

Номер. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АЛЛЕРГЕНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется: на химические вещества, используемые для диагностики контактного дерматита; на химически синтезированные продукты; на аллергены, полученные с помощью технологии рекомбинантной ДНК и на аллергены для диагностики инфекционных заболеваний.

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Лекарственные препараты аллергенов получают из экстрактов природных материалов, содержащих аллергены – вещества, которые вызывают и (или) провоцируют аллергические реакции. Аллергические компоненты чаще всего имеют белковую природу. Лекарственные препараты аллергенов предназначены для *in vivo* диагностики и (или) лечения аллергических заболеваний, опосредованных иммунологическими (иммуноглобулин Е-зависимыми) реакциями повышенной чувствительности к аллергенам различной природы.

Лекарственные препараты аллергенов выпускают в жидких и твердых лекарственных формах, предназначенных для парентерального (внутрикожного, подкожного введения, накожного скарификационного нанесения, для проведения прик-теста), местного (офтальмологического, подъязычного, назального), ингаляционного применения и для приема внутрь. Лекарственные препараты аллергенов могут быть получены индивидуально для определённого пациента.

Для *in vivo* диагностики лекарственные препараты аллергенов обычно производят в виде немодифицированных экстрактов в 50 % (*об/об*) растворе глицерина для накожного скарификационного нанесения, для проведения прик-теста. Для внутрикожного введения или проведения провокационных тестов путем назального, ингаляционного введения или путем инстилляций в конъюнктивальную полость аллергены могут быть приготовлены разведением водных растворов или растворов аллергенов в глицерине или восстановлением немодифицированных лиофилизированных экстрактов аллергенов.

Для *специфической иммунотерапии* применяют лекарственные препараты аллергенов в виде немодифицированных экстрактов аллергенов или экстрактов аллергенов, химически модифицированных и (или) адсорбированных на различных носителях (например, алюминия гидроксид, кальция фосфат или тирозин).

ПРОИЗВОДСТВО

ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

Исходные материалы должны соответствовать требованиям соответствующей частной фармакопейной статьи (при ее наличии) и общим требованиям, приводимым в

данном разделе настоящей общей фармакопейной статьи.

Исходные материалы для производства лекарственных препаратов аллергенов могут быть продуктами животного и растительного происхождения. В основном используют пыльцу, плесневые грибы, клещей, эпителиальные образования животных, яды перепончатокрылых, насекомых и пищевые продукты. Исходные материалы получают от квалифицированных поставщиков.

В том случае, если для производства лекарственных препаратов аллергенов используют материалы животного происхождения, проводят оценку риска вирусной контаминации в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи 2.3.1.3. *Вирусная безопасность.*

Условия сбора или получения, предварительная обработка, условия хранения исходных материалов должны обеспечивать постоянный качественный и количественный состав от серии к серии. Документально подтверждают происхождение исходного материала с указанием научного названия (вида, сорта, штамма и т.д.) исходного материала и, если применимо, его используемая часть. Исходные материалы хранят в контролируемых условиях, подтвержденных данными о стабильности.

Для подтверждения подлинности и чистоты должны быть разработаны методы контроля качества и критерии приемлемости. Содержание пестицидов, тяжёлых металлов и остаточных органических растворителей в исходных материалах для производства препаратов пыльцевых аллергенов необходимо ограничивать в соответствии с требованиями, представленными в общих фармакопейных статьях *Номер. Определение остаточного количества пестицидов; 2.1.4.21. Тяжелые металлы и мышьяк в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах; 2.3.2.0. Остаточные органические растворители.* Контаминация микроорганизмами исходного материала может быть неизбежна и должна контролироваться установленным порядком. Если определение контаминации микроорганизмами неприменимо, это должно быть обосновано.

Для производства лекарственных препаратов аллергенов может быть использован только исходный материал, который соответствует следующим требованиям.

Пыльца растений. Пыльцу каждого вида растений характеризуют по анатомическим признакам (диаметр и форма пыльцевого зерна) (2.1.9.13. *Оптическая микроскопия*). Допустимо не более 1 % примесей других видов пыльцы, в том числе не более 0,5 % одного вида пыльцы; количество других частиц растительного происхождения должно быть сведено к минимуму, но не должно превышать 10 % при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа. Количество

частиц не растительного происхождения не должно превышать 1 % (2.1.9.13. *Оптическая микроскопия*). Количество определяемых спор плесени – не более 1 %.

Клещи. Используют инактивированные культуры клещей, которые могут состоять из частиц фекалий, тел клещей, частей тел клещей, яиц, личинок и остатков питательной среды. Они содержат растворимые вещества, включая белки, функциональная активность которых не связана с какими-либо антигенными и аллергенными свойствами, которыми они могут обладать.

Принимают необходимые меры для предотвращения загрязнения чужеродными видами клещей, а также меры предосторожности, чтобы свести к минимуму присутствие любых аллергенных компонентов в средах, используемых для культивирования клещей как источников исходных материалов. Применение питательных сред, которые содержат вещества человеческого или животного происхождения, должно быть обосновано, и такие среды, при необходимости их использования, должны быть соответствующим образом обработаны, чтобы гарантировать инактивацию или удаление потенциально патогенных агентов.

