**СТАТЬЯ**

**Вакцины и анатоксины ОФС**

 **Взамен ОФС.1.7.1.0004.15**

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, инактивированные 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 инактивированные 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 инактивированные или живые вирусы или антигенные компоненты вирусов. Для получения инактивированных 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 ТЦД50 (тканевые цитопатогенные дозы),  ООЕ (оспообразующие единицы), БОЕ50 (бляшкообразующие единицы), ЭИД50 (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. Условия проведения производственного процесса должны соответствовать требованиям, изложенным в ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты».

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 биологических 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 птицехозяйств, 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.

Лекарственные препараты выпускают в различных лекарственных формах: лиофилизаты, порошки, растворы, суспензии, таблетки, гранулы, спрей. Лиофилизат может быть выпущен в комплекте с растворителем, разрешенным к медицинскому применению, в соответствующей дозировке при данном способе применения. Растворитель не должен влиять на качество препарата.

ИСПЫТАНИЯ

Испытания проводят с учетом требований к различным лекарственным формам ИЛП в соответствие с ОФС «Лекарственные средства для парентерального применения», ОФС «Растворы», ОФС «Порошки», ОФС «Таблетки», ОФС «Аэрозоли и спреи».

**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** или **Вода.** 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».

При необходимости проведения контроля на отсутствие микоплазм данный подраздел помещают после описания контроля на стерильность, не выделяя его в заголовке.

**Отсутствие посторонних бактерий и грибов.** Для живых бактериальных вакцин, испытание проводят в два этапа.  На первом этапе испытуемый образец высевают на тиогликолевую среду, испытания проводят согласно ОФС «Стерильность», выдерживая посевы при соответствующей температуре до окончания инкубации. На втором этапе проводят идентификацию выросших бактерий.

В нормативной документации указывают требования и, методы определения, а также порядок учета и интерпретации результатов.

**Микробиологическая чистота.** Для неинъекционных лекарственных форм 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, антигенную 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 микроорганизмов приводят их наименование и название коллекции, каталожный номер, 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 описаниеметодики 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 более2,5 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 биологических 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 способе введения. Указывают вид растворителя и требования к его качеству.

**Упаковка.** В соответствии с ОФС **«**Иммунобиологические лекарственные препараты». Для выпуска препарата в многодозовой упаковке не рекомендуется использовать ампулы.

**Транспортирование.** В соответствии с ОФС **«**Иммунобиологические 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 **«**Иммунобиологические 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 °С. Жидкие вакцины (как правило) и анатоксины должны храниться в условиях, исключающих замораживание.