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

Микст-аллерген из пыльцы ФС

сорных трав и подсолнечника

для диагностики, и лечения

раствор для накожного

скарификационного нанесения,

раствор для внутрикожного введения Взамен ФС 42-31443-95

раствор для подкожного введения ФС 42-264ВС-89

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

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на микст-аллерген из пыльцы сорных трав и подсолнечника для диагностики и лечения, раствор для накожного скарификационного нанесения, раствор для внутрикожного введения, раствор для подкожного введения. Препарат представляет собой водно-солевой экстракт белково-полисахаридных комплексов, выделенных из смеси пыльцы сорных трав (амброзии полыннолистной, лебеды татарской, полыни горькой) и подсолнечника однолетнего экстрагированием фосфатно-солевым буферным раствором. Действующим веществом препарата являются аллергены из пыльцы вышеперечисленных сорных трав и подсолнечника однолетнего, в 1 мл содержится 10000 PNU.

 Препарат выпускается в комплекте с тест-контрольной жидкостью, предназначенной для контроля при постановке кожных проб с микст-аллергеном и разводящей жидкостью, предназначенной для приготовления различных разведений препарата, применяемых для иммунотерапии. Препарат предназначен для специфической диагностики и специфической иммунотерпапии аллергических заболеваний, обусловленных пыльцой сорных трав (амброзии полыннолистной, лебеды татарской, полыни горькой) и подсолнечника однолетнего.

 В состав препарата входит консервант.

ПРОИЗВОДСТВО

 Микст-аллерген из пыльцы сорных трав готовят из стерильного маточного водно-солевого экстракта пыльцы сорных трав: амброзии полыннолистной (*Ambrosia artemisiifolia)*, лебеды татарской (*Atriplex tatarica)*, полыни горькой (*Artemisia absinthium)* и подсолнечника однолетнего (*Helianthus annuus)* и фосфатно-солевого буферного раствора. Сырьем для изготовления препарата служит пыльца вышеуказанных сорных трав и подсолнечника однолетнего, собранная в период цветения.

 Пыльца представляет собой порошкообразную массу от светло-желтого до интенсивно желтого цвета. Пыльца каждого вида растения должна быть морфологически однородной, допускается примесь пыльцы растений других видов не более 10 % (контролируют с помощью световой микроскопии). Пыльца каждого вида растения должна обладать характерными признаками (см. таблицу1).

 Созревание пыльцы происходит в специально оборудованных помещениях - поллинариях. После сбора пыльца подвергается высушиванию до остаточной влажности не более 3 % (определение проводится в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании»).

 Пыльцу хранят в герметично закрытых стеклянных емкостях с притертыми пробками, завальцованными парафином, отдельно для каждого вида пыльцы, в холодильных шкафах при температуре 4º С. Условия сбора, предварительная обработка, условия хранения исходных материалов должны обеспечивать постоянный качественный и количественный состав и стандартность в максимально возможной степени.

Таблица 1. Характеристика видов пыльцы сорных трав и подсолнечника однолетнего

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование вида пыльцы | Морфологические признаки |
| амброзия полыннолистная | пыльцевые зерна 3-борозднопоровые, сфероидальные,19,6 мкм в диаметре; экзина средней толщины с короткими тупыми шипами; борозды с острыми концами, в середине каждой борозды эллиптическая пора, мембрана гладкая, интина тонкая, в полярной проекции борозды трехлопастные. |
| лебеда татарская | пыльцевые зерна сферические, слабоволнистого контура, мелкие, в среднем 24,6 мкм в диаметре, многодырчатые (до 60 и более пор). . |
| полынь горькая | пыльцевые зерна овальные, продолговатые, диаметр 17,6 мкм, меридиально-3-борозднопоровые, борозды длинные, края их заострены, немного не доходят до полюсов. В полярной позиции трехлопастные.  |
| подсолнечник однолетний | пыльцевые зерна сплющенно-сфероидальные, меридионально-3-бороздно-поровые, борозды короткие, поры просматриваются отчетливо, овальные, расположены поперек борозды; сэкзина увенчана длинными острыми шипами; диаметр сухого зерна (без шипов) - 25,2, с шипами - 30,8 мкм. Набухшие зерна в полярной проекции трехлопастные, однако в этой позиции они в препарате располагаются редко. |

 Растительная пыльца должна выдерживать требования по микробиологической чистоте в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота».

 Зараженность сырья амбарными вредителями не должна превышать I степени, 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».

 После предварительной обработки подготовленную пыльцу сорных трав и подсолнечника однолетнего смешивают в равных пропорциях и экстрагируют из полученной смеси белково-полисахаридные комплексы водно-солевым буферным раствором. Экстрагированный материал подвергают дополнительной очистке с помощью диализа, концентрирования, центрифугирования и стерилизующей фильтрации. В результате получают стабильный маточный раствор микст-аллергена. После проведения контрольных испытаний, полуфабрикат разводят до конечных концентраций белкового азота.

 Технология производства микст-аллергена из пыльцы сорных трав и подсолнечника должна обеспечивать эффективность, стабильность, безопасность его применения и соответствовать требованиям ОФС «Аллергены».

ИСПЫТАНИЯ

 **Описание.** Прозрачная жидкость от желтого 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 6,5 до 7,3. 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 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» 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 пыльце сорных трав (амброзии полыннолистной, лебеды татарской, полыни горькой) и подсолнечника однолетнего.

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.