

ОФС «Аллергены для ветеринарного применения»

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на лекарственные средства для ветеринарного применения на основе аллергенов бактериального происхождения (аллергены).

КЛАССИФИКАЦИЯ

Аллергены представляют собой очищенные белковые фракции, выделенные из культуральных фильтратов возбудителей бактериальных болезней (бруцеллеза, сапа, туберкулеза), выращенных на питательных средах и термически инактивированных. Аллергены предназначены для *in vivo* диагностики болезней, путем индикации (выявления) гиперчувствительности замедленного типа у животных, сенсibilизированных или зараженных микроорганизмами гомологичного вида.

Аллергены производят в виде монопрепаратов **из** бактерий одного вида, а также в виде микс-препаратов, получаемых из бактерий нескольких видов.

Аллергены вводят животным внутрикожно, подкожно, внутривенно, пальпебрально и конъюнктивально.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство аллергенов должно осуществляться с соблюдением установленных правил организации-производителя и контроля качества иммунобиологических лекарственных средств, гарантирующих их качество и безопасность для животных и человека.

Характеристика исходных штаммов бактерий

Исходными для приготовления аллергенов являются только изученные, генетически стабильные производственные штаммы микроорганизмов.

Производственные штаммы бактерий должны быть депонированы в одной из официальных коллекций штаммов и обладать типичными для соответствующего вида и штамма морфологическими, культуральными и биохимическими свойствами. Условия поддержания и хранения исходных штаммов бактерий должны обеспечивать постоянный качественный и

количественный состав, а также стандартность в максимально возможной степени.

Получение аллергенов

Аллергены получают при обработке продуктов роста и лизиса бактерий с использованием методов, направленных на сохранение биологических свойств аллергенных компонентов. Из бактериальной массы выделяют белковые комплексы с помощью водно-солевой экстракции с последующим диализом или ультрафильтрацией, концентрированием, центрифугированием и стерилизующей фильтрации. Аллергены должны быть свободны от культур производственных штаммов микроорганизмов и контаминации убикивитарной микрофлорой, которые могут повлиять на их безопасность и качество.

Контрольные испытания аллергенов

Аллергены должны соответствовать требованиям нормативных документов или частных ФС по: содержанию общего белка, стерильности, реактогенности, аномальной токсичности или безвредности, остаточной инфекционности, сенсibiliзирующим свойствам, активности и специфичности.

СТАНДАРТИЗАЦИЯ

Активность аллергенов определяют тестами *in vivo* относительно активности стандартных образцов (СО) аллергенов, с заданной активностью и специфичностью в соответствии с требованиями нормативных документов на СО и охарактеризованных по содержанию общего белка, стерильности, реактогенности, аномальной токсичности или безвредности, остаточной инфекционности, сенсibiliзирующим свойствам.

Активность серии СО определяют методами *in vivo* (кожные пробы) не менее чем на 10 морских свинках, сенсibiliзированных к исследуемому аллергену.

ИСПЫТАНИЯ

Внешний вид (описание). Приводится описание соответствующей лекарственной формы препарата. Испытание проводят визуально.

Герметизация и наличие вакуума. Определение проводят в соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты», раздел «Производство», пункт «Герметизация и наличие вакуума» (если предусмотрено).

Флаконы и ампулы должны быть герметичны, испытанию подлежат все флаконы и ампулы серии препарата.

Растворимость и однородность раствора (время восстановления лиофилизата) – определение проводят в соответствии с ОФС «Растворимость» или как указано в нормативных документах.

Концентрация водородных ионов, pH (для растворов). Допустимое значение pH для аллергенов – от **6,5 до 7,5**, если в нормативных документах не указаны другие требования. Испытания проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Количество общего белка. Количество общего белка определяют в соответствии с ОФС «Определение белка» или методом, указанным в нормативных документах.

Стерильность. Аллергены должны быть стерильными. Определение проводят согласно требованиям ОФС «Стерильность» методами прямого посева или мембранной фильтрации.

Реактогенность. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Аномальная токсичность или безвредность. Определение аномальной токсичности проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность»; безвредности - согласно требованиям нормативных документов.

Остаточная инфекционность. Определение отсутствия жизнеспособных клеток производственного штамма проводят согласно требованиям нормативных документов.

