

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ»

04/2016:0918

*Разработана на основе
монографии Европейской Фармакопеи “Human normal immunoglobulin for
subcutaneous administration (0918)”*

*Введена в действие с 1 апреля 2016 года
приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь
от 21 марта 2016 года № 221*

вводится впервые

ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИВЕННОГО ВВЕДЕНИЯ

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intravenosum

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAVENOUS ADMINISTRATION

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильная жидкость или лиофилизированный препарат, содержащий иммуноглобулины, главным образом иммуноглобулин G (IgG). Могут присутствовать другие белки. Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения содержит антитела IgG здоровых людей.

Данная частная статья не применяется к специально приготовленным препаратам, содержащим фрагменты или химически модифицированный IgG.

Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения получают из плазмы, которая отвечает требованиям частной статьи *Плазма человеческая для фракционирования (0853)*. К препарату могут быть добавлены вспомогательные вещества, например стабилизаторы.

ПРОИЗВОДСТВО

Метод производства должен включать стадию или стадии удаления или инактивации известных инфекционных агентов с доказанной эффективностью; если для инактивации вирусов при производстве используются соответствующие вещества, то должно быть доказано, что любые их остаточные количества в конечном продукте не вызывают развитие нежелательных реакций у пациентов, которым вводят иммуноглобулин. Должно быть доказано, что метод приготовления также включает стадию или стадии удаления агентов, генерирующих тромбоз. Особое внимание уделяется идентификации активированных факторов свертывания и их проферментов и стадий процессов, которые могут приводить к их активации. Также уделяется внимание и другим агентам коагуляции, которые могут быть внесены при производственном процессе.

Должно быть доказано путем проведения подходящих испытаний на животных и клинических исследований, что препарат обладает хорошей переносимостью при внутривенном введении.

Имуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения готовят из пула плазмы, полученного от не менее 1000 доноров, методом с доказанной эффективностью, обеспечивающим получение препарата, который:

- не передает инфекцию;
- при концентрации иммуноглобулина 50 г/л содержит не менее 2 типов антител (один вирусный и один бактериальный), для которых имеется Международный стандартный образец или стандартный образец сравнения; концентрация таких антител, по крайней мере, в 3 раза больше, чем в исходном пуле.
- имеет определенное распределение подклассов иммуноглобулина G;
- выдерживает испытание на функциональное состояние Fc-фрагмента иммуноглобулина (2.7.9);
- не проявляет тромбогенной (прокоагулянтной) активности.

Имуноглобулин человеческий нормальный для внутривенного введения готовят в виде стабилизированного раствора или лиофилизированного препарата. В обоих случаях препарат пропускают через стерилизующий фильтр. Затем препарат может быть подвергнут лиофилизации, а контейнеры закрыты под вакуумом или в атмосфере инертного газа. К используемой плазме крови антибиотики не прибавляют. Антимикробный консервант не добавляют ни во время фракционирования, ни на стадии готового нефасованного раствора.

Стабильность препарата демонстрируют подходящими испытаниями, которые проводят на стадии разработки препарата.

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Жидкий препарат: прозрачная или слегка опалесцирующая бесцветная или бледно-желтая жидкость.

Лиофилизированный препарат: гигроскопичный белый или слегка желтый порошок или твердая рыхлая масса.

Лиофилизированный препарат восстанавливают, как указано на этикетке, непосредственно перед проведением испытаний на подлинность (идентификацию) и других испытаний, за исключением испытаний на растворимость и содержание воды.

ПОДЛИННОСТЬ (ИДЕНТИФИКАЦИЯ)

Исследуют подходящим методом иммуноэлектрофореза. Используя антисыворотку к нормальной сыворотке крови человеческой, сравнивают нормальную сыворотку крови человеческой и испытуемый препарат, которые доводят до концентрации белка 10 г/л. Основной компонент испытуемого препарата соответствует IgG компоненту нормальной сыворотки крови человеческой. В испытуемом препарате могут присутствовать небольшие количества других белков плазмы крови; если в качестве стабилизатора был добавлен альбумин человеческий, то он может рассматриваться в качестве основного компонента.

ИСПЫТАНИЯ

Растворимость. Для лиофилизированного препарата, в контейнер прибавляют объем жидкости, указанный на этикетке, при рекомендованной температуре. Препарат должен раствориться полностью в течение 30 мин при температуре (20—25) °С.

pH (2.2.3). От 4,0 до 7,4. Испытуемый препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до получения раствора с содержанием белка 10 г/л.

