фрагментов должен быть валидирован. Для продуктов, представленных фрагментами иммуноглобулина, для гарантии регламентированной фрагментации указывают методы, подтверждающие правильность установленных нормативных требований.

Испытания

Описание. Жидкий препарат - бесцветный или с желтоватым оттенком, прозрачный или слабо опалесцирующий раствор; лиофилизированный препарат - белый или слегка желтый порошок или аморфная, гигроскопическая масса.

Подлинность. Подлинность подтверждают иммунологическими методами (иммунный электрофорез, метод иммунодиффузии в геле и др.). Для подтверждения подлинности может использоваться метод количественного определения активности.

Прозрачность. Прозрачный или слегка опалесцирующий раствор, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативной документации. Указывают метод определения. Определение проводят в соответствии с ОФС "Прозрачность и степень мутности жидкостей".

Цветность. Бесцветный или с желтоватым оттенком раствор. Испытание проводят в соответствии с ОФС "Степень окраски жидкостей".

Потеря в массе при высушивании. Для лиофилизированных препаратов не более 3%. Определение проводят гравиметрическим методом в соответствии с ОФС "Потеря в массе при высушивании".

Время растворения. Не более 20 мин для лиофилизированных препаратов. Методику определения указывают в нормативной документации.

pH. От 5,0 до 7,2. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС "Ионометрия".

Извлекаемый объем. Должен быть не менее номинального. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Извлекаемый объем для лекарственных форм для парентерального применения".

Осмоляльность. Не более 240 мОсмол/кг. Определение проводят в соответствии с ОФС

"Осмолярность" в препаратах, предназначенных для внутривенного введения с указанием растворителя и его объема.

Содержание белка. Нормативные требования указывают в нормативной документации. Определение проводят колориметрическим методом с биуретовым реактивом в соответствии с ОФС "Определение белка".

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

Пирогенность. Должен быть апиrogenным. Определение проводят в соответствии с ОФС "Пирогенность". Указывают тест-дозу, допустимые пределы изменений температуры у животных. Вводят 1 мл препарата на 1 кг массы кролика. Для лиофилизированных препаратов указывают растворитель и его объем.

Бактериальные эндотоксины. Нормативные требования, требования к пробоподготовке препарата, тест-дозе в весовых, объемных или других единицах указывают в нормативной документации. Испытание проводят в соответствии с ОФС "Бактериальные эндотоксины".

Аномальная токсичность. Должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС "Аномальная токсичность". Указывают тест-дозы, способ введения и время наблюдения.

Специфическая активность. Указывают требования к показателю специфической активности и описывают метод ее количественного определения. Специфическую активность жидких препаратов выражают в количестве антител в единице объема. Для лиофилизированных препаратов указывают активность содержимого первичной упаковки или активность, приходящуюся на единицу объема после растворения в определенном объеме растворителя. Количественное содержание антител выражают в Международных единицах (МЕ). Описание метода включает требования к животным (вид, линия, масса, пол, количество); описание схемы и метода введения препарата, указание на использование стандартных образцов (при необходимости), величины используемых доз; требование к реагентам, тест-токсинам и вирусам, их дозам; сроки наблюдения и учитываемые показатели, методы расчета и статистической обработки результатов (при необходимости).

При определении специфической активности методами *in vitro* приводят описание методики, требования к реагентам, учитываемые показатели.

Удельная активность (если предусмотрено). Требования указывают в фармакопейной статье или нормативной документации. Удельная активность выражается в количестве единиц активности (например, МЕ), на установленное количество белка. Показатель определяют по формуле путем деления активности, приходящейся на единицу объема, на количество белка, находящегося в том же объеме.

Вещества, вносимые в препарат. Если препарат содержит консерванты, стабилизаторы или наполнители, указывают их допустимое количество в единице объема (для жидких препаратов) или содержимого первичной упаковки (для лиофилизированных препаратов) и методы определения. Количество консерванта не должно быть меньше установленного эффективного минимума и не превышать заявленную величину более чем на 15%.

Стабилизатор. Количество стабилизатора должно быть не меньше 80% и не больше 120% от заявленной величины. Содержание стабилизатора определяют с помощью подходящего физико-химического метода.

Растворители и реагенты, выпускаемые в комплекте с препаратом. В комплекте со специфической сывороткой выпускается сыворотка соответствующего вида животного, разведенная 1:100, которая предназначена для постановки внутрикожной пробы с целью выявления чувствительности человека к лекарственному препарату, если это предусмотрено инструкцией по применению.

В качестве растворителей для лиофилизированных препаратов используют растворители, разрешенные к медицинскому применению при соответствующем пути введения, которые не влияют на качество препарата. Требования к качеству растворителя должны быть определены в нормативной документации производителя, в которую должны быть включены все показатели качества для контроля растворителя.

Упаковка и маркировка. В соответствии с [ОФС](#) "Иммунобиологические лекарственные препараты".

Транспортирование и хранение. В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8°C. Жидкие лекарственные средства не допускаются замораживать.