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

Микс-аллерген из клеща ФС

*Dermatophagoides farinae*

и домашней пыли для диагностики

и лечения, раствор для кожных проб,

раствор для подкожного введения Вводится впервые

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

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на микс-аллерген из клеща *Dermatophagoides farinae* и домашней пыли для диагностики и лечения, раствор для кожных проб (скарификации и прик-теста), раствор для подкожного введения. Препарат представляет собой гликопротеидные комплексы, выделенные из клещей *Dermatophagoides farinae* в среде их культивирования и домашней пыли, экстрагированием в фосфатно-солевом буферном растворе. Активным веществом препарата является микс-аллерген из клещей *Dermatophagoides farinae* и домашней пыли, в 1 мл содержится 10000 PNU.

 Препарат выпускается в комплекте с тест-контрольной жидкостью, предназначенной для контроля при постановке кожных проб с микс-аллергеном и разводящей жидкостью, предназначенной для приготовления различных разведений препарата, применяемых для иммунотерапии. Препарат предназначен для специфической диагностики повышенной чувствительности к клещам *Dermatophagoides farinae* и специфической иммунотерпапии.

 В состав препарата входит консервант.

ПРОИЗВОДСТВО

 Сырьём для приготовления препарата служит смесь из клещей *Dermatophagoides farinae*, продукты их жизнедеятельности и домашней пыли. Средой культивирования клещей является домашняя пыль.

 Вид клеща *Dermatophagoides farinae* удостоверяется сертификатом подлинности, в котором указывается: вид сырья, сроки культивирования, нормативный документ в соответствии с которым проводился контроль, заключение о соответствии сырья требованиям нормативного документа. Сырье храниться в герметично закрытых стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах в сухом помещении при температуре от 2 до 10º С в течение года.

 Домашнюю пыль собирают путем сбора бытовым пылесосом с верхних поверхностей предметов, мебели, постели (запрещается собирать пыль с пола и ковров) в квартирах больных, имеющих установленную аллергологической службой аллергию к домашней пыли. Домашняя пыль, просеянная через сито специальной конструкции, представляет собой однородную порошкообразную мелкодисперсную массу бурого цвета без посторонних включений. Домашняя пыль храниться в герметично закрытых стеклянных банках или полиэтиленовых пакетах в сухом помещении при температуре от15 до 25º С в течение года.

 Сырье должно выдерживать требования по микробиологической чистоте в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота». В 1 г  сырья допускается общее число аэробных микроорганизмов – не более 104 КОЕ, дрожжевых и плесневых грибов – не более 102 КОЕ, энтеробактерий, устойчивых к желчи - не более 102 КОЕ, должны отсутствовать: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus.*

 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».

 Из подготовленного сырья экстрагируют гликопротеиновые комплексы водно-солевым буферным раствором. Экстрагированный материал подвергают дополнительной очистке и получают стабильный маточный раствор аллергена. После проведения контрольных испытаний, полуфабрикат разводят до конечных концентраций белкового азота.

 Технология производства микст-аллергена из клещей *Dermatophagoides farinae* должна обеспечивать эффективность, стабильность, безопасность его применения и соответствовать требованиям ОФС «Аллергены».

ИСПЫТАНИЯ

 **Описание.** Прозрачная жидкость от светло-желтого до интенсивно желтого или от светло-корричневого до коричневого цвета. Определение проводят визуально.

 **Подлинность.** Препарат считается подлинным, если в нем выявляются специфические аллергенные компоненты. Определение проводят методом иммуноферментного анализа (ИФА) в соответствии с ОФС «Определение подлинности аллергенов».

 **Прозрачность.** Раствор должен быть прозрачным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей»

 **Цветность.** Окраска испытуемого раствора микст-аллергена должна соответствовать эталонам оттенков № 3- 5Y или № 2- 5В жидкости. 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 6,8 до 7,2. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

 **Извлекаемый объем.** Должен быть не менее номинального. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения».

 **Белковый азот.** От 5000 до 15000 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» методами прямого посева или мембранной фильтрации.

