

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

0030. Иммунные сыворотки и глобулины для ветеринарного применения

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммунные сыворотки и глобулины для ветеринарного применения, которые представляют собой лекарственные средства, содержащие специфические глобулины сыворотки крови животных разных видов, иммунизированных соответствующими антигенами. В качестве антигенов используют бактерии, вирусы и токсины микроорганизмов. Сыворотки представляют собой неочищенные поликлональные антисыворотки или очищенные препараты, собственно иммуноглобулины.

Сыворотки (иммуноглобулины) обладают способностью специфической нейтрализации или связывания антигенов патогенных возбудителей заболеваний, имеющих сходную антигенную структуру с антигенами, использованными для иммунизации. 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 парентерального или перорального введения с целью лечения животных или обеспечения пассивного иммунитета.

ПРОИЗВОДСТВО

Требования к животным-продуцентам

Животные, используемые для приготовления иммунной сыворотки, должны быть клинически здоровыми и свободными от гельминтов и микроорганизмов, возбудителей патогенных для животных-доноров и животных-реципиентов.

В качестве животных-продуцентов не допускается использование крупного рогатого скота из районов, в которых обнаружено заболевание

трансмиссивной губкообразной энцефалопатией.

Животные-продуценты при поступлении в хозяйство, специализирующееся на производстве иммунных сывороток и/или глобулинов, должны пройти процедуру карантинирования в течение не менее 30 дней. В течение этого периода времени животных наблюдают, исключают их контакт с некарантинруемыми животными.

Допускается проведение дополнительной проверки карантинных животных на наличие возбудителей других заболеваний, в зависимости от информации об источнике их происхождения.

Животные, получавшие антибиотики, могут быть использованы для получения сыворотки только после периода времени, необходимого для полного выведения антибиотиков из организма.

Любые повседневные или лечебные манипуляции, включая лечение карантинных животных, должны быть документированы.

Корма для животных должны поступать из контролируемых источников.

Иммунизирующий антиген

Принципы, описанные в разделе «Производство» *общей фармакопейной статьи «Вакцины и анатоксины для ветеринарного применения»*, применимы к производству иммунизирующих антигенов.

Используемые антигены идентифицируют и характеризуют. Культуры штаммов микроорганизмов, используемые в качестве антигенов или для получения антигенов, контролируются для исключения контаминации посторонней микрофлорой.

При иммунизации антиген может быть введен с адьювантом.

Иммунизирующий антиген производят партиями. Приготовление и испытание партий должно гарантировать наличие у каждой партии антигена одинаковой безопасности, отсутствие посторонних агентов и получение удовлетворительного постоянного иммунного ответа.

Иммунизация животных

Животных иммунизируют в соответствии с разработанной схемой. При этом документируют дозу и путь введения иммунизирующего антигена, дату иммунизации. Во время цикла иммунизации проводят постоянный контроль здоровья животных и регулярное определение уровня 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-продуцентов антигеном, содержащим культуры живых бактерий, между последней иммунизацией и взятием крови должен быть выдержан период времени, достаточный для элиминации антигена.

Сбор крови

Сбор крови проводят путем венепункции или кардиопункции в условиях асептики. Место для сбора крови должно быть изолировано от места содержания животных.

Получение сыворотки крови

Сыворотку крови получают путем естественного отстаивания крови при пониженной температуре и декантирования или путем дефибрирования с последующим центрифугированием. Забор крови осуществляют в помещении отдельном от места содержания животных и места получения сыворотки и работы с ней. Кровь получают с применением мер, обеспечивающих стерильность сывороток.

Сыворотки нескольких единичных сборов от одного или нескольких животных перед обработкой могут быть объединены для составления одной серии.

Полученную сыворотку стерилизуют мембранной фильтрацией или иным способом. Антимикробные консерванты используют для обеспечения стабильности сыворотки и предупреждения микробной контаминации при ее использовании. Антимикробные препараты не вводят в состав

лиофилизированных лекарственных средств, но если обосновано, то добавляют их в растворитель для многодозовых препаратов с учетом максимального рекомендуемого срока использования после приготовления. В состав однодозовых жидких лекарственных средств, как правило, антимикробные добавки не включают. Но это допускается, например, при расфасовке одного продукта в однодозовые и многодозовые контейнеры и для препаратов, не предназначенных для животных, используемых в пищу.

Получение иммуноглобулинов

Имуноглобулины получают из необработанной иммунной сыворотки крови 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 должен быть валидирован.

