

ОБЩАЯ ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ

0062. Вакцины и анатоксины для ветеринарного применения

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) - вакцины и анатоксины для ветеринарного применения, вызывающие при введении в организм животного, а также птиц, активный специфический иммунный ответ против заболеваний, вызываемых бактериями, токсинами, вирусами, грибами, микоплазмами, паразитическими простейшими. Основным действующим началом ИЛП является иммуноген, представляющий собой корпускулярную или растворенную суспензию с химической структурой, аналогичной компонентам возбудителей различных заболеваний.

Вакцины и анатоксины, наряду с одним или несколькими антигенами, могут содержать вспомогательные вещества. К вспомогательным компонентам относятся вещества органического или неорганического происхождения (адьюванты, консерванты, инактиванты, стабилизаторы и т.п.), вносимые в препараты для придания им определенных физико-химических и/или биологических свойств. Их наличие и количество должно быть отражено в нормативном документе по качеству ИЛП. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы только вещества, безопасность и эффективность которых при соответствующем пути введения установлена.

Вакцины и анатоксины выпускают в следующих лекарственных формах:

- растворы или суспензии;
- эмульсии для инъекций;
- лиофилизаты для приготовления растворов или суспензии.

ВАКЦИНЫ

В зависимости от природы иммуногена вакцины подразделяются на:

- корпускулярные (цельномикробные или цельновирсионные), состоящие из микроорганизмов, сохраняющих в процессе изготовления свою целостность;
- компонентные (субъединичные), содержащие продукты жизнедеятельности микроорганизма (анатоксины) или паразитического простейшего, или его интегральные компоненты;
- векторные (рекомбинантные), в которых ген, контролирующий синтез протективного белка, встроен в авирулентный микроорганизм в расчете на то, что синтез этого белка будет происходить в организме вакцинированного животного;
- синтетические, где в качестве иммуногена используется химический аналог протективного белка, полученный методом химического синтеза.

В зависимости от состава вакцины подразделяются на:

- моновалентные, в состав которых входит один антиген;
- поливалентные, в состав которых входит два и более штаммов или вариантов возбудителя одной болезни;
- комбинированные (ассоциированные), изготовленные из культур штаммов разных инфекционных болезней.

Активными компонентами могут являться:

- живые микроорганизмы или паразитические простейшие (авирулентные или аттенуированные), полученные в результате глубоких и стабильных изменений в геноме микроорганизма, исключающих вероятность реверсии к вирулентному фенотипу;
- микроорганизмы, инактивированные физическим или химическим способом при сохранении их иммуногенной активности;
- антигены, выделяемые микроорганизмами или извлеченные из них, а также полученные по технологии синтеза или методами генной инженерии.

С целью повышения иммуногенности антигены могут быть агрегированы, полимеризованы или конъюгированы с носителем или адсорбированы на последнем.

Бактериальные вакцины. Бактериальные вакцины, содержащие целостные клетки, представляют собой суспензии с различной степенью опалесценции. Они могут быть также лиофилизированными или адсорбированными. Концентрацию живых бактерий и микоплазм определяют прямым подсчетом колониеобразующих единиц, инактивированных - выражают в Международных единицах мутности.

Бактериальные вакцины, содержащие компоненты бактерий, представляют собой суспензии или лиофилизаты. Они могут быть адсорбированными. Содержание антигенов определяют соответствующим валидированным методом количественного определения.

Бактериальные вакцины готовят из культур штаммов микроорганизмов, выращенных на твердых или жидких средах, или другими подходящими способами. Штаммы используемых бактерий могут быть модифицированы с помощью генной инженерии. Подлинность, чистоту и антигенную активность каждой используемой бактериальной культуры тщательно контролируют.

Вирусные вакцины. Вирусные вакцины представляют собой инактивированные или живые вирусы, или антигенные компоненты вирусов. Для получения инактивированных вирусных вакцин (эмульсионных, сорбированных, цельновирионных, субъединичных) могут быть использованы как вирулентные, так и аттенуированные штаммы. Отсутствие нейровирулентности штамма должно быть продемонстрировано наиболее чувствительными методами. Активными компонентами вирусных вакцин могут служить рекомбинантные антигены, полученные методами генной инженерии, а также синтетические антигены, полученные методом химического синтеза.

