

ГОСТ Р 50667-94

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОРМОНЫ ГОНАДОТРОПНЫЕ

ОБЩИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ УСЛОВИЯ

Издание официальное

Б3 9-93:94

ГОССТАНДАРТ РОССИИ
Москва

Предисловие

1 РАЗРАБОТАН Всероссийским государственным научно-исследовательским институтом контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов (ВГИКИ) с участием специалистов Всероссийского научно-исследовательского института животноводства (ВИЖ), Всероссийского научно-исследовательского института разведения и генетики сельскохозяйственных животных (ВНИИРГЖ), Всероссийского научно-исследовательского ветеринарного института катологии, фармакологии и терапии (ВНИВИФ и Т)

ВНЕСЕН Департаментом ветеринарии Министерства сельского хозяйства Российской Федерации

2 ПРИНЯТ И ВВЕДЕН В ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ Постановлением Госстандарта России № 133 от 27.04.94

3 ВВЕДЕН ВПЕРВЫЕ

© Издательство стандартов, 1994

Настоящий стандарт может быть целиком или частично опубликован и распространен в качестве официального издания без разрешения Госстандарта России

II

ГОСТ Р 50667-94

СОДЕРЖАНИЕ

1 Область применения	1
2 Нормативные ссылки	1
3 Общие технические требования	2
4 Требования безопасности	4
5 Правила приемки	5
6 Методы испытаний	5
7 Транспортирование и хранение	14
8 Гарантии изготовителя	14
Приложение А	15

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ СТАНДАРТ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ГОРМОНЫ ГОНАДОТРОПНЫЕ

Общие технические условия

Hormones. Gonadotropins. Specifications

Дата введения 1995-01-01

1 ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящий стандарт распространяется на гонадотропные гормоны — гонадотропиновый гормон свертка крови жеребых гобил (ГСЖК), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ) и лютеинизирующий гормон (ЛГ) — стандарты, предназначенные для определения гормональной активности гонадотропных гормонов, используемых для лечения некоторых форм бесплодия у сельскохозяйственных животных и пушных зверей, а также стимуляции суперовуляции у коров-доноров эмбрионов и повышения плодоношести у свиноматок.

2 НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящем стандарте использованы ссылки на следующие стандарты и технические условия:

ГОСТ 4233—77 Натрий хлористый. Технические условия

ГОСТ 6709—72 Вода дистиллированная. Технические условия

ГОСТ 7625—86 Бумага этикеточная. Технические условия

ГОСТ 9284—75 Стекла предметные для микропрепараторов. Технические условия

ГОСТ 12301—81 Коробки из картона, бумаги и комбинированных материалов. Общие технические условия

ГОСТ 13357—87 Ящики дощатые для кондитерских изделий. Технические условия

ГОСТ 14192—77 Маркировка грузов

ГОСТ 18300—87 Спирт этиловый ректифицированный технический. Технические условия

Издание официальное

ГОСТ Р 50667-94

- ГОСТ 18510-87 Бумага писчая. Технические условия
ГОСТ 21241-89 Пинцеты медицинские. Общие технические требования и методы испытаний
ГОСТ 22967-90 Шприцы медицинские инъекционные многократного применения. Общие технические требования и методы испытаний
ГОСТ 24061-89 Препараты биологические сухие. Метод определения влажности
ГОСТ 24104-88 Весы лабораторные общего назначения и образцовые. Общие технические условия
ГОСТ 25336-82 Посуда и оборудование лабораторные стеклянные. Типы, основные параметры и размеры
ГОСТ 25377-82 Иглы инъекционные многократного применения. Технические условия
ГОСТ 28085-89 Препараты биологические. Метод бактериологического контроля стерильности
ГОСТ 64-009-86 Колпачки и прокладки алюминиевые к флаконам и бутылкам для лекарственных средств, крови и кровезаменителей
ТУ 38.006-108-90 Пробка АБ резиновая
ТУ 38.106-293-78 Пробка резиновая для укупорки эндокринных и других лекарственных препаратов
ТУ 38.106-416-82 Пробка резиновая для лиофилизации биологических препаратов
ТУ 46-21-936-74 Сыворотка крови лошадей
ТУ 64-2-10-87 Флаконы из трубы стеклянной для лекарственных средств
ТУ 64-3-218-85 Гонадотропин хорионический для ветеринарии

