

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

ВЕЩЕСТВА ЖИВОТНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ ДЛЯ ПРОИЗВОДСТВА ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

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

Требования, изложенные в этом разделе, применяются к серийно производимым веществам 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 текстах, таких как фармакопейная статья *Вакцины, для ветеринарного применения* и раздел *Культуры клеток для ветеринарного применения*.

2. ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ И ТРЕБОВАНИЯ

Термины и определения:

- анализ риска - процесс, включающий в себя идентификацию опасности, оценку риска, управление риском и информирование о риске;
- безопасность сырья животного происхождения - состояние, при котором отсутствует недопустимый риск, связанный с причинением вреда продукцией здоровью человека и животных, окружающей среде, которое определяется соответствием его ветеринарным и санитарным гигиеническим требованиям и нормам законодательства в области ветеринарии;
- валидация — подтверждение на основе представления объективных свидетельств того, что требования, предназначенные для конкретного использования или применения метода, технологии, процедуры, выполнены;
- инактивация – обезвреживание, процесс обработки продукции

животного происхождения, обеспечивающий ее безопасность для человека и животных;

- оценка риска - определение вероятности контаминации лекарственного иммунобиологического средства ветеринарного назначения посторонним агентом, а также биологических и экономических последствий заноса, фиксации и распространения патогенного возбудителя на территории страны (региона);

- остаточный риск - риск контаминации иммунобиологического лекарственного средства ветеринарного назначения посторонним агентом, оставшийся после осуществления мероприятий по управлению рисками;

- вещества (сырье) животного происхождения (для производства иммунобиологических лекарственных средств ветеринарного назначения) - органы, железы, ткани и органические жидкости, используемые для изготовления фармацевтических продуктов, полученные от животных, признанных здоровыми по результатам ветеринарно-санитарной экспертизы;

- риск - вероятность возникновения и возможный размах (в течение определенного периода) последствий контаминации иммунобиологического лекарственного средства ветеринарного назначения посторонним агентом, способная нанести вред здоровью животных или качеству препарата.

Вещества животного происхождения должны соответствовать требованиям Фармакопеи Евразийского экономического Союза

На использование веществ 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 веществ животного происхождения:

- если не установлено иное, использование веществ 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 вещества (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 вещества, 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 иммунологического ветеринарного лекарственного средства.

3. УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ

Ни отдельная мера предосторожности, ни комплекс мероприятий не могут гарантировать безопасность использования веществ животного происхождения, однако они могут снизить риск при их использовании. Производителю иммунобиологических ветеринарных лекарственных средств необходимо учитывать эти обстоятельства при выборе веществ 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 вещества при производстве иммунологического ветеринарного лекарственного средства.

3-1. ОЦЕНКА РИСКА

При оценке риска необходимо учитывать заболевания животных, встречающиеся в стране происхождения животных, используемых как источник вещества, 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 веществе. Необходимо оценить риск контаминации вещества и, как следствие, возможность получения иммунологического ветеринарного лекарственного средства с наличием живых посторонних агентов. Также следует учитывать риск контаминации вещества на заключительном этапе производства вакцин и, как следствие, получение иммунологического 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 вещества, включая появляющиеся болезни (новые патогенные микроорганизмы).

3-2. КОНТРОЛЬ РИСКОВ

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

4. МЕРЫ КОНТРОЛЯ

4-1. ИСТОЧНИК

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

4-2. ПОЛУЧЕНИЕ

Вещества животного происхождения получают из гомогенного нерасфасованного продукта, имеющего номер серии (лота, партии). 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 вещества животного происхождения из исходных материалов, должен способствовать удалению и/или инактивации посторонних агентов.

4-3. 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 веществе титра потенциальных посторонних агентов на $6,0 \lg$, описанных ниже.

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 вещества. Для инактивированных иммунологических ветеринарных лекарственных средств метод, используемый для инактивации активного компонента, также может быть валидирован на способность инактивации возможных контаминирующих агентов из веществ животного происхождения, используемых в производстве этого активного компонента.

4-4. 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 вещества 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 вещества 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, не менее 7 дней каждый, 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 вещества проверяют на стерильность и при подтверждении их наличия подвергают инаktivации.

Микоплазмы. Перед использованием вещества проверяются на отсутствие микоплазм и при подтверждении их наличия подвергают инаktivации.