ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

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

Бактериофаг сальмонеллезный ФС

групп A, B, C, D, E,

таблетки Взамен ФС 42-3244-95

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

 Настоящая фармакопейная статья распространяется на бактериофаг сальмонеллезный групп A, B, C, D, E, таблетки. Препарат представляет собой таблетированный лиофилизированный концентрат, содержащий бактериофаги наиболее распространенных сальмонелл: гр. А - *Salmonella paratyphi А*; гр. В - *Salmonella paratyphi В*; *Salmonella typhimurium*, *Salmonella heidelberg*; гp. С - *Salmonella newport*, *Salmonella choleraesuis*, *Salmonella oranienburg*, *Salmonella infantis*; гр. D - *Salmonella dublin*, *Salmonella enteritidis*; гр. E - *Salmonella anatum, Salmonella newlands* ипредназначен для лечения и профилактики сальмонеллезов. Препарат содержит вспомогательные вещества, указанные в нормативной документации.

ПРОИЗВОДСТВО

 Производство лечебно-профилактического бактериофага сальмонеллезного групп A, B, C, D, E,в таблетках состоит из нескольких этапов:

* 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 (литических) бактериофагов и введение их в коллекцию маточных фагов.

 Маточные бактериофаги должны быть представлены вирулентными фагами с высокой специфической активностью и стабильным лизисом в отношении *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*.

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

 Все стадии производства бактериофага должны осуществляться в условиях соблюдения надлежащих требований организации производства и контроля качества иммунобиологических лекарственных средств. Основные этапы технологического процесса и требования, предъявляемые к производственным штаммам и маточным бактериофагам, должны соответствовать требованиям, изложенным в ОФС «Бактериофаги».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание**. Таблетка круглой формы, диаметром 7 мм, двояковыпуклая, с гладкой поверхностью, светло-бежевого цвета, допускается неоднородность окраски в виде мраморности. 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».

**Средняя масса таблетки и отклонения от средней массы.** Средняя масса таблетки 0, 1 г. Отклонение массы одной таблетки от средней массы не должно превышать ± 7,5%. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозирования лекарственных форм».

**Время распадаемости.** Не более 30 мин (без дисков). Испытание проводят визуально в соответствии с ОФС «Распадаемость таблеток и капсул».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 4 %. Определение проводят гравиметрическим методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании». Для анализа необходимо использовать не менее 1 г препарата.

**Микробиологическая чистота.** Категория 5.2 Б.

 В 1 г препарата допускается: наличие не более 102 КОЕ непатогенных аэробных бактерий; менее 10 дрожжевых и плесневых грибов; должны отсутствовать бактерии семейства *Enterobacteriaceae* и бактерии видов *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus.* Определение проводят в соответствии с ОФС «Микробиологическая чистота». Для проведения испытания отбирают 20 таблеток от каждых 10000, но не менее 100 таблеток от серии.

**Аномальная токсичность.** Препарат должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность» на 5 белых мышах, массой 19-21 г. Для испытания отбирают по 1 табл. из 3 флаконов от серии, объединяя их в общую пробу и растворяя в стерильной очищенной воде из расчета 20 мл на 1 табл. 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 специфически лизировать сальмонеллы групп A, B, C, D, E в разведении не менее:

* 10-4 для *S.typhimurium;*
* 10-3 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.*

 После обработки препарата кислым буферным раствором с рН от 2,5 до 2,6 активность бактериофага не должна быть ниже 10-3 для *S.typhimurium и* 10-2 - для остальных штаммов.

 Для контроля специфической активности отбирают по 2 флакона от каждой серии. Готовят 2 смешанных образца. Для приготовления первого образца 5 таблеток растворяют в стерильной жидкой питательной среде, взятой для титрования или в стерильном растворе натрия хлорида 0,9 % из расчета 20 мл на 1 таблетку. Выдерживают при температуре 37ºС в течение 3 ч при периодическом встряхивании. Для приготовления второго образца 5 таблеток заливают 20 мл стерильного кислого буферного раствора с рН от2,5 до 2,6. Выдерживают при температуре 37ºС в течение 3 ч, затем прибавляют 30 мл 0,1 М раствора натрия гидроксида, выдерживают при температуре 37ºС в течение 30 мин. После этого объем пробы доводят до 100 мл жидкой питательной средой, взятой для титрования.

Определение активности проводят титрованием по методу Аппельмана на мясопептонном бульоне (МПБ) или бульоне Хоттингера в соответствии с методикой, изложенной в ОФС «Бактериофаги» (раздел «Специфическая активность»).

 Результат учитывают через 17-19 ч для штаммов *S.paratyphi А, S.paratyphi В, S.typhimurium S.newport*, *S.choleraesuis*, *S.infantis*; *S.dublin*, *S.enteritidis* через 6-8 ч - для штаммов *S.heidelberg, S.oranienburg, S.anatum, S.newlands.*

 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).

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

В качестве контрольных тест-штаммов отбирают штаммы 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, по 30 и более штаммов сальмонелл гр. В, гр.С, гр. D, не менее 20 штаммов сальмонелл гр. Е. 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, не содержать умеренных бактериофагов и лизироваться маточным бактериофагом в разведении не менее 10-7 при титровании по методу Аппельмана. Коллекция производственных штаммов должна ежегодно обновляться за счет свежевыделенных штаммов не менее, чем на одну треть.

 При определении активности маточного бактериофага, в качестве контрольных штаммов 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.

 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 10-7 при титровании по методу Аппельмана.

 Расы бактериофагов, производственные и контрольные штаммы бактерий хранятся на предприятиях в рабочих коллекциях с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил, действующих на территории РФ.

Контроль качества производственных штаммов должен проводиться не реже 1 раза в год.

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

 **Транспортирование** и **хранение.** В защищенном от света месте, при температуре от 2 до 8 оС В соответствии с ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств». Допускается транспортирование при температуре от 9 до 25оС в пределах одного мес.