 **Аномальная токсичность**. Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Испытания проводят путем внутрибрюшинного введения по 0,5 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 вызывать специфическую кожную аллергическую реакцию в виде гиперемии и волдыря у лиц, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к клещам *Dermatophagoides farinae* и домашней пыли и не вызывать ее у лиц контрольной группы. Определение проводят методом постановки кожных проб (скарификация или прик-тест) у пациентов от 18 до 50 лет в период ремиссии аллергического заболевания.

 Микст-аллерген считают специфически активным при наличии положительных кожных проб не менее, чем у трех из пяти лиц, имеющих соответствующую сенсибилизацию и при отсутствии кожной реакции в контрольной группе. При регистрации положительных реакций у меньшего количества проводят дополнительное исследование на удвоенном количестве больных. Положительные реакции должны быть зарегистрированы не менее чем у 5 пациентов из 10.

 Препарат бракуют, если положительные реакции кожи зарегистрированы менее, чем у 5 человек из 10 и/или если выявлена хотя бы одна положительная реакция кожи у лиц контрольной группы.

 Если у одного из пяти человек контрольной группы выявлена положительная кожная реакция, то исследование повторяют на контрольной группе из пяти лиц не чувствительных к растительной пыльце. Если выявляют положительную реакцию - микст-аллерген бракуют.

 Одновременно проводят постановку кожных проб с тест-контрольной жидкостью для микст-аллергена и с 0,01 % раствором гистамина. Приготовление 0,01 % раствора гистамина должно быть приведено в нормативной документации.

 Примечание

 Приготовление 0,01 % раствора гистамина. К одной части 0,1 % раствора гистамина дигидрохлорида прибавляют 9 частей 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций и перемешивают. Раствор годен в течение 6 ч с момента его приготовления.

 Реакция кожи на тест-контрольную жидкость должна быть отрицательной. При положительной реакции пробы с микст-аллергеном не учитывают.

 Реакция кожи на гистамин должна быть положительной. При отрицательной реакции кожи на гистамин пробы с микст-аллергеном не учитывают. Реакции кожи немедленного типа учитывают через 15-20 мин и регистрируют согласно прилагаемой схеме (см таблицу 2). При учете реакции кожи размеры волдыря следует измерять масштабной линейкой.

Таблица 2 Схема учета скарификационных кожных проб и прик-тестов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Оценка реакции | Степень выраженности реакции | Размеры и характер реакции |
| Отрицательная | - | Отсутствие волдыря (папулы), гиперемия с размерами как в контроле с тест-контрольной жидкостью |
| Положительная  | «+» | Волдырь (папула) 2-3 мм, заметен только при натягивании кожи, гиперемия  |
| Положительная | «++» | Волдырь (папула) 4-5 мм, гиперемия  |
| Положительная  | «+++» | Волдырь (папула) 6-10 мм, гиперемия или волдырь 6-10 мм с псевдоподиями |
| Положительная  | «++++» | Волдырь (папула) более 10 мм, гиперемия или волдырь (папула) более 10 мм с псевдоподиями, гиперемия  |

 Специфическая активность препарата может быть определена в соответствии с ОФС «Определение подлинности препаратов аллергенов» (см. раздел «Подлинность»).

 **Фенол.** От 0,2 до 0,4 %. Определение проводят в соответствии с ОФС «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах».

 **Тест-контрольная жидкость.** Представляет собойфосфатно-солевой буферный раствор, рН от 6,8 до 7,2. Прозрачная бесцветная жидкость. Проводят испытания по показателям: механические включения, рН, извлекаемый объем, фенол, стерильность, аномальная токсичность, аналогично испытаниям, как для основного препарата.

 **Разводящая жидкость.** Фосфатно-солевой буферный раствор (рН от 6,8 до 7,2), содержащий полисорбат-80 предотвращающий адсорбцию микст-аллергена на стекле флакона. Представляет собой прозрачную бесцветную жидкость, подвергается испытаниям по показателям механические включения, рН, извлекаемый объем, фенол, стерильность, аномальная токсичность, аналогично испытаниям, как для основного препарата.

 **Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

 **Транспортирование и хранение.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». В защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 ºС. Замораживание не допускается.