Сенсибилизирующие свойства. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Активность (тесты *in vivo*). Определение проводят согласно требованиям нормативных документов с использованием соответствующих СО.

Специфичность. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Массовая доля глицерина - не более 10 %. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Массовая доля хлорида натрия – $0,85 \pm 0,05\%$. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Массовая доля фенола – не более 0,5 %. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов или по ОФС «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах».

РАСТВОРИТЕЛИ, ВХОДЯЩИЕ В КОМПЛЕКТ С АЛЛЕРГЕНАМИ

Препараты аллергенов (лиофилизаты) могут выпускаться в комплекте с растворителями. Растворители не должны оказывать влияние на качество аллергенов. Растворители подвергаются испытаниям по следующим показателям:

Концентрация водородных ионов, pH (для растворов). Допустимое значение pH для растворителей – от 6,5 до 7,5, если в нормативной документации не указаны другие требования. Испытания проводят согласно требованиям нормативной документации или потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

Массовая доля глицерина - не более 10 %. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Массовая доля хлорида натрия - $0,85-0,005\%$. Определение проводят согласно требованиям нормативных документов.

Массовая доля фенола – не более 0,5 %. Определение проводят по ОФС «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах».

Стерильность. Растворители для аллергенов должны быть стерильными. Определение проводят согласно требованиям ОФС «Стерильность» методами прямого посева или мембранной фильтрации.

Аномальная токсичность (безвредность). Определение аномальной токсичности проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность»; безвредности - согласно требованиям нормативных документов.

Упаковка и маркировка

Первичная упаковка аллергенов должна обеспечивать сохранение заявленных свойств препаратов в течение регламентированного срока годности.

Аллергены в жидкой форме расфасовывают по 1-20 см³ в стерильные флаконы или ампулы соответствующей вместимости. Флаконы укупоривают резиновыми пробками и обкатывают алюминиевыми колпачками. Ампулы запаивают.

Для лиофилизации аллергены расфасовывают в стерильные флаконы или ампулы вместимостью 1-20 см³, с таким расчетом, чтобы при растворении аллергенов в прилагаемом растворителе показатель активности соответствовал требованиям нормативных документов. После лиофилизации флаконы укупоривают резиновыми пробками и обкатывают алюминиевыми колпачками. Ампулы запаивают под вакуумом.

На первичной упаковке аллергенов должны быть указаны: наименование аллергена, наименование или логотип производителя, номер серии, дата выпуска, дата истечения срока годности («годен до»), объём во флаконе (ампуле), дозировка или активность, надпись «Для ветеринарного применения».

На вторичной упаковке, указывается следующая информация: торговое наименование аллергена, наименование и адрес производителя, лекарственная форма, номер серии, дата выпуска, дата истечения срока годности («годен до»), способ применения, количество доз во флаконе (ампуле), объём препарата во флаконе (ампуле), см³; количество флаконов (ампул) в коробке (пачке), условия хранения, условия отпуска, номер

регистрационного удостоверения, штрих-код, надпись «Для ветеринарного применения».

К каждой упаковке аллергена лиофилизированного прилагают упаковку с таким же количеством флаконов (ампул) растворителя или в одну упаковку помещают равное количество флаконов аллергена и растворителя.

Объем растворителя в каждом флаконе (ампуле). Объем растворителя в каждом флаконе (ампуле) должен обеспечивать возможность внесения регламентированного количества растворителя для получения раствора аллергена с активностью, указанной в нормативном документе.

Упаковки аллергена помещают в транспортную тару, на этикетке которой должны быть указаны сведения, перечисленные в соответствующих нормативных документах на данный аллерген.

На каждую транспортную упаковку наносят транспортную маркировку, а также манипуляционные знаки: «Хрупкое. Осторожно», «Беречь от солнечных лучей», «Ограничение температуры», «Верх».

Транспортирование и хранение

Аллергены транспортируют всеми видами транспорта в соответствии с правилами перевозок, действующими на данном виде транспорта при температуре от 2 °С до 25 °С, если в соответствующих нормативных документах нет других указаний.

Условия хранения аллергенов должны обеспечивать стабильность их свойств на протяжении установленного срока годности. Температурный режим хранения должен быть в пределах от 2 °С до 8 °С, если в соответствующих нормативных документах нет других указаний.