Размножение вируса может быть осуществлено на куриных, утиных, гусиных или перепелиных эмбрионах, а также с использованием линий диплоидных клеток, культур первичных и перевиваемых клеток животных, клеток насекомых и других.

Содержание вирусных частиц в живых вакцинах выражают в ТЦД₅₀ (тканевых цитопатогенных дозах), ООЕ₅₀ (оспообразующих единицах), БОЕ₅₀ (бляшкообразующих единицах), ЛД₅₀ (летальных дозах), ФОЕ₅₀ (фокусообразующих единицах), ЭИД₅₀ (эмбрионинфицирующих дозах), ИД₅₀ (инфицирующих дозах), ГАЕ₅₀ (гемагглютинирующих дозах) единицах.

Грибковые вакцины. Грибковые вакцины, представляют собой однородную суспензию из грибных спор (микроконидий) и/или фрагментов мицелия. Лиофилизированные грибковые вакцины, представляют собой пористую массу. Живые грибковые вакцины изготавливают из аттенуированных штаммов грибов, полученных в результате селекции по признаку спорообразования, антигенной, иммуногенной активности.

Инактивированные грибковые вакцины изготавливают, как из аттенуированных, так и вирулентных штаммов грибов. Штаммы используемых грибов могут быть модифицированы с помощью генной инженерии.

АНАТОКСИНЫ

Бактериальные токсины получают из культур токсигенных штаммов микроорганизмов, выращенных в соответствующих средах, или химическим синтезом. Бактериальные анатоксины готовят из токсинов путем ослабления их токсичности физическими или химическими способами, максимально очищая их от балластных примесей, сохраняя при этом высокую антигенную и иммуногенную активность и гарантируя их инактивацию.

Количество анатоксина в единице объема или в прививочной дозе выражают в единицах массы или установленных Международных единицах. Иммуногенную активность анатоксинов в составе адсорбированных вакцин выражают в МЕ (Международных единицах).

Бактериальные анатоксины представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости. Некоторые анатоксины могут быть лиофилизированными. Адсорбированные бактериальные анатоксины - это суспензии или эмульсии.

Жидкие лекарственные формы адсорбированных вакцин и анатоксинов могут содержать осадок на дне контейнера, легко разбивающийся в равномерную взвесь.

ПРОИЗВОДСТВО

1. Общие требования

Все этапы производства вакцин и анатоксинов должны осуществляться в условиях соблюдения надлежащих требований организации производства и быть валидированы с целью подтверждения установленных норм, гарантирующих их качество и безопасность применения. При изменениях производственного процесса, введении нового регламента или способа производства, оказывающих влияние на качество препаратов и/или стабильность и воспроизводимость процесса, представляются доказательства их пригодности для серийного производства и материалы по валидации.

В производстве вакцин и анатоксинов:

- используют только генетически стабильные производственные штаммы микроорганизмов, охарактеризованные и депонированные в официальных коллекциях, ежегодно контролируемые по всем биологическим свойствам в соответствии с регламентированными требованиями; при этом генетическая стабильность производственного штамма является критерием, ограничивающим число пассажей микроорганизма;

- используют питательные среды, обладающие высокими ростовыми свойствами.

При производстве вакцин и анатоксинов используют рабочие посевные серии микроорганизмов, которые должны обладать теми же характеристиками, что и штамм, из которого получена исходная посевная серия.

Методы культивирования должны обеспечивать сохранение иммуногенных свойств вакцинных штаммов, безопасность препарата и предотвращать контаминацию посторонними вирусами, бактериями, грибами и микоплазмами.

Животных, используемых при производстве и испытаниях, получают из хозяйств, благополучных в отношении бактериальных, вирусных, грибковых, микоплазменных, прионных и других болезней.