Осмоляльность (2.2.35). Не менее 240 мосмоль/кг.

Общий белок. Не менее 30 г/л и от 90 % до 110 % от количества белка, указанного на этикетке.

Испытуемый препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* так, чтобы получился раствор с содержанием белка около 15 мг в 2 мл. 2,0 мл полученного раствора помещают в круглодонную центрифужную пробирку, прибавляют 2 мл раствора 75 г/л *натрия молибдата Р* и 2 мл смеси, состоящей из *кислоты серной, свободной от азота, Р* и *воды Р* (1:30, об/об). Встряхивают, центрифугируют в течение 5 мин, сливают надосадочную жидкость и переворачивают пробирку для стекания оставшейся жидкости на фильтровальную бумагу. После минерализации серной кислотой (2.5.9) в остатке определяют азот и рассчитывают количество белка умножением на 6,25.

Состав белка. Зональный электрофорез (2.2.31).

В качестве носителя используют полоски подходящего ацетат-целлюлозного или агарозного геля, в качестве раствора электролита — *барбитал-буферный раствор pH 8,6 Р1*.

Если в качестве носителя используют ацетат-целлюлозный гель, то может быть использована методика, описанная ниже. Если используют агарозные гели, а они, как правило, являются частью автоматизированной системы, то необходимо следовать инструкциям производителя оборудования.

Испытуемый раствор. Испытуемый препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* так, чтобы получился раствор с содержанием иммуноглобулина 30 г/л.

Раствор сравнения. БСП иммуноглобулина человеческого для электрофореза разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* так, чтобы получился раствор с содержанием белка 30 г/л.

На полоску геля наносят 4,0 мкл испытуемого раствора в виде полосы шириной 10 мм или 0,4 мкл на 1 мм геля, если используют более узкую полоску. Таким же образом на другую полоску геля наносят такой же объем раствора

сравнения. Подводят такое электрическое поле, чтобы обеспечить миграцию полосы альбумина нормальной сыворотки крови человеческой, нанесенного на контрольную полоску, не менее чем на 30 мм. Полоски геля в течение 5 мин обрабатывают *раствором амидо-черного 10В Р*. Гель обесцвечивают смесью, состоящей из *кислоты уксусной ледяной Р* и *метанола Р* (10:90, об/об), до тех пор пока фон не станет бесцветным. Прозрачности полоски достигают путем обработки смесью, состоящей из *кислоты уксусной ледяной Р* и *метанола Р* (19:81, об/об). Измеряют оптическую плотность полос при длине волны 600 нм на приборе, у которого отмечается линейность отклика в измеряемом диапазоне. Рассчитывают среднее значение результатов 3 измерений для каждой полоски.

Пригодность системы:

– на электрофореграмме раствора сравнения фракция белка на основной полосе должна находиться в пределах, указанных на листке-вкладыше к стандартному образцу сравнения.

Результаты:

– на электрофореграмме испытуемого раствора не более 5 % белка могут иметь подвижность отличную от подвижности основной полосы. Это предельное значение не применяется, если к препарату в качестве стабилизатора добавлен альбумин; для таких препаратов проводится испытание «Состав белка» во время производства перед добавлением стабилизатора.

Распределение молекул по размеру. Эксклюзионная хроматография (2.2.30).

Испытуемый раствор. Испытуемый препарат доводят раствором 9 г/л натрия хлорида *Р* до концентрации, подходящей для используемой хроматографической системы. Обычно подходят: концентрация в диапазоне (4—12) г/л и вводимая проба белка (50—600) мкг.

Раствор сравнения. БСП иммуноглобулина человеческого (молекулярный размер) доводят раствором 9 г/л натрия хлорида *Р* до такой же концентрации белка, как в испытуемом растворе.

Условия хроматографирования:

– колонка длиной 0,6 м и внутренним диаметром 7,5 мм или длиной 0,3 м и внутренним диаметром 7,8 мм, заполненная *силикагелем гидрофильным для хроматографии Р*, марки подходящей для фракционирования глобулярных белков с относительными молекулярными массами в диапазоне 10 000—500 000;

– подвижная фаза: 4,873 г *динатрия гидрофосфата дигидрата Р*, 1,741 г *натрия дигидрофосфата моногидрата Р*, 11,688 г *натрия хлорида Р* и 50 мг *натрия азидата Р* растворяют в 1 л воды *Р*;

– скорость подвижной фазы: 0,5 мл/мин;

– спектрофотометрический детектор: длина волны 280 нм.