3 ОБЩИЕ ТЕХНИЧЕСКИЕ ТРЕБОВАНИЯ

3.1 Гонадотропные гормоны — стандарты, полученные из сыворотки крови жеребых кобыл (ГСКЖ), гипофизов свиней — фолликулостимулирующий (ФСГ), передней доли гипофизов крупного рогатого скота — лютеинизирующий (ЛГ), должны соответствовать требованиям настоящего стандарта и изготавляться по технологическим инструкциям, утвержденным установленном порядке.

3.2 Срок годности лиофильно высушенных гонадотропных стандартов (ГСЖК, ФСГ и ЛГ) — 3 года с момента изготовления при температуре хранения 2—10°C.

3.3. Характеристика

3.3.1 Гонадотропные гормоны (ГСЖК, ФСГ и ЛГ) — стандарты по физико-химическим и биологическим показателям должны соответствовать требованиям и нормам, указанным в таблице 1.

Таблица 1

Наименование показателя	Характеристика и норма		
	ГСЖК	ФСГ	ЛГ
Внешний вид	Сухая аморфная масса		
Цвет	Белый или се-	Белый или серовато-жел-	
Наличие механических примесей	ровато-белый	тый	
Растворимость		Не допускается	
Массовая доля золы, %, не более			
Стерильность	4	4	4
Безвредность		Должен быть стерильным	
Анафилактогенность		Должен быть безвредным	
Активность гормональная во флаконе, не менее:			
м.е. (мышьячная единица)	1400
ИЕ (международная единица)	500	500	1000
Соотношение ФСГ/ЛГ в условных единицах	2:1—3:1	—	—

3.4 Упаковка

3.4.1. Гонадотропный гормон (вместе с наполнителем) фасуют по 2 см³ во флаконы из нейтрального стекла вместимостью 5 см³ по ТУ 64-2-10 или по ТУ 64-0709-10, укупоривают стерильными пробками по ТУ 38.106-416 или по ТУ 38.106-293 и обкапывают алюминиевыми колпачками по ОСТ 64-009.

Погрешность фасовки должна составлять +5%.

3.4.2. На каждый флакон наклеивают этикетку из бумаги по ГОСТ 7625 или ГОСТ 18510 или несмываемой краской по стеклу наносят надпись с указанием: наименования предприятия-изготовителя, наименования препарата, номера серии, гормональной активности препарата в мышьячных единицах (м.е.), международных единицах (ИЕ), даты изготовления (месяц, год), срока годности.

3.4.3. Флаконы с препаратом укладывают в картонные коробки с наличием гнезд или перегородок по ГОСТ 12301, обеспечивающих целостность препарата (стандарты).

ГОСТ Р 50667-94

В каждую коробку с гонадотропным гормоном вкладывают наставление по применению препарата.

На каждую коробку наклеивают этикетку с указанием: наименования предприятия-изготовителя, наименования препарата, обозначения «Стандарт», количества флаконов в коробке, даты изготовления (месяц, год), срока годности, условий хранения, гормональной активности препарата во флаконе в мышных единицах (м.е.) и международных единицах (ИЕ), номера серии, номера контроля, обозначения настоящего стандарта.

3.4.4 Коробки с гонадотропным гормоном упаковывают в дощатые ящики по ГОСТ 13357 массой брутто не более 20 кг, которые при соблюдении условий транспортирования должны обеспечивать сохранность и целостность флаконов с препаратом.

Внутрь каждого ящика вкладывают контрольный лист с указанием: наименования препарата и его количества, номера серии, даты упаковки, фамилии или номера упаковщика.