При производстве и/или испытании препарата с использованием микроорганизмов I-II или III-IV группы патогенности (опасности) работу проводят при соблюдении соответствующих санитарно-эпидемиологических правил.

1.1 Субстраты для производства вакцин

Культуры клеток, используемые для производства вакцин, должны соответствовать требованиям, изложенным в *общей фармакопейной статье «Культуры клеток для ветеринарного применения»*.

При культивировании клеток следует применять антибиотики в минимально эффективной концентрации. В культуральных средах допустимо наличие индикатора pH, например, фенолового красного.

Куриные, утиные или перепелиные эмбрионы, используемые для производства живых вакцин должны быть СПФ (свободные от специфической патогенной микрофлоры). Куриные, утиные, гусиные или перепелиные эмбрионы, используемые для производства инактивированных вакцин, получают только от здоровой птицы из хозяйств, благополучных по инфекционным болезням птиц.

1.2 Питательные среды, используемые для приготовления посевных материалов и для производства вакцин

Должны быть указаны качественный состав питательных сред, используемых для приготовления посевного материала и для производства вакцин, и требования к качеству каждого заявленного ингредиента. Для ингредиентов животного происхождения указывают виды животных, от

которых они получены, и страна происхождения. Описывают процесс приготовления используемой питательной среды, включая процедуры стерилизации.

Питательные среды для культивирования вакцинных штаммов не должны содержать ингредиентов, вызывающих токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у животных. Если включение таких веществ в состав среды необходимо, то должно быть доказано, что количества, в которых они присутствуют в готовом продукте, уменьшено до уровня, гарантирующего безопасность продукта.

1.3 Серии посевного материала

Серии бактериального и грибкового посевного материала

Общие требования

Должны быть указаны род и вид (и разновидности, если приемлемо) бактерий или грибов и наименование (номер) производственного штамма. Во всех возможных случаях для работы с бактериями и грибами используют систему серий посевного материала. Каждая серия главного посевного материала испытывается, как указано ниже. Для каждой серии главного посевного материала хранятся данные о происхождении, дате выделения, истории пассажей, а также условий хранения.

Размножение

Указывают минимальное и максимальное количество пересевов каждой серии главного посевного материала до стадии производства. Регистрируют используемые питательные среды, методы подготовки посевного материала, приготовления суспензии для посева, способы посева, титр и концентрацию посевного материала. Должно быть показано, что характеристики посевного материала (например, диссоциация или антигенность) не изменяются при пересевах. Ведут записи условий хранения каждой серии посевного материала.

Идентификация и чистота

Каждая серия главного посевного материала должна содержать только указанные виды и штаммы бактерий или грибов. Кратко описывают метод идентификации каждого штамма по ферментативным, антигенным, культуральным и морфологическим характеристикам и, по возможности, регистрируют отличия от родственных штаммов, а также метод определения чистоты штамма. Если установлено, что серия главного посевного материала содержит живые микроорганизмы или любые другие разновидности, отличающиеся от указанного вида и штамма, то ее бракуют и утилизируют.

Серии вирусного посевного материала

Общие требования

При производстве используют систему серий вирусного посевного материала. Каждая серия главного посевного материала испытывается, как указано ниже. Для каждой серии главного посевного материала хранятся данные о происхождении, дате выделения, истории пассажей, а также об условиях хранения. Каждой серии главного посевного материала присваивается специфический код с целью идентификации. Обычно при производстве вирусных вакцин проводят не более 5 последовательных пассажей серии главного посевного материала. В описанных ниже испытаниях серии главного посевных материала используются вирусы, подвергшиеся не более пяти последовательным пассажам из серии главного посевного материала с начала испытания, если не указано иначе в соответствующих фармакопейных статьях и в нормативном документе по качеству.

Размножение

Серия главного посевного материала и все последующие пассажи выращиваются в клетках, эмбрионах или в животных, в зависимости от технологического процесса для производства вакцины (см. выше), и, где применимо, используя субстанции животного происхождения удовлетворяющие требованиям *общей фармакопейной статьи «Сырье*

животного происхождения для производства иммунологических лекарственных средств для ветеринарного применения».

