ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

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

Аллерген из пыльцы березы ФС

 висячей для диагностики и

лечения, раствор для накожного

скарификационного нанесения,

раствор для внутрикожного введения, Взамен ФС 42-207ВС-88,

 раствор для подкожного введения ВФС 42-3281-98

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

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на аллерген из пыльцы березы висячей 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 пыльцы березы висячей экстрагированием фосфатно-солевым буферным раствором. Действующим веществом препарата является аллерген из пыльцы березы висячей 10000 PNU в 1 мл.

 Препарат выпускается в комплекте с тест-контрольной жидкостью, предназначенной для контроля при постановке кожных проб с аллергеном и разводящей жидкостью, предназначенной для приготовления различных разведений аллергена, применяемых для иммунотерапии. Препарат предназначен для диагностики повышенной чувствительности к пыльце березы висячей и проведения аллергенспецифической иммунотерапии.

 В состав препарата входит консервант.

ПРОИЗВОДСТВО

 Аллерген из пыльцы березы висячей (*Betula pendula*) готовят из стерильного маточного водно-солевого экстракта пыльцы указанного растения и фосфатно-солевого буферного раствора. Сырьем для изготовления препарата служит пыльца березы висячей, собранная в период цветения.

 Пыльца представляет собой порошкообразную массу от светло-желтого до коричневого цвета. Пыльца должна быть морфологически однородной (контролируют с помощью световой микроскопии) и обладать характерными признаками данного вида растения: пыльцевые зерна округло-треугольной или многоугольной формы; экзина толстая; имеются арки; скульптура зернистая или угловато-морщинистая, пора имеет камеру; количество пор равно количеству углов.

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

 Допускается примесь пыльцы растений других видов не более 10 % (определяют микроскопическим методом). Остаточная влажность пыльцы березы висячей должна быть не более 3 %, определение проводится в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

 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».

 Созревание пыльцы происходит в специально оборудованных помещениях - поллинариях. После сбора пыльца подвергается предварительной обработке и обезжириванию органическим растворителем. Условия сбора, предварительная обработка, условия хранения исходных материалов должны обеспечивать постоянный качественный и количественный состав и стандартность в максимально возможной степени.

 Из подготовленного сырья экстрагируют 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 аллергена. После проведения контрольных испытаний, полуфабрикат разводят до конечных концентраций белкового азота.

 Технология производства аллергенов из пыльца березы висячей должна обеспечивать эффективность, стабильность, безопасность его применения и соответствовать требованиям ОФС «Аллергены».

ИСПЫТАНИЯ

 **Описание.** Прозрачная бесцветная 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 испытуемых растворов 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 березы висячей. Определение проводят методом постановки кожных проб (скарификацией) у лиц старше 15 лет в период ремиссии аллергического заболевания.

 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.

 Гиперергические реакции (размер волдыря более 25мм) могут наблюдаться не более, чем у 20% больных с положительными реакции кожи на аллерген.

 Препарат бракуют, если положительные реакции кожи зарегистрированы менее, чем у 5 человек из 10, если гиперергические реакции кожи зарегистрированы более, чем у 20 % больных с положительными реакциями кожи.

 Препарат не должен вызывать положительную реакцию кожи у не сенсибилизированных лиц пыльцой березы висячей .

 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 - аллерген бракуют.

 Одновременно проводят постановку кожных проб с тест-контрольной жидкостью для 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 аллергеном не учитывают.

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

 Схема учета кожных скарификационных аллергических реакций

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