

## ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

### 5.2.5 Сырье животного происхождения для производства иммунологических лекарственных средств для ветеринарного применения

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на сырье животного происхождения, которые могут быть использованы в процессе производства иммунобиологических лекарственных средств, применяемых в ветеринарии.

#### ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Для производства иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств могут использоваться различное сырье животного происхождения (например, куриные эмбрионы, сыворотка, трипсин, сывороточный альбумин и др.).

Требования, изложенные в этом разделе, применяются к серийно производимому сырью животного происхождения, используемым на всех стадиях производства, например, в питательных средах или в качестве добавок в продукт на стадии смешивания. Эти требования не применяются при контроле посевного материала или клеток-продуцентов животного происхождения, требования к которым приведены в других фармакопейных статьях, таких как общая фармакопейная статья «Вакцины для ветеринарного применения и общая фармакопейная статья «Культуры клеток для ветеринарного применения».

#### ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И ТРЕБОВАНИЯ

Сырье животного происхождения должно соответствовать требованиям Фармакопеи Евразийского экономического Союза (при наличии соответствующей фармакопейной статьи).

На использование сырья животного происхождения установлены ограничения с целью обеспечения безопасности в отношении патогенных

микроорганизмов, которые могут присутствовать в них, а также ветеринарно-санитарными и/или регуляторными положениями в отношении наличия специфических антигенов (живых или инактивированных).

Общие принципы:

- рекомендуется минимизировать во всех возможных случаях, использование сырья животного происхождения:

- если не установлено иное, использование сырья животного происхождения в качестве компонентов лекарственных средств является неприемлемым, за исключением случаев, когда данные вещества подвергаются обработке, валидированной на способность инактивации живых посторонних агентов.

Общие требования:

- при обнаружении или подозрении наличия любого живого постороннего агента в серии сырья (после инактивации и/или обработки, если применимо) следует запретить использование данной серии или использовать ее только в исключительных и обоснованных случаях; для его использования должна быть проведена дальнейшая обработка, которая гарантирует устранение или инактивацию постороннего агента с последующими испытаниями, подтверждающими устранение или инактивацию посторонних агентов;

- любая серия сырья, которая, согласно результатам оценки рисков, может вызвать вследствие наличия инактивированных посторонних агентов неприемлемый обнаруживаемый иммунный ответ у видов животных, для которых предназначено лекарственное средство, не должна использоваться для производства этого иммунобиологического ветеринарного лекарственного средства.

## УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ

Ни отдельная мера предосторожности, ни комплекс мероприятий не могут гарантировать безопасность использования сырья животного происхождения, однако они могут снизить риск при их использовании.

Производителю иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств необходимо учитывать эти обстоятельства при выборе сырья животного происхождения для использования в производстве и приводить оценку рисков, принимая во внимание происхождение вещества или технологию их получения. Любой остаточный риск должен быть оценен в связи с возможной пользой от использования такого сырья при производстве иммунобиологического ветеринарного лекарственного средства.

### *1. ОЦЕНКА РИСКА*

При оценке риска необходимо учитывать заболевания животных, встречающиеся в стране происхождения животных, используемых как источник сырья, возможные инфекционные заболевания, характерные для этих видов животных, и возможный инфекционный титр в исходном органе или ткани. Из этой информации, в рамках оценки риска, составляется перечень посторонних агентов, которые могут присутствовать в сырье. Необходимо оценить риск контаминации сырья и, как следствие, возможность получения иммунобиологического ветеринарного лекарственного средства с наличием живых посторонних агентов. Также следует учитывать риск контаминации сырья на заключительном этапе производства вакцин и, как следствие, получение иммунобиологического ветеринарного лекарственного средства с наличием живых или инактивированных посторонних агентов.

При необходимости оценка риска должна быть повторена и мероприятия по управлению рисками, описанные ниже, должны быть переоценены и пересмотрены, чтобы учесть изменения:

- в частоте случаев заболеваний в стране или странах происхождения животных, используемых как источник сырья, включая появляющиеся болезни (новые патогенные микроорганизмы).

### *2. КОНТРОЛЬ РИСКОВ*

Для каждого из потенциальных посторонних агентов, установленных в ходе оценки риска, и с учетом предполагаемого назначения сырья, риск

должен контролироваться с помощью одной из ниже приводимых мер или их комбинации:

- установление ограничений на источники материала и их инспекции;
- использование валидированных процедур инактивации;
- демонстрация способности технологических процессов удалять или

инактивировать посторонние агенты:

- проведение испытаний на наличие посторонних агентов.