Идентификация

Должен быть использован подходящий метод идентификации вакцинного штамма, который позволяет наиболее четко различать родственные штаммы.

Бактерии и грибы

Серия главного посевного материала не должна быть контаминирована посторонней микрофлорой. Испытание проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Микробиологическая чистота»*, если в фармакопейной статье не указан иной метод испытания.

Микоплазмы (если предусмотрено)

Серия главного посевного материала не должна быть контаминирована микоплазмами. Испытание проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Испытание на присутствие микоплазм»*.

Отсутствие посторонних вирусов

Определение посторонних вирусов проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Определение вирусной контаминации в вирусных вакцинах для ветеринарного применения»*.

Инактивация

При необходимости вакцины подвергают валидированной процедуре инактивации, эффективность и стабильность которой доказаны.

Формальдегид

Если в качестве инактивирующего агента используют формальдегид, то выполняют испытание на свободный формальдегид, как указано в разделе «Испытания серии (партии)».

Другие инактивирующие агенты

При использовании других инактивирующих агентов выполняют соответствующие испытания для доказательства того, что инактивирующий

агент удален или что его остаточное содержание находится на приемлемом уровне.

Остаточное количество живых микроорганизмов и/или оценка детоксификации

Полноту инаktivации и/или детоксификации определяют непосредственно после процедуры инаktivации и/или детоксификации и, если применимо, нейтрализации или удаления инаktivированного или детоксифицирующего агента.

Бактериальные и грибковые вакцины

Выбранное испытание должно быть пригодным для испытуемой бактериальной и грибковой вакцины и должно включать, по крайней мере, два посева на производственной питательной среде или на аналогичной жидкой среде или в среде, указанной в частной статье. Продукт выдерживает испытание, если отсутствует рост любого микроорганизма.

Бактериальные анатоксины

Выбранное испытание должно быть пригодным для присутствующего в вакцине анатоксина или анатоксинов и обладать наибольшей возможной чувствительностью.

Вирусные вакцины

Выбранное испытание должно быть пригодным для испытуемой вирусной вакцины и должно включать, по крайней мере, два пассажа в культурах клеток, эмбрионах или, при отсутствии другого пригодного чувствительного метода, в животных. Количество образцов культур клеток, эмбрионов или животных должно обеспечивать соответствующую чувствительность теста. При испытаниях с использованием культур клеток 1,0 мл инаktivированной биомассы вносится в монослой культуры клеток площадью не менее 150 см². Продукт выдерживает испытание, если признаки наличия любого живого вируса или другого микроорганизма отсутствуют. Готовую нерасфасованную вакцину готовят путем объединения одной или нескольких партий антигенов, которые соответствуют всем

соответствующим требованиям с любыми дополнительными веществами, такими как адъюванты, стабилизаторы, антимикробные консерванты или разбавители.

Выбор состава вакцины и выбор вакцинного штамма

При выборе состава вакцины и выборе вакцинного штамма необходимо провести оценку безопасности, эффективности и стабильности. Общие требования по оценке безопасности и эффективности вакцин приведены в *общей фармакопейной статье «Оценка безопасности вакцин, иммунных сывороток и глобулинов для ветеринарного применения»*. Эти требования могут быть уточнены или дополнены требованиями частных фармакопейных статей.

Для живых вакцин максимальный титр вирусов или количество бактерий или грибов, допустимое с точки зрения безопасности, устанавливаются в ходе разработки. Эти данные используют в качестве приемлемого максимального титра при контроле каждой серии вакцины при выпуске.

Активность и иммуногенность

Испытания, описываемые в разделах «Активность» и «Иммуногенность» частных фармакопейных статей, выполняют следующие цели:

- с помощью достоверного испытания в контролируемых экспериментальных условиях раздел «Активность» устанавливает минимальную приемлемую иммунизирующую активность вакцины; сохранность которой должна быть гарантирована в течение ее срока годности;

- испытание «Иммуногенность» рассматривается как часть этого испытания.

