

ЧАСТНАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

«ИММУНОГЛОБУЛИН ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ НОРМАЛЬНЫЙ ДЛЯ ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ»

04/2016:0338

*Разработана на основе
монографии Европейской Фармакопеи “Human normal immunoglobulin for
intramuscular administration (0338)”*

*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 ВНУТРИМЫШЕЧНОГО ВВЕДЕНИЯ

Immunoglobulinum humanum normale ad usum intramusculum

HUMAN NORMAL IMMUNOGLOBULIN FOR INTRAMUSCULAR ADMINISTRATION

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Стерильная жидкость или лиофилизированный препарат, содержащий иммуноглобулины, главным образом иммуноглобулин G (IgG). Могут присутствовать другие белки. Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутримышечного введения содержит антитела IgG здоровых людей и предназначен для внутримышечного введения. Препарат может содержать вспомогательные вещества, например стабилизаторы. Многодозовые препараты содержат антимикробные консерванты.

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

Иммуноглобулин человеческий нормальный для внутримышечного введения получают из плазмы, которая отвечает требованиям частной статьи *Плазма человеческая для фракционирования (0853)*.

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 развития нежелательных реакций у пациентов, которым вводят иммуноглобулин.

Должно быть доказано путем проведения пригодных испытаний на животных и клинических исследований, что препарат обладает хорошей переносимостью при внутримышечном введении. Должно быть доказано, что любой используемый антимикробный консервант или стабилизирующий агент в том количестве, в котором они содержатся в препарате, не оказывают негативного действия на готовый препарат.

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

- не переносит инфекцию;
- при концентрации белка 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 IgG.

Имуноглобулин человеческий нормальный для внутримышечного введения стабилизируют, например раствором 9 г/л натрия хлорида, раствором 22,5 г/л глицина или, если препарат должен быть лиофилизирован, — раствором 60 г/л глицина. В используемую плазму не добавляют антибиотики. Однодозовые препараты не содержат антимикробный консервант. Раствор пропускают через стерилизующий фильтр. Затем препарат может быть подвергнут лиофилизации, а контейнеры закрыты под вакуумом или в атмосфере инертного газа.

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

ОПИСАНИЕ (СВОЙСТВА)

Жидкий препарат: прозрачная или слегка опалесцирующая, бесцветная или бледно-желтая или светло-коричневая жидкость; при хранении препарата возможно образование незначительной мутности или небольшого количества видимых твердых частиц.

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

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. Основным компонентом 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 компонента.

ИСПЫТАНИЯ

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

pH (2.2.3). От 5,0 до 7,2. Испытуемый препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* до получения раствора с содержанием белка 10 г/л.

Общий белок. Не менее 100 г/л и не более 180 г/л; не менее 90 % и не более 110 % от количества белка, указанного на этикетке.

Испытуемый препарат разводят раствором 9 г/л *натрия хлорида Р* так, чтобы получился раствор с концентрацией белка около 7,5 мг/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 белка 30 г/л.

Раствор сравнения. Восстанавливают *БСП иммуноглобулина человеческого для электрофореза* и 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 10 % 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 *P* 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 *P* 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 P*, марки подходящей для фракционирования глобулярных белков с относительными молекулярными массами в диапазоне 10 000—500 000;

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

– 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 85 % от суммы площадей всех пиков, и сумма площадей пиков полимеров и агрегатов должна составлять не более 10 % 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.

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

Антитела к вирусу гепатита А. Если препарат предназначен для использования при профилактике гепатита А, он должен соответствовать следующему дополнительному требованию.

Определяют содержание антител сравнением со стандартным образцом сравнения, откалиброванным в Международных Единицах, используя иммунохимический метод количественного определения с подходящей чувствительностью и специфичностью (2.7.1).

Международная Единица равна активности, содержащейся в указанном количестве Международного стандартного образца иммуноглобулина к вирусу гепатита А. Эквивалентность Международного стандартного образца в Международных Единицах устанавливается Всемирной организацией здравоохранения.

БСП иммуноглобулина человеческого к вирусу гепатита А калибруется в Международных Единицах сравнением с Международным стандартным образцом.

Заявленная активность должна быть не менее 100 МЕ/мл. Рассчитанная активность должна быть не менее заявленной активности. Доверительные интервалы ($P=0,95$) рассчитанной активности должны быть не менее 80 % и не более 125 %.

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» вводят 1 мл на 1 кг массы кролика.

При проведении испытания «Бактериальные эндотоксины» содержание эндотоксина в испытуемом препарате должно быть менее 5 МЕ/мл.

ХРАНЕНИЕ

В воздухонепроницаемом контейнере из бесцветного стекла, в защищенном от света месте, при температуре, указанной на этикетке.

МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- для жидких препаратов: объем препарата в контейнере и содержание белка, г/л;
- для лиофилизированных препаратов:
 - количество белка в контейнере;
 - название или состав и объем прибавляемой восстанавливающей жидкости;
- путь введения;
- распределение подклассов IgG, содержащихся в препарате;
- где применимо, препарат пригоден для профилактики гепатита А;
- где применимо, активность иммуноглобулина к вирусу гепатита А, МЕ/мл;
- где применимо, количество альбумина, добавленного в качестве стабилизатора;
- где применимо, название и количество антимикробного консерванта, содержащегося в препарате;
- максимальное содержание иммуноглобулина А.