3.5. Маркировка

3.5.1 На каждое грузовое место наносят транспортную маркировку по ГОСТ 14192 с указанием манипуляционных знаков: «Осторожно, хрупко!», «Боится нагрева» и предупредительную, надпись «Биопрепараты».

Маркировка, характеризующая данные об упакованной продукции, должна содержать следующие обозначения: наименование предприятия-изготовителя, наименование препарата, его количество в ящике, срок годности, дату изготовления, условия хранения, номер серии, обозначение настоящего стандарта.

3.5.2 Совмещение транспортной маркировки и маркировки, характеризующей данные об упакованной продукции, на одной стороне транспортной тары не допускается.

4 ТРЕБОВАНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ

4.1 Гормоны гонадотропные относятся к группе Б.

4.2 Требования безопасности, производственной санитарии и санитарно-противоэпидемического режима выполняются в соответствии с «Правилами техники безопасности, производственной санитарии и санитарно-противоэпидемического режима для предприятий по производству бактериальных и вирусных препаратов», утвержденными Минздравом СССР 30 августа 1979 г. и «Правилами безопасности, производственной санитарии, охранно-карантинного и ветеринарно-санитарного режимов на предприятиях биологической промышленности», утвержденными Главным управлением ветеринарии Госагропрома СССР 14 июля 1989 г.

5 ПРАВИЛА ПРИЕМКИ

5.1 Гонадотропные гормоны принимают сериями.

Под серией понимают любое количество гонадотропного препарата (ГСЖК, ФСГ или ЛГ), полученное за один технологический цикл и оформленное одним документом о качестве (паспорт).

5.2 Каждая серия гонадотропных стандартов (ГСЖК, ФСГ, ЛГ) должна быть принята контролером предприятия-изготовителя.

5.3 Для контроля качества гонадотропного гормона составляют выборку из упаковочных единиц, отобранных в разных местах серии, в количестве, определяемом по формуле $n = 0,4\sqrt{N}$, где n — отобранные для испытания препарата количество упаковочных единиц (объем выборки), N — количество упаковочных единиц в серии, 0,4 — постоянный коэффициент выборки. Из выборки методом случайного отбора берут 20 флаконов.

5.4 При получении неудовлетворительных результатов испытаний хотя бы по одному показателю по нему проводят повторные испытания на удвоенном количестве флаконов с препаратом.

Результаты повторных испытаний распространяют на всю серию.

При получении неудовлетворительных результатов повторной проверки испытуемую серию бракуют.

5.5 По требованию потребителя проверку качества стандарта гонадотропных препаратов проводит комиссияно на предприятии-изготовителе Всероссийский государственный научно-исследовательский институт контроля, стандартизации и сертификации ветеринарных препаратов (ВГНКИ).

6 МЕТОДЫ ИСПЫТАНИЯ

6.1 Метод отбора проб

6.1.1 Из проб, отобранных по 3.3, 10 флаконов используют для испытания, а остальные 10 флаконов хранят в архиве предприятия-изготовителя в течение 3,5 лет.

6.2 Для определения внешнего вида, цвета, наличия или отсутствия механической примеси флаконы с препаратом подвергают визуальному осмотру. Одновременно проверяют прочность упаковки (укупорки).

6.3 Растворимость стандартов гонадотропных препаратов определяют путем добавления в 2 флакона по 10 см³ физиологического раствора или дистиллированной воды.

6.4 Определение массовой доли влаги

Определение массовой доли влаги проводят по ГОСТ 24061.

6.5 Определение стерильности

Стерильность гормона определяют по ГОСТ 28085.

6.6 Определение безвредности

6.6.1 Аппаратура, материалы, реактивы

Шприцы вместимостью 1 и 10 см³ по ГОСТ 22967.

Иглы инъекционные по ГОСТ 25377.

Натрий хлористый по ГОСТ 4233.

Вода дистиллированная по ГОСТ 6709.

