**Экстракт из культуры ФС**

**термофильного штамма**

**золотистого стафилококка**

**капли назальные Взамен ВФС 42-3596-99**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на препарат «Экстракт из культуры термофильного золотистого стафилококка капли назальные», являющийся раствором действующего вещества, извлеченного из бактериальной массы штамма *Staphylococcus aureus С-2* путем дезинтеграции при высокой температуре в присутствии фенола и очищенного от деструктурированных корпускулярных элементов бактериальных клеток.

Препарат обладает противовоспалительным и противоаллергическим действием. В 1 мл препарата содержится 0,03 мг действующего вещества.

Препарат предназначен для лечения аллергического ринита.

В состав препарата входит консервант.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство препарата «Экстракт из культуры термофильного золотистого стафилококка капли назальные» основано на культивировании термофильного производственного штамма *S. aureus С-2*, депонированного в официальной коллекции.

Перед ферментацией производственный штамм *S. aureus С-2* многократно пассируют для получения посевной культуры и проводят контроль на отсутствие посторонних микроорганизмов.

Посевной материал производственного штамма *S. aureus С-2 № 222* культивируют в жидкой питательной среде при температуре 40 - 45 ºС. После завершения процесса ферментации, бактериальную массу отделяют от культуральной среды, ресуспендируют в 0,5 % растворе фенола и прогревают в течение часа при температуре, обеспечивающей деструкцию бактериальных клеток (от 90 до 100 ºС). Затем методом стерилизующей фильтрации из полученного раствора удаляют корпускулярные элементы разрушенных бактерий. Полуфабрикат стандартизуют, определяют специфическую активность и в асептических условиях готовый препарат разливают во флаконы.

Производственный штамм *S. aureus С-2* должен иметь паспорт, в котором указаны: история его выделения, морфологические, тинкториальные, культуральные и биохимические свойства, видовая идентификация. Штамм должен иметь стабильные генетические и биологические свойства, и регулярно контролироваться.

Все этапы производства препарата должны осуществляться с соблюдением надлежащих требований организации производства и контроля качества лекарственных средств, а также в соответствии с санитарно-эпидемиологическими правилами «Безопасность работы с микроорганизмами III - IV группы патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней», действующими на территории РФ и в соответствии с ОФС «Биотехнологические лекарственные препараты».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание.** Прозрачная бесцветная или светло-желтого цвета жидкость с легким запахом фенола. Определение проводят органолептически.

**Подлинность.** Оценивают по наличию специфической активности (биологическим методом) и фенола (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ)).

Биологический метод. Не менее, чем на 19 % должен снижать индекс реакции (ИР). Определение проводят по разделу «Специфическая активность».

Метод ВЭЖХ. Время удерживания пика фенола в испытуемом образце должно соответствовать времени удерживания пика фенола в стандартном образце (СО). Определение проводят в соответствии с методикой указанной в нормативной документации.

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

**Цветность.** Не должен превышать эталон оттенка Y6. Определение проводят в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

**рН.** От 6,5 до 67,5. Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Извлекаемый объем.** Не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем».

**Стерильность.** Должен быть стерильным.Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом прямого посева. Препарат в условиях испытания не обладает антимикробным действием.

**Аномальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Тест-доза на одно животное составляет 0,2 мл препарата.

**Белок.** От 0,02 до 0,04 мг/мл. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение белкового азота с реактивом Несслера с предварительным осаждением белкового материала в биологических лекарственных препаратах».

**Специфическая активность.** Не менее, чем на 19 % должен снижать индекс реакции. В интервале от 19 до 25 % должен снижать относительную массу тимуса. Определение проводят одним из двух биологических методов. Испытания проводят с препаратом, разведенным в соотношении 1:10.

Метод 1

Испытание проводят на 10 белых беспородных мышах массой 19-21 г, которых предварительно делят на две группы: опытную и контрольную, по 5 животных в каждой. Животным опытной группы однократно внутривенно вводят по 0,5 мл испытуемого образца, животным контрольной группы таким же образом вводят по 0,5 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида.

Через 60 мин всем животным опытной и контрольной групп в подушечку задней лапки субплантарно вводят 0,02 мл водного раствора конканвалина А (5 мг/мл). Контралатеральную конечность оставляют интактной. Через 90 мин у всех мышей, после дислокации шейных позвонков, обе конечности отделяют по коленному суставу и взвешивают на аналитических весах.

Индекс реакции (ИР) в процентах для каждого животного вычисляют по формуле:

$$ИР=\frac{Р-Р\_{0}}{Р\_{0}}∙100,$$

где:

Р - масса конечности животных после введения раствора конканвалина А, мг;

Р0 - масса контралатеральной конечности, мг

Испытание проводят дважды, вычисляют среднее арифметическое значение ИР для опытной и контрольной групп животных. ИР мышей в опытной группе должен быть снижен не менее, чем на 19 % по сравнению с контрольной группой.

Если снижение величины ИР составляет менее 19 %, то испытание проводят еще три раза. После каждого повтора данные объединяют и рассчитывают среднюю величину ИР в опытной и контрольной группах и сравнивают значения ИР. Препарат считают прошедшим испытание, если ИР мышей в опытной группе снижен не менее, чем на 19 % по сравнению с контрольной группой.

Метод 2

Испытание проводят на 30 мышах линии *СВА* обоего пола, массой 17-19 г. Животных распределяют в контрольную и опытную группы по 15 особей.

Каждому животному опытной группы в течение трех дней вводят однократно внутрибрюшинно по 0,2 мл свежеприготовленного раствора препарата. Животным контрольной группы внутрибрюшинно вводят по 0,2 мл стерильного 0,9 % раствора натрия хлорида. На вторые сутки после последней инъекции проводят активную эвтаназию животных, путем дислокации шейных позвонков, извлекают тимус и взвешивают на торсионных весах.

Относительную массу тимуса (ОМТ) в процентах для каждого животного вычисляют по формуле:

$$ОМТ=\frac{Т}{Т\_{М}}∙100,$$

где:

*Т* - абсолютная масса тимуса каждой мыши, мг;

*ТМ* - масса тела каждой мыши, мг

Препарат считают прошедшим испытание, если средняя величина ОМТ опытной группы животных, ниже, чем ОМТ контрольной группы не менее, чем на 19 и не более, чем на 25 %.

**Фенол.** От 0,25 до 0,5 мг/мл. Определение проводят в соответствии с ОФС «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах» или другой валидированной методикой, указанной в нормативной документации.

**Производственный штамм.** При изготовлении препарата «Экстракт из культуры термофильного золотистого стафилококка, капли назальные» используют производственный штамм *S. aureus С-2*, депонированный в официальной коллекции.

Штамм, использованный для изготовления препарата должен:

* обладать типичными морфологическими, тинкториальными, культуральными и биохимическими свойствами, характерными для микроорганизма *S. aureus*.
* проявлять термофильные свойства - активный рост микроорганизма должен наблюдаться при температуре от 37 до 45 ºС.

Производственный штамм должен храниться на производстве с соблюдением санитарно-эпидемиологических правил, действующих на территории РФ и регулярно контролироваться. Периодичность контроля должна быть указана в нормативной документации.

**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 4 до 20 ºС в соответствии с ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».