ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

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

Бактериофаг сальмонеллезный ФС

групп A, B, C, D, E,

раствор для приема внутрь,

раствор для ректального применения Взамен ФС 42-3615-98

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

Настоящая фармакопейная статья распространяется на бактериофаг сальмонеллезный групп A, B, C, D, E, раствор для приема внутрь, раствор для ректального применения, предназначенный для лечения и профилактики сальмонеллезов. Препарат представляет собой стерильный раствор, содержащий смесь бактериофагов наиболее распространенных сальмонелл: группа А - *Salmonella paratyphi А*; группа В - *S.paratyphi В*; *S.typhimurium*, *S.heidelberg*; гpуппа С - *S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.oranienburg*, *S.infantis*; группа D - *S.dublin*, *S.enteritidis*; группа E - *S.anatum, S.newlands* в количестве не менее 105 для *S.typhimurium* и не менее 104 для *Salmonella paratyphi А, S.paratyphi В, S.heidelberg, S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.oranienburg*, *S.infantis*; *S.dublin*, *S.enteritidis*, *S.anatum, S.newlands* в 1 мл препарата.

В состав препарата входят вспомогательные вещества, указанные в нормативной документации производителя.

ПРОИЗВОДСТВО

Основными этапами производства бактериофага являются:

* выделение чистых культур бактерий S.paratyphi А, S.paratyphi В, S.typhimurium, S.heidelberg, S.newport, S.choleraesuis, S.oranienburg, S.infantis, S.dublin, S.enteritidis, S.anatum, S.newlands, обладающих типичными морфологическими, культуральными, биохимическими, серологическими свойствами;
* выделение вирулентных бактериофагов и введение их в коллекцию маточных фагов.

Маточные бактериофаги должны включать только вирулентные фаги, обладающие высокой литической активностью в отношении бактерий *S.paratyphi А*, *S.paratyphi В*, *S.typhimurium*, *S.heidelberg*, *S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.oranienburg*, *S.infantis*, *S.dublin*, *S.enteritidis*, *S.anatum, S.newlands,* а также должны характеризоваться специфичностью антимикробного действия и стабильным лизисом.

В процессе производства на этапе подготовки маточных бактериофагов проводят испытания содержания фаговых частиц в 1 мл, определяемых методом агаровых слоев по Грациа, изложенным в ОФС «Бактериофаги». Основные этапы технологического процесса и требования, предъявляемые к производственным штаммам и маточным бактериофагам, должны соответствовать требованиям, изложенным в ОФС «Бактериофаги».

ИСПЫТАНИЕ

**Описание.** Прозрачная жидкость желтого цвета, различной интенсивности, возможен зеленоватый оттенок. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Препарат должен вызывать специфический лизис сальмонелл групп A, B, C, D, E: гр. А - *S.paratyphi А*; гр. В - *S.paratyphi В*; *S.typhimurium*, *S.heidelberg*; гp. С - *S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.oranienburg*, *S.infantis*; гр. D - *S.dublin*, *S.enteritidis*; гр. E - *S.anatum, S.newlands*. Подлинность препарата подтверждается его специфической активностью согласно разделу «Специфическая активность» в ОФС «Бактериофаги».

**Цветность.** В соответствии со стандартами, указанными в нормативной документации.

**Рн.** От 6,8 до 7,8. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Извлекаемый объем.** Не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

**Стерильность**. Препарат должен быть стерильным (не должен быть контаминирован посторонними микроорганизмами). Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева или мембранной фильтрации с использованием тиогликолевой среды и жидкой среды Сабуро.

В условиях испытания препарат не должен обладать антимикробным действием. Указания по его устранению вместе с информацией о методе испытания на стерильность, указывают в нормативной документации.

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность» на 5 белых мышах массой 19-21 г. Для контроля отбирают по 3 флакона от серии, объединяя их в общую пробу. Тест-дозу в объеме 1 мл вводят подкожно каждому животному. Срок наблюдения 48 ч. В течение предусмотренного срока наблюдения не должна погибнуть ни одна мышь.

