**Вакцина для лечения ФС**

**стафилококковых инфекций,**

**раствор для подкожного введения Вводится впервые**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину для лечения стафилококковых инфекций для подкожного введения. Препарат представляет собой комплекс пептидогликана и тейхоевых кислот, извлекаемый из микробных клеток водно-фенольной экстракцией с последующей термической обработкой с добавлением фенола в качестве вспомогательного вещества для более полной экстракции термостабильных антигенов стафилококка.

Вакцина для лечения стафилококковых инфекций предназначена для лечения гнойничковых заболеваний кожи стафилококковой этиологии.

ПРОИЗВОДСТВО

Все стадии производственного процесса должны быть валидированы

и основаны на получении посевного материала из бактериальной взвеси лиофилизированных или культур, выращенных на плотной питательной среде, обеспечивающих стабильное получение вакцины для лечения стафилококковых инфекций с требуемой иммуногенностью и безопасностью для человека.

Для производства вакцины для лечения стафилококковых инфекций используют вакцинные штаммы группы Staphlococcus aureus 1, 2 и 3 фагогрупп и нетипируемые штаммы при фаготипировании Международным набором диагностических типов стафилококковых бактериофагов. Производственные штаммы получают из Государственной коллекции патогенных микроорганизмов. Номера депозитов производственных штаммов S.aureus соответствуют каталогу штаммов Всесоюзного музея патогенных бактерий (№ 201045, 201200, 201048, 201201, 201052, 201053, 201202, 201055, 201040, 201202).

Основными стадиями производства вакцина для лечения стафилококковых инфекций являются:

Получение маточной культуры стафилококков (при температуре 37ºС);

- получения посевного материала;

- контроль посевного материала;

- подготовка и контроль маточной культуры;

Получение биомассы

- посев и культивирование культуры (при температуре 37ºС в течение 48 ч);

- сведение и стандартизация биомассы (смыв культуры 0,9 % раствором натрия хлорида с 015- 0,25 % раствором фенолом);

- термическая обработка микробной взвеси;

- выдерживание и контроль инактивированной микробной взвеси

Получение субстанции

- стерилизующая фильтрация

Получение лекарственной формы вакцины

Контроль препарата на производстве до розлива проводят по следующим показателям: описание, прозрачность, цветность, рН, общий азот, стерильность, аномальная токсичность, специфическая активность, содержание фенола.

ИСПЫТАНИЯ

Описание. Прозрачная жидкость бесцветная или светло-желтого цвета со специфическим запахом. Определение проводят органолептическим методом.

Подлинность. Должна вызывать у сенсибилизированного культурой стафилококка кролика специфическую кожную реакцию в виде гиперемии или инфильтрата. Определение проводят по разделу «Специфическая активность».

**Прозрачность.** Должна быть прозрачной. Определение проводят визуально в соответствии с ОФС «Прозрачность и степень мутности жидкостей».

**Цветность.** Должна быть бесцветной или выдерживать сравнение с эталоном Y6. Определение проводят визуально в соответствии с ОФС «Степень окраски жидкостей».

**pH.** От 7,0 до 7,8. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Общий азот.** От 0,2 до 0,4 мг/мл. Определение проводят в соответствии с ОФС «Определение азота в органических соединениях методом Къельдаля» или колориметрическим методом в соответствии с ОФС «Определение общего азота с реактивом Несслера в биологических лекарственных препаратах».

**Извлекаемый объем.** Не менее номинального. Определение проводят в соответствии с ОФС «Извлекаемый объем лекарственных форм для парентерального применения»

Механические включения. Видимые механические включения должны соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и глазных лекарственных формах».

Стерильность. Должна быть стерильна. Определение проводят методом прямого посева в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Аномальная токсичность.** Должна быть нетоксичной. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность. Тест а для вакцин и сывороток». Тест - доза для мышей – 1 мл, вводят внутрибрюшинно. Тест -доза для морских свинок – 2 мл, вводят подкожно. Срок наблюдения – 7 сут.

**Специфическая активность.** Должна вызывать у сенсибилизированного культурой стафилококка кролика специфическую кожную реакцию в виде гиперемии или инфильтрата размером не менее 10 мм в диаметре при внутрикожном введении 0,2 мл препарата в разведении 1:100 и не менее 14 мм в диаметре – в разведении 1:10.

В опыте используют белокожих кроликов породы Шиншилла, массой от 2,50 до 3,00 кг. Для разведения культуры используют 0,9 % раствор натрия хлорида.

Культуру S. aureus 6 для сенсибилизации выращивают на мясопептонном агаре, а затем инкубируют в течение 16 -20 ч при температуре 37 ºС. Микробную массу смывают 0,9 % раствором натрия хлорида и стандартизуют по СО мутности (5 МЕ и 10 МЕ) до 250 млн микробных клеток в 1 мл. Стандартизованную культуру стафилококка в объеме 0,2 мл вводят внутрикожно двум кроликам в боковую поверхность депилированной кожи. После полного исчезновения реакции на введение культуры (не более 6 дней) двум сенсибилизированным кроликам в противоположный депилированный бок вводят внутрикожно испытуемой образец вакцины в объеме 0,2 мл в разведении 1:10 и 1:100. В качестве контрольного образца сенсибилизированным кроликам вводят 0,9 % раствор натрия хлорида в объеме 0,2 мл. Учет специфической кожной реакции оценивают через 17 – 19 ч.

В случае отрицательного результата контроль повторяют на удвоенном количестве животных. При повторном отрицательном результате серию препарата бракуют.

**Производственные штаммы.** Оценка качества производственных штаммов должна быть указана в нормативной документации. Производственные штаммы должны обладать морфологическими, культуральными и биологическими свойствами типичными для стафилококка. Оценка качества производственных штаммов должна проводиться на производстве каждый раз при получении новой партии маточной культуры.

**Фенол.** От 0,15 до 0,25 мг/мл. Определение проводят спектрофотометрическим методом в соответствии с ОФС «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах».

Упаковка и маркировка. В соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».

Транспортирование и хранение. При температуре от 2 до 8 °С в соответствии с ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты» и ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств».