

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммунобиологические лекарственные препараты (ИЛП) - вакцины и анатоксины, содержащие компоненты, вызывающие при введении человеку активный специфический иммунный ответ к антигенам микроорганизмов, включая микробные токсины. Активными компонентами могут являться:

- живые микроорганизмы (авирулентные или аттенуированные);
- микроорганизмы, инаktivированные физическим или химическим способом;
- антигены, выделяемые микроорганизмами или извлеченные из них, а также полученные по технологии синтеза или методами генной инженерии.

Антигены могут быть использованы в нативном состоянии или после детоксикации химическими и/или физическими методами. С целью повышения иммуногенности они могут быть агрегированы, полимеризованы или конъюгированы с носителем или адсорбированы на последнем.

Вакцины и анатоксины, наряду с одним или несколькими активными антигенными компонентами, могут содержать вспомогательные вещества. К вспомогательным компонентам относятся вещества органического или неорганического происхождения (адъюванты, консерванты, 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 нормативной документации производителя. В качестве вспомогательных веществ могут быть использованы только вещества, безопасность и эффективность которых при соответствующем пути введения установлена.

Вакцины выпускают в следующих лекарственных формах: растворы или суспензии (для инъекций или приема внутрь); лиофилизаты для приготовления растворов или суспензии для инъекций; таблетки.

Бактериальные вакцины содержат живые и/или инаktivированные бактерии или их антигенные компоненты, количество которых в единице объема или в прививочной дозе определяют методом прямого подсчета или выражают в Международных Единицах мутности (МЕ).

Вирусные вакцины представляют собой инаktivированные или живые вирусы или антигенные компоненты вирусов. Для получения инаktivированных вирусных вакцин (цельновирионных, расщепленных, 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 или перепелиных эмбрионах, а также с использованием линий диплоидных клеток, культур первичных и перевиваемых клеток животных или человека, клеток насекомых и других.

Содержание вирусных частиц в живых вакцинах выражают в $TCID_{50}$ (тканевые цитопатогенные дозы), ООЕ (оспообразующие единицы), BOE_{50} (бляшкообразующие единицы), EID_{50} (эмбрионинфицирующие дозы) и других единицах.

Для получения живых вакцин используют штаммы со стабильно закрепленными авирулентными свойствами.

Вакцины могут быть сорбированными, конъюгированными и несорбированными.

Анатоксины представляют собой полностью обезвреженные бактериальные экзотоксины, обладающие высокой иммуногенностью. Детоксикация токсинов, проводимая химическими и/или физическими методами, должна обеспечивать сохранение их антигенной активности и гарантировать отсутствие реверсии токсических свойств.

Анатоксины должны быть максимально очищены от балластных примесей методами, обеспечивающими сохранность их антигенных свойств. Для повышения иммуногенности анатоксины адсорбируют на адъювантах - как правило, на алюминия гидроксиде. Количество анатоксина в единице объема или в прививочной дозе выражают в единицах массы или установленных Международных единицах (флокулирующие единицы - Lf, единицы связывания - ЕС и др.). Специфическую (иммуногенную) активность анатоксинов в составе адсорбированных вакцин выражают в МЕ (международных единицах).

Жидкие лекарственные формы адсорбированных вакцин и анатоксинов не должны содержать неразбивающихся частиц.

Производство

Общие требования

Все этапы производства вакцин и анатоксинов должны быть валидированы с целью подтверждения установленных требований, гарантирующих их качество и безопасность применения.

При производстве вакцин и анатоксинов используются рабочие посевные серии микроорганизмов, которые должны обладать теми же характеристиками, что и штамм, из которого получена исходная посевная серия. Штаммы микроорганизмов, используемые как исходная посевная серия, должны быть идентифицированы и охарактеризованы, включая информацию о происхождении.

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

Питательные среды для культивирования вакцинных штаммов не должны содержать ингредиентов, вызывающих токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у людей. При необходимости использования таких ингредиентов следует продемонстрировать, что их количество в конечном продукте ниже уровня, гарантирующего безопасность для человека.

Животных, используемых при производстве и испытаниях, получают из хозяйств, благополучных в отношении бактериальных, вирусных, прионных и других заболеваний, опасных для человека.

При испытаниях на лабораторных животных следует учитывать положения Европейской Конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей: испытания должны выполняться так, чтобы использовать минимальное количество животных и причинять им наименьшие боль, страдания и вред.

Культуры клеток

Культуры клеток, используемые для получения вакцин, должны быть аттестованы, депонированы в государственных коллекциях и разрешены к применению для вышеуказанных целей уполномоченным органом и соответствовать требованиям, изложенным в [ОФС](#) "Требования к клеточным культурам - субстратам производства иммунобиологических лекарственных препаратов".

При культивировании клеток не допускается использование нативной сыворотки крови человека, а также пенициллина и стрептомицина. При необходимости применения других

антибиотиков их следует применять в минимально эффективной концентрации. В культуральных средах допустимо наличие индикатора рН, например, фенолового красного.

Куриные или перепелиные эмбрионы, используемые для производства, получают только от здоровой птицы из птицевхозов, благополучных по инфекционной заболеваемости птиц; качество поставляемых эмбрионов подтверждается документами ветеринарной службы о санитарном состоянии поголовья. При инкубации эмбрионов, используемых при размножении вируса, не менее 2% незараженных эмбрионов инкубируют параллельно с зараженными эмбрионами в качестве контроля на отсутствие контаминирующих вирусов.

При работе с культурами патогенных микробов и токсинами биологической природы следует соблюдать действующие санитарно-эпидемиологические правила.