**Специфическая активность.** Препарат должен лизировать сальмонеллы групп A, B, C, D, E в разведении не менее:

* 10-5 для *S.typhimurium;*
* 10-4 для *S.paratyphi А, S.paratyphi В, S.heidelberg, S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.oranienburg*, *S.infantis*; *S.dublin*, *S.enteritidis*, *S.anatum, S.newlands.*

Для контроля специфической активности отбирают по 2 флакона от каждой серии.

Определение специфической активности препарата проводят по методу Аппельмана на мясопептонном бульоне (МПБ) или бульоне Хоттингера в соответствии с разделом «Специфическая активность» в ОФС «Бактериофаги».

Результат учитывают через 7-8 ч для *S.heidelberg, S.oranienburg, S.anatum, S.newlands* и через 18-22 ч для штаммов *S.paratyphi А, S.paratyphi В, S.typhimurium S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.infantis*; *S.dublin*, *S.enteritidis*.

Активность бактериофага обозначают отрицательной степенью десяти, где степень указывает последнее разведение образца, в котором рост контрольного штамма бактерий визуально не наблюдается (бульон в пробирке должен быть прозрачным).

Если хотя бы на одном штамме активность препарата оказывается ниже установленной, контроль проводят на удвоенном количестве штаммов того же вида бактерий, который дал неудовлетворительный результат.

Препарат считают выдержавшим испытания, если лизировались не менее 75% штаммов, использованных при первом и повторном титрованиях.

Контрольные тест-штаммы отбирают из коллекции производственных штаммов бактерий, которые не использовались при производстве данной серии препарата.

**Производственные штаммы.** При изготовлении препарата используют не менее 10 штаммов сальмонелл группы А, не менее чем по 30 штаммов сальмонелл гр. В, гр.С, гр.D, не менее 20 штаммов сальмонелл гр. Е. Все штаммы должны быть выделены от больных сальмонеллезами и получены из бактериологических лабораторий разных регионов страны. Производственные штаммы должны обладать типичными морфологическими, культуральными, биохимическими, серологическими свойствами. Производственные штаммы бактерий должны лизироваться маточными бактериофагами в титре не менее 10-6 для *S.typhimurium* и 10-5 для штаммов остальных сероваров при титровании по методу Аппельмана. Коллекция производственных штаммов должна ежегодно обновляться за счет свежевыделенных штаммов не менее, чем на одну треть.

Расы бактериофагов к указанным микроорганизмам выделяют из клинического материала, сточных вод и других источников, постоянно пассируют на свежевыделенных и производственных штаммах, подбирают активные расы к слаболизирующимся и фагорезистентным штаммам. Морфологическая характеристика кандидатных фаговых рас при отборе может быть дополнена электронно-микроскопическим изучением и другими современными молекулярно-биологическим методами в соответствии с ОФС «Бактериофаги». Маточные фаги должны быть стерильными, с активностью в разведении не менее 10-6 для *S.typhimurium* и 10-5 для штаммов остальных сероваров при титровании по методу Аппельмана.

Для контроля каждой серии препарата используют по 2 штамма *S.paratyphi А, S.paratyphi В, S.typhimurium, S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.infantis*; *S.dublin*, *S.enteritidis,* *S.heidelberg, S.oranienburg, S.anatum, S.newlands* из коллекции производственных штаммов, не использовавшихся при изготовлении испытуемой серии. Контрольные штаммы бактерий должны обладать типичными морфологическими, культуральными, биохимическими и серологическими свойствами.

Все производственные штаммы бактерий и расы бактериофагов хранятся на производстве в рабочих коллекциях с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил, действующих на территории РФ.

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». В маркировке лекарственной формы «раствор» должна быть предусмотрена предупредительная надпись «При помутнении не применять».

**Транспортирование** и **хранение.** В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 оС. Допускается транспортирование при температуре от 9 до 25оС не более 1 мес.