ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Микст-аллергоид ежи, ФС

овсяницы и тимофеевки

для лечения, раствор для

подкожного введения Вводится впервые

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Настоящая фармакопейная статья распространяется на микст-аллергоид из пыльцы ежи, овсяницы, тимофеевки для лечения, раствор для подкожного введения, который представляет собой водно-солевой экстракт пыльцевых зерен ежи, овсяницы, тимофеевки, взятых в равных соотношениях, обработанный формальдегидом.

Препарат выпускается в комплекте с разводящей жидкостью, предназначенной для разведения аллергоида при проведении специфической иммунотерапии и постановки кожных проб.

Аллергоид из пыльцы ежи, овсяницы, тимофеевки предназначен для специфической гипосенсибилизирующей терапии пациентов, имеющих повышенную чувствительность к пыльце луговых трав: ежи, овсяницы, тимофеевки.

ПРОИЗВОДСТВО

Сырьем для изготовления микст-аллергоид из пыльцы ежи, овсяницы, тимофеевки является растительная пыльца, представляющая собой порошкообразную массу от светло желтого до интенсивно желтого цвета. Пыльца, каждого вида аллергоида должна быть морфологически однородна и должна соответствовать характерным морфологическим признакам (диаметр пыльцы зерна, формы пыльцевого зерна и др.), указанным в нормативной документации. Допускается примесь пыльцы растений других видов не более 10 %.

Остаточная влажность пыльцы растений должна быть не более 3 %. Определение проводится в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

Характеристика видов пыльцы ежи, овсяницы, тимофеевки должна быть указана в нормативной документации.

Зараженность растительной пыльцы амбарными вредителями не должна превышать I степень чистоты. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение степени зараженности лекарственного растительного сырья и лекарственных растительных препаратов вредителями запасов».

Содержание тяжелых металлов в сульфатной золе из 1 г пыльцы (точная навеска) не должно превышать 0,001 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах».

Растительная пыльца должна выдерживать требования по микробиологической чистоте в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота». В 1 г препарата допускается наличие не более 107 аэробных бактерий, 104 дрожжевых и плесневых грибов при отсутствии *Esherichia coli, Salmonella,*не более10других кишечных бактерий.

Технология производства микст-аллергоид из пыльцы ежи, овсяницы, тимофеевки, должна обеспечивать эффективность, стабильность, безопасность его применения и соответствовать требованиям ОФС «Аллергены».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Прозрачная жидкость желтого цвета. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Аллергоид считается подлинным при выявлении специфических аллергенных компонентов, присутствующих в тестируемом препарате. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение подлинности препаратов аллергенов».

**Прозрачность.** Раствор должен быть прозрачный. Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей» или раствор с оптической плотностью не более 0,05 (определение проводят в соответствии с ОФС «Спектрофотометрия в ультрафиолетовой и видимой областях» в кюветах с толщиной слоя 3 мм при длине волны 540 нм). Метод определения указывают в нормативной документации.

**Цветность.** Окраска раствора должна соответствовать эталонам № 3 Y - № 6Y. Определение проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

**Механические включения.** Должны соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

**pH.** От 7,3 до 7,7. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Извлекаемый объем.** Должен быть не менее номинального. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

**Белковый азот.** От 7500 до 12500 PNU/мл. Определение проводят колориметрическим методом в соответствии с ОФС «Определение белкового азота с реактивом Несслера с предварительным осаждением белкового материала в биологических лекарственных препаратах».

**Стерильность.** Препарат должен быть стерильным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Испытания проводят путем внутрибрюшинного введения по 0,1 мл 5 белым мышам массой 18-20 г и подкожного введения по 0,1 мл двум морским свинкам массой 250-300 г, если нет других указаний в нормативной документации. Период наблюдения за животными составляет 7 сут.

**Специфическая активность.** Препарат должен быть специфически активным и вызывать у лиц, чувствительных к пыльце луговых трав (ежа, тимоеевка, овсяница) положительные реакции кожи. Определение проводят методом постановки кожных проб. Метод постановки кожных проб должен быть приведен в нормативной документации.

