# 2.3.19.9. ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ АЛЛЕРГЕНОВ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая общая фармакопейная статья не распространяется: на химические вещества, использующиеся 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.

*Биологичесую 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 приема 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.