

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

Пирогенность

ОФС.1.2.4.0005.15

Взамен ГФ XII, ч.1, ОФС42-0061-07

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на испытание пирогенности инъекционных растворов и фармацевтических субстанций, из которых они изготавливаются. Испытание основано на измерении температуры тела у кроликов до и после инъекции.

Содержание животных и подготовка их к проведению испытания

Каждого кролика содержат в отдельной клетке на полноценном пищевом рационе, ограждая от раздражающих воздействий (акустических, оптических и других). В помещениях, где находятся животные и проводятся испытания, поддерживают постоянную температуру воздуха 20 ± 3 °С. Перед испытанием проводят осмотр животных и отбирают здоровых кроликов одного пола, не альбиносов, с массой тела от 2,0 до 3,5 кг, которые не теряли в массе в течение предыдущей недели.

За 18 часов до испытания кроликов лишают корма без ограничения воды. Во время опыта животные не получают ни корма, ни воды. Кроликов, впервые предназначенных для опыта или не участвовавших в опыте более четырех недель, предварительно готовят к процедуре испытания, осуществляя все рабочие операции (осмотр, взвешивание, измерение температуры тела) за исключением инъекции.

Кролики, ранее бывшие в опыте, могут быть использованы повторно через трое суток, если введенное им лекарственное средство было апиrogenным. При повышении температуры тела у животного на 0,6 °С и

более, кролик может быть использован для дальнейших опытов не ранее, чем через две недели.

Если испытуемое лекарственное средство обладает антигенными свойствами, то порядок повторного использования животных для испытаний указывают в фармакопейной статье.

Материалы и оборудование

Посуда для разведения, шприцы и иглы для инъекций должны быть стерильными и апиrogenными, что обеспечивается нагреванием при температуре 250°C в течение 30 минут или 200°C в течение 60 минут.

Для разведения испытуемых лекарственных средств используют 0,9 % раствор натрия хлорида для инъекций, если в фармакопейной статье не указан другой растворитель. Все растворители должны быть стерильными и апиrogenными.

Ректальную температуру у кроликов измеряют с точностью до 0,1°C медицинским максимальным ртутным или электронным термометром с термочувствительным датчиком. Термометр или датчик вводят в прямую кишку кролика на глубину от 5 до 7,5 см в зависимости от массы тела животного.

Введение испытуемого лекарственного средства

Испытуемое лекарственное средство вводят в ушную вену кролика, если в фармакопейной статье не указан другой путь введения. Объем инъецируемого раствора должен составлять не менее 0,2 мл и не более 10 мл на 1,0 кг массы тела животного. Перед введением раствор подогревают до температуры $37,0 \pm 2^\circ\text{C}$.

Тест-дозу испытуемого лекарственного средства, объём вводимого раствора и, если необходимо, скорость введения указывают в фармакопейной статье.

Проведение испытания

Испытание лекарственного средства проводят на группе из трех кроликов с исходной температурой 38,5-39,5 °C.

Перед опытом, с интервалом не менее 30 минут, у каждого кролика дважды измеряют температуру тела. Различия в показаниях температуры у одного и того же животного не должны превышать 0,2°C. В противном случае кролика исключают из испытания. За исходную температуру принимают величину последнего результата измерения.

Раствор испытуемого лекарственного средства вводят животным сразу после второго измерения температуры.

Измерения температуры после внутривенного введения испытуемого лекарственного средства проводят с интервалом не более 30 минут на протяжении трех часов. При других путях парентерального введения – на протяжении пяти часов.

Учет результатов

Испытание лекарственного средства можно проводить поэтапно. На каждом этапе используют трех кроликов. Максимальное число этапов не должно превышать четырех.

По окончании каждого из этапов испытания определяют максимальное изменение температуры (Δt) тела каждого кролика по сравнению с исходным значением. Изменение температуры тела животного ниже исходной величины принимают за нулевое и не учитывают.

Для трех кроликов определяют сумму индивидуальных максимальных повышений температур ($\Sigma \Delta t$). Значения $\Sigma \Delta t$, полученные на разных этапах испытания, последовательно суммируют, а результаты сравнивают с уровнями, указанными в Таблице 1.

После первого этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным, если полученный результат меньше или равен 1,2 °C (Таблица 1, колонка 3), а индивидуальное повышение температуры ни у одного из трех кроликов не превышает 0,5 °C (колонка 4).

Если результат, полученный на первом этапе, превышает 1,2 °C (колонка 5) или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры

более чем на 0,5 °С хотя бы у одного из трех кроликов (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После второго этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным, если полученный результат меньше или равен 2,8°С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5°С отмечено не более, чем у одного из шести кроликов (колонка 4).

Если результат, полученный на втором этапе испытания, больше 2,8°С, но меньше 4,3°С (колонка 5), или более, чем у одного животного зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5°С (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После третьего этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным, если полученный результат меньше или равен 4,5°С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5°С отмечено не более, чем у двух из девяти кроликов (колонка 4).

Если результат, полученный на третьем этапе испытания, больше 4,5°С, но меньше 6,0°С (колонка 5), или зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С более, чем у двух животных (колонка 6), то необходимо перейти к проведению следующего этапа испытания.

После четвертого этапа испытания лекарственное средство признают апирогенным, если полученный результат меньше или равен 6,6 °С (колонка 3), а индивидуальное повышение температуры свыше 0,5 °С отмечено не более, чем у трех из двенадцати кроликов (колонка 4).

Лекарственное средство признают пирогенным, если результат на втором или последующих этапах испытания выше, чем величины, указанные в колонке 7. Лекарственное средство признают пирогенным и в том случае, если в результате четырех этапов испытания зарегистрировано индивидуальное повышение температуры свыше 0,5°С более, чем у трех кроликов из двенадцати.

Таблица 1 - Оценка результатов испытания

Этап	Общее количество животных	Оценка результатов испытания ($\Sigma\Delta t$)				
		Лекарственное средство признают апиrogenным		Повторное испытание (перестановку) проводят		Лекарственное средство признают пирогенным, если $\Sigma\Delta t$
		если $\Sigma \Delta t$	при числе животных с повышением $\Delta t > 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ не более	если $\Sigma\Delta t$	при числе животных с повышением $\Delta t > 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$	
<i>I</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>	<i>7</i>
I	3	$\leq 1,2$	–	$> 1,2$	≥ 1	–
II	6	$\leq 2,8$	1	$> 2,8,$ но $< 4,3$	> 1	$> 4,3$
III	9	$\leq 4,5$	2	$> 4,5,$ но $< 6,0$	> 2	$> 6,0$
IV	12	$\leq 6,6$	3	–	–	$> 6,6^*$

* При индивидуальном повышении температуры свыше $0,5^\circ\text{C}$ более, чем у трех кроликов из двенадцати, лекарственное средство признают пирогенным.