Определение проводят методом постановки кожных проб (прик-тест) у лиц старше 15 лет, у которых зарегистрирована положительная реакция кожи на смесь аналогичных аллергенов выраженностью на «три» и «четыре креста».

Микст-аллергоид считается специфически активным и обладающим сниженной аллергенной активностью, если в условиях одномоментной постановки кожных проб с микст-аллергоидом и смесью аналогичных моноаллергенов с концентрацией белкового азота 10000 PNU/мл будут зарегистрированы положительные реакции на микст-аллергоид не менее, чем у 3 из 5 или у 5 из 10 лиц, обследованных лиц.

Препарат бракуют, если будут выявлены менее, чем у 5 из 10 обследованных лиц положительные реакции на микст-аллергоид.

Методику постановки реакции с аллергоидом методом прик-теста и учет реакции кожи приводят в нормативной документации.

Одновременно проводят постановку кожных проб со смесью коммерческим аллергенов из пыльцы ежи, тимофеевки, овсянницы, тест-контрольной жидкостью для аллергена, разводящей жидкостью для микст- аллергоида и 0,01 % раствором гистамина. Приготовление 0,01 % раствора гистамина приводят в нормативной документации.

Реакция кожи на гистамин должна быть положительной. При отрицательной реакции кожи на гистамин пробы с аллергеном и аллергоидом не учитывают.

Реакция кожи на тест контрольную жидкость и разводящую жидкость должна быть отрицательной. При положительной реакции кожи на тест-контрольную жидкость и разводящую жидкость микст-аллергоида не учитывают. Реакции кожи немедленного типа регистрируют согласно прилагаемой схеме.

Схема учета кожных реакций

|  |  |
| --- | --- |
| Оценка реакции | Размеры и характер реакции |
| Отрицательная  Положительная «один крест»  Положительная «два креста»  Положительная «три креста»  Положительная «четыре креста» | Отсутствие волдыря, гиперемия  Волдырь 2-3 мм, гиперемия  Волдырь 4-5 мм, гиперемия  Волдырь 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями, гиперемия  Волдырь более 10 мм, гиперемия или волдырь более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия |

**Остаточная аллергенность.** Препарат должен обладать сниженной аллергенной активностью и вызывать у лиц, чувствительных к пыльце луговых трав (ежи сборной, тимофеевки, овсяницы) кожные реакции, выраженность которых в 1,5 и более раза меньше по размеру волдыря, чем аналогичные аллергены. Регистрация результатов остаточной аллергенности проводят при оценки специфической активности у тех же пациентов, производя замер волдыря, в миллиметрах.

Следует считать, что микст-аллергоид обладает сниженной аллергенностью, когда в условиях одномоментной постановки кожных проб с микст-аллергоидом и смесью аналогичных моноаллергенов с концентрацией белкового азота 10000 PNU/мл, будут зарегистрированы положительные кожные на микст-аллергоид не менее, чем у 3 из 5 из 10 обследованных лиц, у которых выраженность реакции в 1,5 и более раза меньше по размеру волдыря, чем на смесь аллергенов. В случае, когда зарегистрирована отрицательная кожная реакция на микст-аллергоид, за кратность снижения аллергенности последнего, принимают количественное выражение размера волдыря на смесь аллергенов.

**Специфическая безопасность.** Препарат должен быть специфически безопасным и не вызывать положительной кожной реакции у лиц контрольной группы, у которых в анамнезе отсутствуют указания на повышенную чувствительность к растительной пыльце. Определение проводят в соответствии с разделом «Специфическая активность».

**Формальдегид.**  Не более 0,14 мг/мл. Определение проводят в соответствии с ОФС « Количественное определение формальдегида в биологических лекарственных препаратах».

**Разводящая жидкость.** 0,1 М фосфатный буферный раствор, рН от 7,3 до 7,7. Прозрачная, бесцветная жидкость. Проводят испытания по показателям: рН, стерильность, аномальная токсичность, формальдегид, аналогично испытаниям, как для основного препарата.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты».

**Транспортирование и хранение.** В темном помещении с относительной влажностью не более 60 % при температуре от 2 до 8 оС, в условиях, исключающих замораживание препарата.