Мыши белые массой 18—20 г.

Свинки морские массой 350—400 г.

6.6.2 Проведение испытаний

Содержимое двух флаконов растворяют в 10 см³ стерильного физиологического раствора. Пять клинически здоровым морским свинкам живой массой 300—400 г подкожно в область паха вводят по 1,0—1,5 см³ раствора препарата и по 0,5 см³ раствора препарата пяти здоровым белым мышам массой 18—20 г подкожно в область спины. Наблюдение за животными ведут в течение 10 сут.

6.6.3 Обработка результатов

Все подопытные животные должны оставаться клинически здоровыми в течение 10 сут. При гибели одной морской свинки или мыши проверку препаратов повторяют на удвоенном количестве животных. При гибели хотя бы одного животного в повторном опыте препарат бракуют.

6.7 Проверка на анафилактогенность

6.7.1 Аппаратура, материалы, реактивы

Шприцы вместимостью 1 и 2 см³ по ГОСТ 22967.

Иглы инъекционные по ГОСТ 25377.

Натрий хлористый по ГОСТ 4233.

Спирт этиловый технический по ГОСТ 18300.

Вода дистиллированная по ГОСТ 6709.

Сыворотка крови лошадей по ТУ 46-21-936.

Свинки морские массой 300—400 г.

6.7.2 Проведение испытания

Для сенсибилизации шести морским свинкам однократно подкожно вводят 0,15—0,20 см³ сыворотки крови лошадей. Через 14—21 сут трем морским свинкам (опытная группа) внутрисердечно вводят 1,5—2,0 см³ предварительно растворенного в 10 см³ физиологического раствора гонадотропного гормона ГСЖК, ФСГ или ЛГ. Оставшимся трем морским свинкам (контрольная группа) внутрисердечно вводят 1,5—2,0 см³ сыворотки крови лошадей.

6.7.3 Обработка результатов

Наблюдения за животными обеих групп ведут в течение 1 сут. Как правило, морские свинки контрольной группы гибнут от ана-

филакического шока или у них проявляется сильная аллергическая реакция (парез конечностей, непроизвольное мочеиспускание, боковое положение, учащенное дыхание).

Анафилактическая реакция у сенсибилизованных морских свинок опытной группы должна отсутствовать.

При проявлении анафилактических реакций у животных опытной группы серию гонадотропного гормона считают анафилактогенной и бракуют.

6.8 Определение гормональной активности гонадотропного стандарта — ГСЖК в мышных единицах (м.е./см³) и гонадотропного стандарта — ГСЖК, ФСГ и ЛГ в интернациональных единицах

6.8.1 Определение гормональной активности стандарта ГСЖК в мышных единицах (м.е./см³)

6.8.1.1 Аппаратура, материалы, реактивы

Весы торсионные.

Весы лабораторные с наибольшим пределом взвешивания 200 г второго класса точности по ГОСТ 24104.

Шприцы вместимостью 1 см³ по ГОСТ 22967.

Иглы инъекционные по ГОСТ 25377.

Пинцеты медицинские по ГОСТ 21241.

Натрий хлористый, по ГОСТ 4233.

Раствор физиологический.

Вода дистиллированная по ГОСТ 6709.

Мышь белая — самки массой 7,0—9,0 г в возрасте 17—21 сут.

6.8.1.2 Подготовка к испытанию

Содержание флакона растворяют в 10 см³ стерильного физиологического раствора. Из полученного раствора делают разведение стерильным физиологическим раствором 1:23, 1:27, 1:31, которые соответствуют гормональной активности 120; 140; 160 мышных единиц в 1 см³ (м.е./см³).

6.8.1.3 Проведение испытания

На каждое разведение берут пять белых мышей, которым под кожу в область спины вводят по 0,2 см³ испытуемого раствора гонадотропного стандарта. Пяти белым мышам препарат не вводят (контрольная группа). Через 76 ч мышей усыпляют, вскрывают брюшную полость, извлекают матку с яичниками, тщательно очищают от соединительной и жировой ткани и взвешивают на торсионных весах. Исследования проводят в 3-кратной повторности.