Путь и способы введения

В ходе разработки вакцины безопасность и иммуногенность подтверждается для каждого рекомендуемого пути и способа введения.

Категории животных

В фармакопейных статьях могут содержаться указания, что определенное испытание должно быть выполнено на животных тех видов, для которых препарат рекомендован.

Антимикробные консерванты

Антимикробные консерванты используют для предупреждения микробной контаминации, возникающей в процессе использования вакцины, длительность которого не превышает 10 ч после вскрытия контейнера. Антимикробные консерванты не включают в состав лиофилизированных препаратов. Однако, если обосновано, с учетом максимального рекомендованного периода использования после приготовления они могут содержаться в разбавителе для многодозовых лиофилизированных продуктов. Включение антимикробных консервантов в состав однодозовых жидких препаратов не приемлемо, если только не обосновано и разрешено уполномоченным компетентным органом. При использовании антимикробного консерванта должно быть доказано отсутствие его влияния на безопасность или эффективность вакцины.

Адсорбенты

Вакцины и анатоксины могут быть адсорбированы на алюминия гидроксиде, алюминия фосфате, кальция фосфате или других адсорбентах, для которых установлена безопасность и эффективность при соответствующем пути введения.

В процессе производства адсорбированных вакцин и анатоксинов используют валидированный метод адсорбции антигена, обеспечивающий регламентированную полноту сорбции на протяжении всего срока годности иммунобиологического лекарственного препарата. Количество и сорбционная емкость адсорбента должны обеспечивать максимально возможную сорбцию антигена и стабильность вакцины или анатоксина.

Стабильность

Данные по стабильности вакцины необходимы для обоснования предполагаемого ее срока годности. К этим данным относятся результаты определения количества бактерий, титра вируса или определения активности, которые выполняют через определенные интервалы времени в пределах срока годности препарата и через 3 месяца после окончания срока его годности. Испытания проводят не менее чем на 3 репрезентативных сериях (партиях) вакцины, хранившихся в рекомендуемых условиях; одновременно определяют содержание воды (для лиофилизированных препаратов), а также рН (при необходимости).

Испытания в процессе производства

Отдельные испытания могут быть выполнены на готовой нерасфасованной вакцине вместо испытания серии или серий, приготовленных из нее.

Определение остаточного количества живых вирусов/бактерий/грибов и/или оценки детоксификации

Когда вспомогательные вещества, входящие в состав инактивированных вакцин, могут мешать проведению испытания на инактивацию и/или детоксификацию, испытание выполняют в процессе производства готового нерасфасованного продукта, после объединения различных антигенов, но перед добавлением вспомогательных веществ. В этом случае испытание на инактивацию или детоксификацию серии готовой вакцины или анатоксина может быть исключено.

Физические испытания

У вакцин с масляным адъювантом оценивается вязкость и стабильность эмульсии. Продукт должен соответствовать установленным нормам.

Химические испытания

Выполняют определение концентрации соответствующих веществ, таких как алюминий и консерванты, для подтверждения соответствия нормам, установленным для продукта.

При необходимости указывают требования к количественному содержанию белка, нуклеиновых кислот, полисахаридов и др. и описывают метод их количественного определения (в случае, если они не подлежат включению в раздел «Специфическая активность»).

Потеря в массе при высушивании и определение воды

Не более 4,0 % для лиофилизированных вакцин, если нет других указаний в нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Потеря в массе при высушивании»* и/или *общей фармакопейной статьёй «Определение воды»*.

Герметизация и наличие вакуума

Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Иммунобиологические лекарственные препараты»*, раздел «Производство», пункт «Герметизация и наличие вакуума».

Флаконы и ампулы должны быть герметичны, испытанию подлежат все флаконы и ампулы серии препарата.

СЕРИЯ (ПАРТИЯ)

Если не указано и разрешено иначе в фармакопейной статье и в нормативном документе по качеству, готовую нерасфасованную вакцину разливают в асептических условиях в стерильные с контролем первого вскрытия контейнеры, которые после лиофилизации (или без проведения лиофилизации) укупоривают таким образом, чтобы исключить контаминацию.