Материалы животного происхождения. Используют волосы, фрагменты эпителия, перхоть, перья и другие структуры, которые растут из эпидермиса млекопитающих или птиц. Они могут быть дополнительно обработаны (например, нарезаны или промыты) квалифицированными методами или быть необработанными. Материал может содержать белки, отложившиеся из слюны и (или) выделений сальных желез животного.

Эпителий животных должен быть получен от здоровых специально отобранных животных, с целью исключения попадания возможных возбудителей антропозоонозных заболеваний.

Пищевые продукты. Исходным материалом для производства лекарственных препаратов аллергенов могут быть различные виды пищевых продуктов - говядина, мясо курицы или утки, рыба, крупы, овощи, фрукты, известного происхождения. Пищевые продукты должны быть соответствующего качества, пригодные для употребления в пищу человеком. Происхождение пищевых продуктов, а также стадия их переработки должны быть оформлены документально.

Насекомые. Используют различные виды насекомых - пчел, ос, комаров и т.п. Насекомые должны быть идентифицированы и описаны.

Плесневые грибы. Используют инактивированные культуры плесневых грибов, принадлежащие к родам *Aspergillus*, *Alternaria*, *Cladosporium*, *Penicillium*, которые могут содержать мицелий и (или) споры грибов, компоненты питательной среды. Содержание

биологически активных примесей, таких как микотоксины, в плесневых грибах должно быть минимизировано. Штаммы грибов должны быть типичными по морфологическим, культуральным и биохимическим свойствам.

ПРОИЗВОДСТВЕННЫЙ ПРОЦЕСС

Процесс производства лекарственных препаратов аллергенов, как правило, состоит из основных стадий:

- подготовки исходного материала;
- получения активной фармацевтической субстанции: в большинстве случаев в виде модифицированного или немодифицированного экстракта аллергена (если применимо, при хранении в условиях, обеспечивающих стабильность, например, в лиофилизированном виде);
- получения лекарственного препарата.

Все остальные стадии производственного процесса рассматривают как промежуточные.

Активную фармацевтическую субстанцию аллергенов получают путем экстракции аллергенных компонентов из исходных материалов с использованием соответствующих методов очистки с сохранением биологических свойств. Для лекарственных препаратов аллергенов, для которых отсутствует достаточное количество пациентов для определения их общей аллергенной активности *in vivo* или *in vitro*, как минимум, устанавливают экстракционное соотношение (коэффициент экстракции), отображающее относительные количества (м/об) исходных материалов аллергенов и растворителей.

Лекарственные препараты аллергенов, предназначенные для парентерального, местного (офтальмологического) и ингаляционного применения производят в асептических условиях. При производстве, упаковке, хранении и транспортировании лекарственных препаратов аллергенов, предназначенных для введения другими путями, принимают соответствующие меры для обеспечения их соответствия требованиям общей фармакопейной статьи 2.3.1.2. *Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.*

Все лекарственные препараты аллергенов производят в условиях, направленных на минимизацию экзогенной и эндогенной ферментативной деградации.

Любая процедура очистки должна быть разработана таким образом, чтобы свести к минимуму содержание любых потенциально раздражающих низкомолекулярных компонентов и неаллергенных компонентов.

Лекарственные препараты аллергенов могут содержать подходящие антимикробные консерванты. Природа и концентрация антимикробных консервантов должны быть обоснованы, а их эффективность должна соответствовать общей фармакопейной статье 2.3.1.1. *Эффективность антимикробных консервантов.*

СТАНДАРТНЫЙ ОБРАЗЕЦ

В качестве стандартного образца используют охарактеризованную надлежащим образом репрезентативную серию аллергена. Стандартный образец используют для контроля постоянства состава лекарственных препаратов аллергенов от серии к серии.

Хранение стандартных образцов осуществляют в виде аликвот в условиях, гарантирующих их стабильность, например, в лиофилизированном виде.

Диапазон характеристик стандартного образца зависит от природы исходного материала, сведений о его аллергенных компонентах, наличия используемых реактивов, а также предполагаемого использования.

Стандартный образец должен быть охарактеризован по *содержанию белка*, а также по *белковому профилю* с использованием подходящих методов, например, изоэлектрофокусированием, электрофорезом в полиакриламидном геле с натрия додецилсульфатом, иммуноэлектрофорезом, капиллярным электрофорезом, хроматографией, масс-спектрометрией.

Аллергенные компоненты могут быть обнаружены с помощью подходящих методов (например, иммуноблоттинг или перекрёстный радиоиммуноэлектрофорез). Характеристика аллергенных компонентов может включать идентификацию соответствующих аллергенов на основе серологических или других методов с использованием объединенных или индивидуальных сывороток от пациентов с аллергией или аллергенспецифичных поликлональных или моноклональных антител.