6.8.1.4 Обработка результатов

Реакцию считают положительной при увеличении массы матки с яичниками не менее чем в два раза по отношению к контроль-

ГОСТ Р 50667—94

ной группе при разведении стандарта 1:27 (140 м.е./см³) и отрицательной при разведении 1:23 или 1:31.

Учитывая разведение стандарта в 10 см³ физиологического раствора, полученные результаты испытаний умножают на 10. Гормональная активность должна быть не менее 1400 мышечных единиц (м.е.) во флааконе.

6.8.2 Определение гормональной активности стандарта — ГСЖК и ФСГ в международных единицах (ИЕ)

6.8.2.1 Аппаратура, материалы, реактивы
Весы лабораторные второго класса точности с пределом взвешивания до 200 г по ГОСТ 24104.

Пинцеты медицинские по ГОСТ 21241.

Ножницы медицинские.

Колбы стеклянные вместимостью 50, 100, 250 см³ по ГОСТ 25336.

Шприцы вместимостью 1 и 2 см³ по ГОСТ 22967.

Пипетки вместимостью 5 и 10 см³.

Натрий хлористый по ГОСТ 4233, изотонический раствор.

Эфир серный (наркозный) по ГФ-Х.

Чашки Петри по ГОСТ 25336.

Вода дистиллированная по ГОСТ 6709.

Международный стандарт гонадотропного гормона сыворотки крови жеребых кобыл — ГСЖК или национальные стандарты ГСЖК (Россия, Германия, США, Франция, Голландия) с активностью 1000 ИЕ во флааконе.

Гонадотропин лорионический (ХГ) по ТУ 64—3—218—85.

Крысы белые — самки массой 40—45 г в возрасте 18—21 сут.

6.8.2.2 Подготовка к испытанию

Приготовление раствора гонадотропина лорионического (ХГ)

Два флаакона по 1000 ЕД лорионического гонадотропина растворяют в 25 см³ стерильного физиологического раствора до получения раствора препарата с активностью 80 ЕД/см³, который используют для приготовления рабочих растворов лорионического гонадотропина для обработки 50 крыс.

Приготовление раствора стандарта

Рабочий раствор (10 ИЕ/см³) готовят разведением одного флаакона (1000 ИЕ) международного стандарта или национальных стандартов по 6.8.2.1 в 100 см³ стерильного физиологического раствора.

Далее разведение рабочего раствора стандарта до необходимой концентрации гормона для введения инфузионным самкам крыс готовят, как указано в таблице 2.

Таблица 2

Разведение испытуемого препарата, стандарта	Предполагаемая активность во флаконе, ИЕ	Доза на животное, ИЕ·cm ²	Объем, см ³		
			рабочего раствора препарата, стандарта ГСЖК, ФСГ	рабочего раствора ХГ (хорионического гонадотропина)	физиологического раствора
1-е разведение	400	2,8 7,0	2,8 7,0	5,0 5,0	32,2 28,0
2-е разведение	500	2,8 7,0	2,8 7,0	5,0 5,0	32,2 28,0
3-е разведение	600	2,8 7,0	2,8 7,0	5,0 5,0	32,2 28,0
Стандарт	1000	2,8 7,0	2,8 7,0	5,0 5,0	32,2 28,0

Приготовление раствора испытуемого стандарта.

Содержание флакона (или ампулы) испытуемого стандарта разводят в 50 см³ стерильного физиологического раствора (10 ИЕ/см³).

Рабочие растворы получают разведением 0,83; 1,0 и 1,25 см³ исходного раствора стерильным физиологическим раствором до 10 см³.

Рабочие растворы испытуемого стандарта применяют для введения инфузиальным самкам белых крыс по схеме, приведенной в таблице 2.