Только серия, соответствующая всем требованиям, приведенным в разделе «Испытания серии (партии)» или в соответствующих фармакопейных статьях и в нормативном документе по качеству, может быть выпущена в обращение.

ИСПЫТАНИЯ СЕРИИ (ПАРТИИ)

Показатели, которые влияют на качество конечного продукта, но не могут быть определены в готовой вакцине, должны быть определены на промежуточных стадиях производства.

Описание

Приводят описание лекарственного препарата в соответствии с требованиями общей фармакопейной статьи к соответствующей лекарственной форме.

Каждый контейнер (флакон, шприц или ампула) в каждой серии готовой вакцины оценивают визуально или с помощью автоматизированных систем на соответствие внешнего вида.

pH.

Нормативные требования указывают в нормативном документе по качеству. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Ионометрия»*. Испытания жидких лекарственных форм проводят с неразведенным препаратом; лиофилизированных форм - с препаратом, растворенным в прилагаемом растворителе, а при его отсутствии - в растворителе, предусмотренном инструкцией по применению.

Подлинность

Подтверждают различными валидированными методами: биологическими, иммунобиологическими, молекулярными, химическими или физико-химическими.

Свободный формальдегид

Не более 0,5 г/л, если при приготовлении вакцин и анатоксинов использовался формальдегид. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Количественное определение формальдегида в биологических лекарственных препаратах»*.

Фенол

Не более 5 г/л, если фенол использовался при приготовлении и, если в нормативном документе по качеству нет иных указаний. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в биологических лекарственных препаратах»*.

Алюминий

Не более 5 мг/мл алюминия, если в нормативном документе по качеству нет иных указаний. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Определение ионов алюминия в сорбированных биологических лекарственных препаратах»*.

Стерильность

Инактивированные вакцины и анатоксины для инъекций должны быть стерильными. Испытание проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Стерильность»*.

Для живых вакцин на основе бактерий, вирусов, микоплазм или грибов определяют отсутствие микроорганизмов, отличающихся от вакцинных штаммов с помощью соответствующих методов, таких как микроскопическое исследование и посев на дифференциально-диагностические питательные среды.

Для живых бактериальных и грибковых вакцин раздел «Стерильность» заменяют разделом «Отсутствие посторонних микроорганизмов». В нормативном документе по качеству указывают требования и методы определения.

При необходимости проведения контроля на отсутствие микоплазм данный подраздел помещают после описания контроля на стерильность, не выделяя его в заголовке. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Испытание на присутствие микоплазм»*.

Живая вирусная вакцина должна выдерживать испытание на отсутствие контаминации бактериями и грибами в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Стерильность»*, *посторонними вирусами*, в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Определение вирусной контаминации в вирусных вакцинах для ветеринарного применения»*, *микоплазмами* - в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Испытание на присутствие микоплазм»*.

Микробиологическая чистота

Для неинъекционных лекарственных форм указывают максимально допустимую контаминацию препарата непатогенными микроорганизмами и перечень видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Микробиологическая чистота»*.

Наличие посторонней микрофлоры

Испытанию подлежат живые вакцины. Испытание проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Микробиологическая чистота»*, если в фармакопейной статье не указан иной метод испытания.

Пирогенность или бактериальные эндотоксины

Нормативные требования указывают в нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Пирогенность»* или *общей фармакопейной статьёй «Бактериальные эндотоксины»*. Для препаратов, вводимых парентерально, которые не содержат в своем составе эндотоксины, указывают метод определения, пробоподготовку и тест-дозу препарата, допустимые условия определения (величина допустимых показателей температуры тела животных или содержание бактериальных эндотоксинов в соответствующих единицах).

Специфическая безопасность

Указывают нормативные требования и приводят описание методов *in vivo* и/или *in vitro*, позволяющих оценить полноту инактивации (для инактивированных вакцин), допустимую остаточную вирулентность микроорганизмов (для живых вакцин) или отсутствие экзотоксинов (для анатоксинов). Испытание проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Оценка безопасности вакцин, иммунных сывороток и глобулинов для ветеринарного применения»*.