## ТРЕБОВАНИЯ К СЫРЬЮ ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

### *1. ИСТОЧНИК*

Все сырье животного происхождения, используемые в производстве (включая смешивание) иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств, должны быть из известного или зарегистрированного источника (включая страну происхождения и виды исходных животных и тканей).

### *2. ПОЛУЧЕНИЕ*

Сырье животного происхождения получают из гомогенного нерасфасованного сырья, имеющего номер серии (лот, партия). Серия может содержать материал, полученный из требуемого количества животных, но после формирования и присвоения ей номера к серии не могут быть добавлены дополнительные материалы или проведены иные операции, связанные с возможным риском её контаминации.

Метод производства, используемый для получения сырья животного происхождения из исходных материалов, должен способствовать удалению и/или инактивации посторонних агентов.

### *3. ИНАКТИВАЦИЯ И/ИЛИ ДРУГИЕ СТАДИИ ОБРАБОТКИ ДЛЯ УДАЛЕНИЯ ПОСТОРОННИХ АГЕНТОВ*

Процедура инактивации и/или другие выбранные стадии обработки должны быть валидированы на способность к снижению в сырье титра потенциальных посторонних агентов не менее, чем на 6,0 lg.

Валидация процедуры инактивации проводится на соответствующем репрезентативном наборе вирусов различных типов и размеров (в оболочке и

без оболочки, ДНК и РНК-вирусы, одоноцепочечные или двухцепочечные, температуроустойчивые и кислотоустойчивые), включая вирусы с различной степенью резистентности, с учетом предполагаемого типа процедур и вирусов, которые могут присутствовать в материале. В качестве доказательства эффективности процедуры очистки могут использоваться ссылки на опубликованные литературные источники и/или экспериментальные данные, полученные производителем, при этом, они должны быть применимы к реальным условиям производства и процедурам инактивации обработки сырья. Для инактивированных иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств метод, используемый для инактивации активного компонента, также может быть валидирован на способность инактивации возможных контаминирующих агентов из сырья животного происхождения, используемых в производстве этого активного компонента.

#### *4. ИСПЫТАНИЯ*

В зависимости от результата, полученного при оценке риска, и имеющихся данных валидации любой используемой процедуры инактивации, испытания на наличие посторонних агентов могут быть проведены для каждой серии до и/или после стадии инактивации. Для анализа сырья на отсутствие посторонних агентов для получения испытуемого образца любые твердые частицы растворяют или суспендируют в подходящей питательной среде. Анализу подвергается достаточное количество образца, обеспечивающее проведение испытания с достаточной чувствительностью, согласно результатам валидации методики. Аналогично испытаниям на наличие живых посторонних агентов, в зависимости от выявленных рисков может потребоваться проведение испытаний на наличие инактивированных и живых посторонних агентов. Образец от каждой серии сырья проверяется на наличие посторонних вирусов общими и специфическими методами. При валидации методик данных испытаний должны быть определены чувствительность и специфичность для обнаружения соответствующего набора потенциальных посторонних вирусов. Для проведения испытаний на

наличие посторонних вирусов используются пригодные чувствительные культуры клеток, включая первичные клетки, полученные от тех же видов животных, что и анализируемое вещество.

Заражённые культуры клеток в течение 3х пассажей ежедневно в течение не менее 7 суток обследуются на наличие цитопатических эффектов. Заражённые куриные эмбрионы в течение 3х пассажей исследуются на присутствие возможных контаминирующих агентов.

Часть клеток, взятая по окончании испытаний, проверяется на наличие специфических вирусов. Специфические вирусы, подлежащие проверке, представляют собой потенциальные посторонние вирусы, которые были определены в ходе оценки риска и могли быть не обнаружены с помощью общего испытания. Испытание на наличие пестивирусов проводится, если вид животных - источников вещества, восприимчив к ним.

Бактерии и грибы. Перед использованием сырья проверяют на стерильность и при необходимости подвергают стерилизации для инактивации присутствующих в них бактерий и грибов.

Микоплазмы. Перед использованием сырья проверяются на отсутствие микоплазм и при подтверждении их наличия подвергают инактивации.