6.8.2.3 Проведение испытания

Каждую дозу проверяемого препарата стандарта (А) по отношению к известному стандарту (В) испытывают на 10 инфузиальных самках белых крыс. Животным два раза в день с интервалом 7 ч в течение 4 сут вводят подкожно в область спины 0,350 (малая доза — А¹, В¹) и 0,875 ИЕ (большая доза — А², В²) гонадотропного гормона сыворотки крови жеребых кобыл — ГСЖК или ФСГ и 5,0 ЕД гонадотропина хорионического, содержащихся в 0,5 см³ изотонического раствора.

На пятые сутки крысы усыпляют, взвешивают массу тела с точностью до 0,5 г, вскрывают брюшную полость, извлекают оба яичника и тщательно освобождают от жировой и соединительной ткани, не допуская нарушения целостности фолликула и подсыхания.

ГОСТ Р 50667-94

ния яичников. Оба очищенных яичника взвешивают на торсионных весах с точностью до 0,5 мг.

6.8.2.4 Обработка результатов

Расчет значений A и B

Для расчета используют полученные средние значения массы яичников и массы тела в каждой группе.

$$A, B_{(1 \dots n)} = \frac{\text{масса яичников крысы}}{\text{масса тела крысы}} \cdot 100.$$

Расчет критерия

Для этого выборку всех значений для малой и большой доз испытуемого и известного стандарта (A^1 и B^1 , A^2 и B^2) упорядочивают по рангам, при этом минимальное и максимальное значения (A и B) получают наименьшие ранги. Если число наблюдений нечетное, то среднее наблюдение не получает никакого ранга, а если четное — оно получает наивысший ранг.

Для каждой выборки (состоящей из данных, полученных при расчете действия одной дозы испытуемого и известного стандарта) определяется сумма ранговых чисел Ип и Ис (где Ип — сумма ранговых чисел испытуемого стандарта, Ис — сумма ранговых чисел известного стандарта при применении одной дозы).

Приналежность данных к одной общей совокупности, критерий (Z), рассчитывают по формуле

$$Z = \frac{2I - I^n(I^n + C^n + 1) + 1}{\sqrt{I^n(I^n + C^n + 1) \cdot \frac{I^n}{3}}},$$

где I — меньшая сумма рангов;

I^n — число животных в соответствующей группе при обработке определенной дозой испытуемого стандарта;

C^n — число животных в соответствующей группе при обработке определенной дозой стандарта;

I^e — число животных в соответствующей группе при обработке определенной дозой известного стандарта.

При всех значениях критерия ($Z = 1,96$), независимо от знака, считается, что число выборки принадлежит к одной гормональной активности испытуемого стандарта (A_n) и рассчитывается по формуле

$$A_n = IA \text{ анти} \log \frac{0,4(A^2 - A^1 - B^2 - B^1)}{A^2 + A^1 + B^2 + B^1},$$

где IA — предполагаемая гормональная активность испытуемого стандарта в 1 флаконе (ИЕ);

A^1 — среднее арифметическое значений отношений массы яичников к массе тела крыс в группе с малой дозой испытуемого стандарта; A^2 — среднее арифметическое значений отношений массы яичников к массе тела крыс в группе с большой дозой известного стандарта; B — среднее арифметическое значений отношений массы яичников к массе тела крыс в группе с малой дозой испытуемого стандарта; B^2 — среднее арифметическое значений отношений массы яичников к массе тела крыс в группе с большой дозой известного стандарта; 0,4 — логарифм отношения между дозами (log).

В случае, когда экспериментальные выборки испытуемого стандарта и известного стандарта не принадлежат к одной совокупности, когда нет различия в реакции яичников на малую и большую дозу вводимого стандарта, опыт повторяют. При получении аналогичных результатов в повторном опыте проводят новое определение при изменении предполагаемой активности испытуемого стандарта.

6.8.2.5 Обработка результатов

Реакцию считают положительной, если по каждой дозе испытуемого и известного стандартов выборки $A^1(1\dots n)$ и $B^1(1\dots n)$, $A^2(1\dots n)$ и $B^2(1\dots n)$ принадлежат к одной совокупности ($Z = 1,96$).