Аномальная токсичность (Безвредность)

Приводят нормативные требования и описывают методы, позволяющие доказать отсутствие в препарате токсических веществ, с указанием вида

животных, тест-дозы, способа введения препарата, времени наблюдения и критериев приемлемости результатов. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Аномальная токсичность»*. Определение безвредности проводят в соответствии с требованиями нормативного документа по качеству.

Специфическая активность

Указывают требования к специфической активности и методы ее количественной оценки *in vivo* и/или *in vitro* (например, количественное содержание антигена, количественное содержание живых микроорганизмов в единице объема или дозе, антигенная активность, иммуногенные свойства и др.). Выбор применяемых методик определяется видом препарата.

Концентрацию живых спор (микрোকонидий) определяют подсчетом колониеобразующих единиц, инактивированных – прямым подсчетом в счетной камере или другими валидированными методами.

При использовании математических методов расчета результатов анализа в фармакопейной статье приводят соответствующую формулу с расшифровкой обозначений, а в случае необходимости, и пример расчета.

При исследованиях на животных указывают их вид, породу/линию, количество, массу тела, возраст, пол. Описывают пробоподготовку, дозы, схемы и методы введения испытуемых препаратов и стандартных образцов (в случае использования), методы оценки результатов и расчета, требования к результатам испытания. При использовании контрольных штаммов приводят их наименование и название коллекции, заражающую дозу и способ введения.

В случае, если предусмотрено применение эмбрионов птиц, приводят требования к их возрасту; при использовании культур клеток - их наименование.

В соответствии с положениями Европейской Конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» испытания должны выполняться с использованием

минимально допустимого количества животных и с причинением им минимального вреда, страдания, боли или в течение минимального времени. Критерии для испытаний, приведенных в частных статьях, должны применяться с учетом этих положений.

Производственные штаммы микроорганизмов и штаммы для контроля

Раздел должен содержать следующую информацию: наименование штаммов (на латинском языке в соответствии с международной номенклатурой) и место их депонирования; допустимое количество пассажей и условие их проведения (при необходимости) с указанием субстрата для культивирования; при необходимости - требования к характеристикам штаммов, дополнительные к их паспортным данным.

Консерванты

При использовании антимикробного консерванта – тиомерсала, определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Количественное определение тиомерсала в биологических лекарственных препаратах»*. При использовании антимикробного консерванта – фенола, определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в биологических лекарственных препаратах»*.

Извлекаемый объем

Извлекаемый объем должен быть не меньше номинального и должен соответствовать требованиям, указанным в нормативном документе по качеству. Определение проводят в соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»*, если иное не предусмотрено в нормативном документе по качеству.

Растворители, выпускаемые в комплекте с препаратом

В качестве растворителей для лиофилизированных препаратов используют средства, разрешенные к применению при соответствующем пути введения. Указывают вид растворителя и требования к его качеству.

УПАКОВКА И МАРКИРОВКА

В соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Иммунобиологические лекарственные препараты»*. Наносят предупредительную надпись: "Для ветеринарного применения".

ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ

В соответствии с *общей фармакопейной статьёй «Иммунобиологические лекарственные препараты»*. В разделе указывают документ, регламентирующий условия и температуру транспортирования; при необходимости указывают продолжительность транспортирования при температуре, отличающейся от указанной в нормативном документе по качеству. Жидкие адсорбированные вакцины и анатоксины должны транспортироваться в условиях, исключающих замораживание.

ХРАНЕНИЕ

В соответствии с требованиями *общей фармакопейной статьи «Хранение лекарственных средств»*. В упаковке, обеспечивающей стабильность в течение указанного срока годности лекарственного препарата, в защищенном от света месте при температуре от 2 до 8 °С, если нет других указаний в фармакопейной статье или нормативном документе по качеству. Жидкие вакцины и анатоксины должны храниться в условиях, исключающих замораживание.