Идентификация пиков: на хроматограмме раствора сравнения основной пик должен соответствовать мономеру IgG, и должен обнаруживаться пик, соответствующий димеру с относительным удерживанием по отношению к основному пику около 0,85; идентифицируют пики на хроматограмме испытуемого раствора сравнением с хроматограммой раствора сравнения; любой пик со временем удерживания, меньшим чем у димера, соответствует полимерам и агрегатам.

Результаты: на хроматограмме испытуемого раствора:

– время удерживания: для мономера и димера время удерживания по отношению к времени удерживания соответствующих пиков на хроматограмме раствора сравнения — $1 \pm 0,02$;

– *площадь пика*: сумма площадей пиков мономера и димера должна составлять не менее 90 % от суммы площадей всех пиков, и сумма площадей пиков полимеров и агрегатов должна составлять не более 3 % от суммы площадей всех пиков. Это требование не применяется к препаратам, в которые в качестве стабилизатора был добавлен альбумин; для препаратов, стабилизированных альбумином, испытание «Распределение молекул по размеру» проводят во время производства перед добавлением стабилизатора.

Антикомплементарная активность (2.6.17). Связывание комплемента должно быть не больше 50 % (1 CH₅₀ на 1 миллиграмм иммуноглобулина).

Активатор прекалликреина (2.6.15): не более 35 МЕ/мл, рассчитанного с учетом разведения испытуемого препарата, содержащего 30 г/л иммуноглобулина.

Анти-А и анти-В гемагглютинины (2.6.20, метод В). Испытуемый препарат должен выдерживать испытание на анти-А и анти-В гемагглютинины (прямой метод).

Анти-D антитела (2.6.26). Испытуемый препарат должен выдерживать испытание на анти-D антитела в иммуноглобулине человеческом.

Антитела к поверхностному антигену гепатита В. Не менее 0,5 МЕ/г иммуноглобулина, определяемого подходящим иммунохимическим методом (2.7.1).

Иммуноглобулин А. Содержание иммуноглобулина А, определяемое подходящим иммунохимическим методом (2.7.1), должно быть не более максимального содержания, указанного на этикетке.

Вода. Определяют подходящим методом, например, полумикрометодом (2.5.12), определением потери в массе при высушивании (2.2.32) или спектрофотометрией ближнего инфракрасного диапазона (2.2.40). Содержание воды должно находиться в пределах, одобренных уполномоченным компетентным органом.

Стерильность (2.6.1). Испытуемый препарат должен выдерживать испытание на стерильность.

Пирогенность (2.6.8) или Бактериальные эндотоксины (2.6.14). Испытуемый препарат должен выдерживать испытание на пирогенность или, предпочтительнее и если обосновано и утверждено компетентным уполномоченным органом, валидированное испытание *in vitro*, такое как испытание «Бактериальные эндотоксины».

Для испытания «Пирогенность» на 1 кг массы кролика вводят объем, эквивалентный 0,5 г иммуноглобулина, но не более 10 мл на 1 кг массы кролика.

При проведении испытания «Бактериальные эндотоксины» содержание эндотоксина в испытуемом препарате должно быть менее 0,5 МЕ/мл — для растворов с содержанием белка не более 50 г/л; менее 1,0 МЕ/мл — для растворов с содержанием белка более 50 г/л, но не более 100 г/л.

ХРАНЕНИЕ

Жидкий препарат: в контейнере из бесцветного стекла, в защищенном от света месте, при температуре, указанной на этикетке.

Лиофилизированный препарат: в герметичном контейнере из бесцветного стекла, в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- для жидких препаратов: объем препарата в контейнере и содержание белка, г/л;
- для лиофилизированных препаратов: количество белка в контейнере;
- количество иммуноглобулина в контейнере;
- путь введения;
- для лиофилизированных препаратов: название или состав и объем прибавляемой восстанавливающей жидкости;
- распределение подклассов иммуноглобулина G, содержащихся в препарате;
- где применимо, количество альбумина, добавленного в качестве стабилизатора;
- максимальное содержание иммуноглобулина A.