Средние величины A^1 , A^2 и B^1 , B^2 по группам с дозой соответственно 2,8 и 7,0 ИЕ не должны превышать значений A^2 и B^2 .

Средняя расчетная величина гормональной активности испытуемого стандарта по трем исследованиям должна составлять не менее 90 и не более 110% предполагаемой активности (ИА).

Гормональную активность выражают в международных единицах во флаконе.

6.9. Определение лютеинизирующей активности стандарта

6.9.1 Аппаратура, материалы, реактивы

Микроскоп бинокулярный стереоскопический МБС-9 (или другой аналогичный по своей разрешающей способности микроскоп).

Пинцеты вместимостью 1,0, 5,0 и 10,0 см³.

Колбы стеклянные вместимостью 50, 100 и 250 см³ по ГОСТ 25336.

Стекла предметные для микропрепараторов по ГОСТ 9284.

Ножницы медицинские.

Пинцеты медицинские по ГОСТ 21241.

Шприцы вместимостью 1 см³ по ГОСТ 22967.

Флаконы вместимостью 10 "м" по ТУ 54-2-10.

Пробки резиновые по ТУ 32-002-108.

Лейкопластирь.

ГОСТ Р 50667—94

Натрий хлористый по ГОСТ 4233.

Стандарт лютеинизирующего гормона в международных единицах (США или Голландия), в дальнейшем можно использовать отечественный стандарт; препарат ГСЖК.

6.9.2 Подготовка к испытанию

6.9.2.1 Приготовление раствора препарата ГСЖК

Один или два флакона ГСЖК с общей активностью 2500 м.е. см³ растворяют в 50 см³ стерильного физиологического раствора, который используют в последующем в качестве исходного раствора (50 м.е./см³).

Для приготовления 10 см³ рабочего раствора, содержащего 3 м.е. в 0,2 см³, необходимо 3 см³ исходного раствора с активностью 15 м.е./см³ разбавить до 10 см³ стерильным физиологическим раствором.

Исходный раствор ГСЖК разливают по 3 см³ во флаконы, закрывают резиновыми пробками и хранят при температуре минус 20 С в течение 1 мес.

Рабочий раствор ГСЖК готовят непосредственно перед употреблением.

6.9.2.2 Приготовление рабочего раствора испытуемого стандарта

Содержимое ампулы (1000 ИЕ лютеинизирующего гормона) растворяют до 10 см³ стерильным физиологическим раствором, который используют в качестве исходного раствора (100 ИЕ/см³).

Для приготовления рабочего раствора с активностью 10 ИЕ/см³ необходимо 0,6 см³ исходного раствора разбавить до 0,6 см³ стерильным изотоническим раствором.

Из рабочего раствора делают разведения стерильным физиологическим раствором 1:14, 1:6,5, 1:4, 1:2,75 и 1:2, которые соответствуют гормональной активности в 0,3 см³ раствора — 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0 ИЕ — вводимого одному животному в соответствии с таблицей 3.

6.9.2.3 Приготовление раствора стандарта

Рабочий раствор (10 ИЕ) готовят из исходного раствора стандарта (100 ИЕ см³) путем разведения исходного раствора 1:9.

В последующем из рабочего раствора готовят ряд разведений для введения мышам, как указано в таблице 3.

6.9.3 Проведение испытания

На каждое разведение испытуемого и известного стандарта берут пять мышей, которым подкожно в область спины вводят 3 м.е. ГСЖК в объеме 0,2 см³ стерильного физиологического раствора. Контрольным пятью мышкам вводят ГСЖК в той же дозе.

