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

Микст-аллергоид пыльцевой ольхи, ФС

березы, лещины для лечения,

 раствор для подкожного введения Вводится впервые

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

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на микст-аллергоид из пыльцы деревьев березы висячей, орешника (лещины обыкновенной), ольхи клейкой для лечения, раствор для подкожного введения. Препарат представляет собой водно-солевой экстракт белково-полисахаридных комплексов, выделенных из пыльцы вышеперечисленных деревьев экстрагированием фосфатно-солевым буферным раствором. Действующим веществом препарата являются аллергоиды из пыльцы деревьев березы висячей, орешника (лещины обыкновенной), ольхи клейкой, в 1 мл содержится 10000 PNU.

 Препарат выпускается в комплекте с разводящей жидкостью, предназначенной для приготовления различных разведений препарата, применяемых для иммунотерапии. Препарат предназначен для специфической иммунотерпапии аллергических заболеваний, обусловленных пыльцой березы висячей, ольхи клейкой, орешника (лещины обыкновенной).

ПРОИЗВОДСТВО

 Микст-аллергоид из пыльцы деревьев готовят из стерильного маточного водно-солевого экстракта пыльцы березы висячей (*Betula pendula*), ольхи клейкой (*Alnus glutinosa),* орешника (лещины обыкновенной) *(Corylus avellana)* и фосфатно-солевого буферного раствора. Сырьем для изготовления препарата служит пыльца вышеуказанных деревьев, 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).

Таблица 1. Характеристика видов пыльцы деревьев

|  |  |
| --- | --- |
| Наименование вида пыльцы | Морфологические признаки |
| береза висячая | пыльцевые зерна округло-треугольной или многоугольной формы; экзина толстая; имеются арки; скульптура зернистая или угловато-морщинистая, пора имеет камеру; количество пор равно количеству углов. |
| ольха клейкая | пыльцевые зерна 4(5)-поровые, сплющенные; поры экваториальные с ободком; арки заметны слабо; текстура мелкопятнистая, покров толстый. |
| орешник (лещина обыкновенная) | пыльцевые зерна буроватые, 3-поровые, сплющенные, 24,2 мкм; поры крупные приподнимающиеся; текстура пятнистая; скульптура выражена слабо; интина в области пор вогнута (образует линзу). |

 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.

 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».

 Из подготовленного сырья экстрагируют белково-полисахаридные комплексы водно-солевым буферным раствором. Экстрагированный материал подвергают дополнительной очистке и обрабатывают формальдегидом. В результате получают стабильный маточный раствор аллергоида. После проведения контрольных испытаний, полуфабрикат разводят до конечных концентраций белкового азота.

 Технология производства микст-аллергоида из пыльцы деревьев 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-аллергоида 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 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 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 деревьев березы висячей, ольхи клейкой, орешника (лещины обыкновенной). Определение проводят методом постановки кожных проб (прик-тест) у пациентов в возрасте от 15 лет в период ремиссии заболевания. Контрольная группа должна быть представлена лицами , не имеющими повышенной чувствительности к микст-аллергоиду из пыльцы деревьев березы висячей, ольхи клейкой, орешника (лещины обыкновенной).

 Микст-аллергоид 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 при постановке кожных проб с микст-аллергоидом выявлена гиперергическая реакция кожи (положительная реакция более чем на «++++», проявляющаяся отеком предплечья, лимфангоитом, головной болью, головокружением, развитием системных и общих реакций) более чем у одного из пяти человек контрольной группы, то исследование повторяют на контрольной группе из пяти лиц. Если вновь выявляют гиперергическую реакцию - микст-аллергоид бракуют.

 Одновременно проводят постановку кожных проб с микст-аллергоидом, смесью моноаллергенов (березы висячей, ольхи клейкой, лещины), тест-контрольной жидкостью (из комплекта для аллергенов), разводящей жидкостью для микст-аллергоида 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.

 У всех обследованных лиц реакция кожи на гистамин должна быть положительной. При отрицательной реакции кожи на гистамин пробы с микст-аллергоидом не учитывают.

 Реакция кожи у всех обследованных лиц на тест-контрольную жидкость для моноаллергенов и разводящую жидкость для микст-аллергоида должна быть отрицательной. При положительной реакции пробы с микст-аллергоидом 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 кожных (прик-тест) аллергических реакций

|  |  |
| --- | --- |
| Оценка 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  |
| Сомнительная  | «+ ̶ » | Гиперемия без волдыря  |

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

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

 **Остаточная аллергенность.** Препарат должен обладать сниженной аллергенной активностью и вызывать у лиц, чувствительных к пыльце березы висячей, ольхи клейкой, орешника (лещины обыкновенной), кожные аллергические реакции, выраженность которых (по размеру волдыря) не менее чем в 1,5 раза слабее, чем на смесь одноименных моноаллергенов.

 Регистрацию контроля остаточной аллергенности проводят при оценке специфической активности у тех же пациентов, проводя замер минимального и максимального диаметров волдыря в миллиметрах на микст-аллергоид и смесь моноаллергенов. При учете реакции кожи размеры волдыря следует измерять масштабной линейкой, используется средний показатель в мм.

 Микст-аллергоид обладает сниженной аллергенностью, когда в условиях одномоментной постановки кожных проб с микст-аллергеном и смесью моноаллергенов (пыльцы березы висячей, ольхи клейкой, лещины), с концентрацией белкового азота (10000 PNU/мл), будут зарегистрированы кожные реакции не менее, чем у 3 из 5 или у 5 из 10 общего числа обследованных лиц с выраженностью реакции (по размеру волдыря) не менее, чем в 1,5 раза слабее, чем на смесь аналогичных моноаллергенов.

 В случае, когда зарегистрирована отрицательная кожная реакция на микст-аллергоид, за снижение аллергенности последнего принимают количественное выражение размера волдыря на смесь аналогичных моноаллергенов (например, если размер волдыря на смесь моноаллергенов равен 3 мм, то остаточная аллергенная активность микст-аллергоида снижена в 3 раза).

 **Разводящая жидкость для аллергоида**. Представляет собой 0,1 М фосфатный буферный раствор. Бесцветная прозрачная жидкость., рН от 7,3 до 7,7. Проводят испытания по показателям: механические включения, рН, извлекаемый объем, 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.