Адсорбенты

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

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

Полноту сорбции определяют путем индикации антигена (антигенов) в надосадочной жидкости вакцин и анатоксинов, используя биологические, иммунологические и иммунохимические методы.

Консерванты

Антимикробные консерванты рекомендуется использовать при производстве адсорбированных лекарственных препаратов и препаратов, выпускаемых в многодозной расфасовке. Не рекомендуется использование консервантов при производстве лиофилизированных лекарственных препаратов и препаратов, выпускаемых в однодозовой расфасовке.

Показатели, которые существенно влияют на качество конечного продукта, но не могут быть выявлены, должны быть определены на промежуточных стадиях производства, о чем указывается в нормативной документации.

Испытания

Описание. Приводят описание лекарственного препарата в соответствии с требованиями ОФС к используемой лекарственной форме.

рН. Нормативные требования указывают в нормативной документации. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС "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.

Потеря в массе при высушивании и определение воды. Потеря в массе при высушивании не более 3,0% для лиофилизированных вакцин, если нет других указаний в нормативной

документации. Для таблетированных лекарственных форм - не более 4,0% при условии стабильного сохранения всех основных свойств на протяжении срока годности. В нормативной документации указывают метод определения для всех лекарственных форм.

Определение проводят в соответствии с ОФС "Потеря в массе при высушивании" и/или ОФС "Определение воды".

Химические показатели. 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").

Стерильность. Инактивированные вакцины и анатоксины для инъекций должны быть стерильными. Испытание проводят в соответствии с ОФС "Стерильность". Для живых бактериальных вакцин раздел "Стерильность" заменяют разделом "Отсутствие посторонних микроорганизмов". В нормативной документации 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.

Микробиологическая чистота. Для неинъекционных лекарственных форм и живых вакцин указывают максимально допустимую контаминацию препарата и перечень видов микроорганизмов, наличие которых недопустимо. Определение проводят в соответствии с ОФС "Микробиологическая чистота".

Пирогенность или бактериальные эндотоксины. Нормативные требования указывают в нормативной документации производителя. Определение проводят в соответствии с ОФС "Пирогенность" или ОФС "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).

Аномальная токсичность. 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 ОФС "Аномальная токсичность".

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 прививочной дозе, антигенная активность, иммуногенные свойства и др.). Выбор применяемых методик определяется видом препарата. 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 тест-штаммов приводят их наименование и название коллекции, тест-дозу и способ введения.

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

Специфическая активность и реактогенность в наблюдении на людях. В случае, если предусмотрено проведение испытаний на ограниченной группе людей, раздел должен содержать сведения о периодичности проводимых исследований, характеристику контингента (пол, возраст, при необходимости - иммунологические показатели), дозу, схему и метод введения препарата, учитываемые показатели (клинические, серологические), методы оценки результатов и требования к результатам испытаний.

Полнота сорбции. Содержание неадсорбированных антигенов в надосадочной жидкости адсорбированных вакцин не должно превышать 1%, если в нет других указаний в нормативной

документации. Приводят описание методики определения содержания неадсорбированных антигенов в надосадочной жидкости адсорбированных вакцин.

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 консервантов их концентрация не должна быть ниже минимально эффективной и не должна превышать значение, указанное на упаковке препарата, более чем на 15%.

При использовании антимикробного консерванта - тиомерсала, определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Количественное определение тиомерсала в иммунобиологических лекарственных препаратах".

Свободный формальдегид. Не более 0,2 г/л. В препаратах для детей не более 0,1 г/л, если при приготовлении вакцин и анатоксинов использовался формальдегид. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Количественное определение формальдегида в иммунобиологических лекарственных препаратах".

Фенол. Не более 2,5 г/л, если при приготовлении вакцин и анатоксинов использовался фенол. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Количественное определение фенола спектрофотометрическим методом в иммунобиологических лекарственных препаратах".

В препаратах, содержащих дифтерийный и столбнячный анатоксины, а также коклюшную суспензию, присутствие фенола не допускается.

Алюминий. Не более 1,25 мг алюминия(III) на дозу, если при приготовлении использовался адсорбент, содержащий алюминий, и если в нормативной документации нет иных указаний. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Определение ионов алюминия в сорбированных иммунобиологических лекарственных препаратах".

Кальций. Не более 1,3 мг кальция(II) на дозу, при использовании адсорбента, содержащего кальций, если в нормативной документации нет иных указаний. Приводят описание методики определения.

Извлекаемый объем. Указывают нормативные требования. Определение проводят в соответствии с [ОФС](#) "Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения".

Растворители, выпускаемые в комплекте с препаратом. В качестве растворителей для лиофилизированных препаратов используют средства, разрешенные к медицинскому применению при соответствующем пути введения. Указывают вид растворителя и требования к его качеству.

Упаковка. В соответствии с [ОФС](#) "Имунобиологические лекарственные препараты". Для выпуска препарата в многодозовой упаковке не рекомендуется использовать ампулы.

Транспортирование. В соответствии с [ОФС](#) "Имунобиологические лекарственные препараты". В разделе указывают документ, регламентирующий условия и температуру транспортирования; при необходимости указывают продолжительность транспортирования при температуре, отличающейся от указанной в нормативной документации. Жидкие адсорбированные вакцины и анатоксины должны транспортироваться в условиях, исключающих замораживание.

Хранение. В соответствии с [ОФС](#) "Имунобиологические лекарственные препараты". В разделе указывают регламентированные условия хранения, в первую очередь - температуру хранения, обеспечивающую сохранение активности препарата в течение заявленного срока годности. Если нет иных указаний, температура хранения должна находиться в пределах от 2 до 8°C. Жидкие вакцины и анатоксины должны храниться в условиях, исключающих замораживание.