Определение содержания соответствующих аллергенов проводится, где это возможно. С этой целью могут быть использованы фармакопейные стандартные образцы при их наличии. Выбор соответствующих аллергенов, подлежащих определению, должен быть обоснован. Индивидуальные аллергены идентифицируют и именуют в соответствии с международной номенклатурой, где это возможно.

Биологическую активность первой серии стандартного образца определяют с использованием подходящего метода *in vitro* (например, ингибирование связывающей способности специфического иммуноглобулина Е) или *in vivo* (например, метод кожных проб) и выражают в единицах биологической активности. Биологическую активность последующих серий стандартного образца определяют методами *in vitro* путем сравнения с биологической активностью первой серии стандартного образца.

ИДЕНТИФИКАЦИЯ

Подтверждение подлинности проводят, по возможности, на как можно более поздних стадиях производственного процесса. В случае лекарственных препаратов аллергенов, применяемых для конкретного пациента, контроль качества проводят на активной фармацевтической субстанции и (или) на промежуточной стадии между активной фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом. Подлинность подтверждают сравнением с белковым профилем стандартного образца подходящими методами (например, изоэлектрическим фокусированием, электрофорезом в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия, иммуноэлектрофорезом, иммуноблоттингом, жидкостной хроматографией или масс-спектрометрией).

Подлинность также может быть подтверждена сравнением с индивидуальным аллергенспецифическим стандартным образцом, при его наличии.

ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят на самых поздних стадиях производственного процесса. В случае лекарственных препаратов аллергенов, применяемых для конкретного пациента, контроль качества проводят на активной фармацевтической субстанции и (или) на промежуточной стадии между активной фармацевтической субстанцией и лекарственным препаратом. Для качественной и количественной характеристики аллергенов разработаны различные биохимические и иммунологические методы испытаний. Если такие методы не могут быть использованы, в частности для определения аллергенной активности и аллергенного и (или) белкового профиля, должно быть представлено обоснование.

Вода (2.1.5.12. или 2.1.5.13.) или Потеря в массе при высушивании (2.1.2.31). Не более 5 % для лиофилизированных препаратов. В случае лиофилизированных препаратов для приёма внутрь содержание воды может превышать 5 % при соответствующем обосновании.

Стерильность (2.1.6.1). Лекарственные препараты аллергенов для парентерального, местного (офтальмологического) и ингаляционного применения должны выдерживать испытание на стерильность.

Микробиологическая чистота. Лекарственные препараты аллергенов для приёма внутрь и местного (подъязычного, назального) применения должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи 2.3.1.2. *Требования к микробиологической чистоте лекарственных препаратов, фармацевтических субстанций и вспомогательных веществ для их производства.*

Содержание белка (2.1.5.14). От 80 % до 120 % от заявленного количества, если иное не обосновано и не разрешено уполномоченным органом. Если аллергенная

активность лекарственного препарата может быть определена, то содержание белка должно составлять от 50 % до 150 % от заявленного количества. Если лекарственный препарат содержит вспомогательные вещества белкового происхождения, испытание на содержание белка проводится на наиболее поздней стадии его производства до прибавления таких белковых веществ.

Белковый профиль. Белковый профиль, определенный с использованием подходящих методов, должен соответствовать белковому профилю стандартного образца. По возможности контролируют присутствие соответствующих аллергенных компонентов, выбор которых должен быть обоснован.

В зависимости от лекарственного препарата аллергена могут быть использованы различные дополнительные испытания, например, с большей селективностью. Для лекарственных препаратов аллергенов, предназначенных для терапевтических целей, необходимо проведение испытаний количественного определения активности (общей аллергенной активности, активности отдельных (индивидуальных) аллергенов или любое другое обоснованное испытание, характеризующее эффективность).

Алюминий (номер). От 80 % до 120 % от заявленного количества, если иное не обосновано и не разрешено уполномоченным органом, но в любом случае не более 1,25 мг в одной дозе (в случае, если в качестве адсорбента используется гидроксид алюминия или фосфат алюминия),

Кальций. От 80 % до 120 % от заявленного количества, в случае если в качестве адсорбента используется кальция фосфат.

Аллергенный профиль. Подтверждают подлинность соответствующих аллергенных компонентов подходящими методами с использованием аллерген-специфичных антител (человека или животных).

Общая аллергенная активность. От 50 % до 150 % от заявленного количества при определении методом ингибирования связывающей способности специфических антител (иммуноглобулина Е) или иным подходящим эквивалентным методом *in vitro*.

Активность отдельных (индивидуальных) аллергенов. От 50 % до 200 % от заявленного количества каждого аллергенного компонента, определенного надлежащим методом.

ХРАНЕНИЕ. Адсорбированные лекарственные препараты аллергенов не должны подвергаться замораживанию, при отсутствии другого обоснования.

МАРКИРОВКА. На этикетке указывают:

– биологическую активность и (или) содержание белка и (или) экстракционное соотношение (коэффициент экстракции);

— назначение.