Таблица 3

Разведение стандарта	Активность ИЕ в 0,3 см ³	Объем рабочего раствора стандарта, см ³	Объем стерильного физиологического раствора, см ³
1-е разведение	0,2	0,2	2,8
2-е *	0,4	0,4	2,6
3-е *	0,6	0,6	2,4
4-е *	0,8	0,8	2,2
5-е *	1,0	1,0	2,0

Через 48 ч мышам опытной группы подкожно в область спины вводят по 0,3 см³ раствора испытуемого стандарта из каждого разведения.

Пяти мышкам контрольной группы препарат не вводят.

Через 16–18 ч мышей усыпляют, вскрывают брюшную полость, извлекают матку с яичниками и помещают в растянутом положении между двумя предметными стеклами, которые соединяют по краям полоской лейкопластиря.

Гормональную активность испытуемого стандарта проверяют в соответствии со схемой, приведенной в приложении А. Реакцию учитывают под микроскопом при увеличении 1×40.

6.9.4 Обработка результатов

Реакцию считают положительной, когда у трех из пяти самок мышей при наибольшем разведении испытуемого стандарта по отношению к известному стандарту происходит овуляция и в ампулообразном расширении обнаружена одна или более яйцеклеток.

Гормональную активность выражают в интернациональных единицах (ИЕ) во флаконе.

Гормональная активность испытуемого стандарта по отношению к известному стандарту должна быть в пределах $\pm 0,4$ ИЕ.

При отклонении гормональной активности испытуемого стандарта по отношению к известному, выходящему за пределы $\pm 0,4$ ИЕ, проводят дополнительные исследования не менее чем в двухкратной повторности, уменьшая или увеличивая предполагаемую активность испытуемого стандарта.

Отклонения гормональной активности испытуемого стандарта по отношению к известному не должны превышать 10%.

6.10. Определение соотношения фолликулостимулирующего и лутенизирующего гормонов в испытуемом ГСЖК

6.10.1 Соотношение ФСГ/ЛГ в испытуемом стандарте устанавливают делением общей активности, определяемой по 6.8, на лю-

ГОСТ Р 50667-94

тенинизирующую активность, определяемую по 6.9. Например, общая гормональная активность составляет 2500 ИЕ, а активность лютеинизирующего гормона — 1000 ИЕ; следовательно, соотношение ФСГ/ЛГ в испытуемом стандарте соответствует 2,5:1, которое выражается в условных единицах (у.е.).

7 ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ И ХРАНЕНИЕ

7.1 Стандарты гонадотропных препаратов хранят на предприятии-изготовителе и в организации-потребителе в сухом закрытом темном месте, в коробках заводской упаковки при температуре (2—10)°С.

7.2 Транспортируют стандарты (ГСЖК, ФСГ или ЛГ) всеми видами транспорта в соответствии с правилами перевозок скоропортящихся грузов и багажа, действующими на данном виде транспорта.

8 ГАРАНТИИ ИЗГОТОВИТЕЛЯ

8.1 Изготовитель гарантирует соответствие качества гонадотропных гормонов требованиям настоящего стандарта при соблюдении условий хранения и транспортирования.

8.2 Гарантийный срок хранения гормонов — 3 года со дня изготовления.

ГОСТ Р 50667-94

Схема проведения проверки горючесъёмной активности изотопным излучающим отечественного стандарта

ГОСТ Р 50667-94

УДК 636.085.3 : 006.354

P31

Ключевые слова: гормоны гонадотропные, характеристика, упаковка, маркировка, требование безопасности, приемка, методы испытаний, транспортирование, хранение, гарантии изготовителя

ОКП 93 5813

**Редактор Т. И. Василенко
Технический редактор В. И. Прусакова
Корректор М. С. Кабашова**

Сдано в набор 02.06.94. Подл. в печ. 28.06.94. Усл. печ. л. 1.16. Усл. кр.-отл. 1.16.
Уч.-изд. л. 1.07. Чир. 210 экз. С 1179.

Гос. сан. лаб. Пищев. Издательство стандартов, 107076, Москва, Каланчевский пер., 14.
Тип. «Московский печатник», Москва, Лубянский пер., 6. Зэк. 183.