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Жидкий препарат – бесцветный, с возможными оттенками желтого, розового или коричневого цвета, прозрачный или слабо опалесцирующий; лиофилизированный препарат – порошок или аморфная масса серо-белого цвета, с оттенками желтого или розового цвета различной интенсивности.

Подлинность. Подлинность подтверждают иммунологическими методами. Для подтверждения подлинности может использоваться метод количественного определения активности.

Потеря в массе при высушивании. Не более 3% для лиофилизированных препаратов, если нет других указаний в нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с *общей*

фармакопейной статьей «Потеря в массе при высушивании» и/или общей фармакопейной статьей «Определение воды».

Время растворения. Не более 20 мин для лиофилизированных препаратов. Методику определения указывают в нормативном документе по качеству.

pH. Нормативные требования указывают в нормативном документе по качеству. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Ионометрия».* Испытания жидких лекарственных форм проводят с неразведенным препаратом; лиофилизированных форм - с препаратом, растворенным в прилагаемом растворителе, а при его отсутствии - в растворителе, предусмотренном инструкцией по применению.

Извлекаемый объем. Извлекаемый объем должен быть не менее номинального. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Извлекаемый объем для лекарственных форм для парентерального применения».*

Содержание белка. Нормативные требования указывают в нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Определение белка».*

Содержание фракций альфа-, бета- и гамма-глобулинов (если предусмотрено). Определение содержания фракций альфа-, бета - и гамма-глобулинов проводят с помощью электрофореза, в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Определение однородности лекарственных препаратов из сыворотки крови человека и животных методом электрофореза на пленках из ацетата целлюлозы».* Содержание гамма- и бета-глобулинов должно быть не менее 90%. Содержание фракции альфа-глобулинов должно быть не более 10%.

Массовая доля кальция (если предусмотрено). Содержание кальция определяют методом комплексометрического титрования в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Комплексометрическое титрование».*

Содержание кальция в сыворотке должно быть $30 \pm 5\text{мг}\%$.

Стерильность. Должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Стерильность»*.

Пирогенность (если предусмотрено). Должен быть апиrogenным. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «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.

Аномальная токсичность или безвредность (если предусмотрено). Приводят нормативные требования и описывают методы, позволяющие доказать отсутствие в препарате токсических веществ, с указанием вида животных, тест-дозы, способа введения препарата, времени наблюдения и критериев приемлемости результатов. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Аномальная токсичность»*.

Определение безвредности проводят в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству.

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. 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 применяемых доз; требования к реагентам, тест - токсинам и вирусам и их дозировке; сроки наблюдения и определяемые показатели, методы расчета и статистической обработки результатов (при необходимости).

При определении специфической активности методами *in vitro*

приводят описание методики, требования к реагентам, определяемые показатели.

Вещества, вносимые в препарат. Если препарат содержит консерванты, стабилизаторы или наполнители, указывают их допустимое количество в единице объема (для жидких препаратов) и методы определения.

Содержание фенола не должно превышать 0,5%. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах».*

Содержание формальдегида не должно превышать 0,5 г/л. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах».*

Содержание остаточного этилового спирта не должно превышать 4,5%. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьей «Определение спирта этилового в лекарственных средствах».*

Растворители и реагенты, выпускаемые в комплекте с препаратом. В качестве растворителей для лиофилизированных препаратов, используют растворители, разрешенные для ветеринарного применения, при соответствующем пути введения, которые не влияют на качество препарата. Требования к качеству растворителя должны быть определены в нормативном документе по качеству, в который должны быть включены все показатели качества для контроля растворителя.

УПАКОВКА И МАРКИРОВКА

В соответствии с *общей фармакопейной статьей «Имунобиологические лекарственные препараты».* Наносят предупредительную надпись: "Для ветеринарного применения" и указывают вид животного, из крови которого получен лекарственный препарат.

ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

В соответствии с требованиями *общей фармакопейной статьи «Иммунобиологические лекарственные препараты»*. В разделе указывают документ, регламентирующий условия и температуру транспортирования; при необходимости указывают продолжительность транспортирования при температуре, отличающейся от указанной в нормативном документе по качеству. Жидкие лекарственные средства не допускается замораживать.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями *общей фармакопейной статьи «Хранение лекарственных средств»*. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или в нормативном документе по качеству. Жидкие лекарственные средства должны храниться в условиях, исключающих замораживание.