\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**Вакцина брюшнотифозная ФС**

**спиртовая, лиофилизат**

**для приготовления раствора**

**для подкожного введения Взамен ФС 42-411ВС-93**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину брюшнотифозную спиртовую, лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения, представляющая собой инактивированные этиловым спиртом лиофилизированные микробные клетки *Salmonella typhi* Ту-2 №4446.

В одной дозе содержится (5 ± 0,1) ·109 микробных клеток.

Вакцину выпускают в комплекте с растворителем.

ПРОИЗВОДСТВО

Основными этапами производства брюшнотифозной спиртовой вакцины являются: получение маточной культуры (выращивание отобранного штамма путем глубинного культивирования на жидких белково-гидролизатных или синтетических средах); выращивание нативной культуры (микробной взвеси), инактивация микробной взвеси, стандартное разведение (приготовление вакцины), розлив в ампулы. Разлитую в ампулы вакцину замораживают при температуре от минус 40 ºС до минус 50º С, высушивают в сублимационных установках и запаивают под вакуумом, запайка ампул, этикетировка и упаковка готового препарата.

Штамм возбудителя брюшного тифа *S.tyрhi* ТУ-2 № 4446, предназначенный для изготовления спиртовой брюшнотифозной вакцины хранится в Государственной коллекции патогенных микроорганизмов РФ. Культура должна находиться в S-форме, обладать типичными морфологическими, ферментативными, серологическими и антигенными свойствами.

Производство брюшнотифозной спиртовой вакцины должно осуществляться с соблюдением установленных требований правил надлежащей организации производства и контроля качества лекарственного препарата на всех этапах производственного процесса и соответствовать требованиям ОФС «Вакцины и анатоксины».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание**.Аморфный порошок белого цвета.

Восстановленный препарат - гомогенная взвесь – светло-серого цвета. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** В мазках, окрашенных по Граму, должны обнаруживаться мелкие бактерии розового цвета, вытянутой формы с закругленными концами. Посторонняя микрофлора должна отсутствовать. Определение проводят бактериоскопически.

**Время растворения**. В течение 1 мин. Препарат должен растворяться в 5 мл растворителя при постоянном встряхивании. Определение проводят по ОФС «Лиофилизаты».

**Механические включения.** Восстановленный препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и в глазных лекарственных формах».

**рН** (восстановленного препарата**).** От 6,5 до 7,5. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС « Ионометрия».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 3 %. Определение проводят весовым методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

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

**Аномальная токсичность.** Должна быть нетоксичной. Испытание проводят на белых мышах массой 18 -20 г и морских свинках массой 250 – 300 г. Препарат вводят внутрибрюшинно 5 белым мышам в концентрации 5·108 микробных клеток в объеме 0,5 мл и путем подкожного введения во внутреннюю поверхность верхней трети бедра 2 морским свинкам в концентрации 5·109 микробных клеток в объеме 5 мл по 2,5 мл в каждый бок. Испытание проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность».

**Специфическая активность (иммуногенность).** Иммуногенность вакцины должна быть статистически не меньше иммуногенности СО брюшнотифозной гретой вакцины с вероятностью 95 %.

В испытании используют нелинейных мышей массой тела (13± 1) г.

СО брюшнотифозной гретой вакцины представляет собой инактивированную прогреванием взвесь бактерий S. *tyрhi* ТУ-2 № 4446, лиофилизированную в ампулах. В каждой ампуле содержится (2,5 ± 0,1) ·109 микробных клеток. CО иммуногенности аттестован по международному СО брюшнотифозной вакцины.

Примечания

Основное разведение СО. СО вакцины разводят 2,5 мл растворителя (в 1 мл 10 МЕ или 1·109 микробных клеток).

Далее из основного разведения готовят последующие пятикратные разведения (1: 8; 1: 5; 1: 5; 1: 5; 1: 5) Содержание микробных клеток в 0,5 мл раствора (106) соответственно: 62,5; 12,5; 2,5; 0,5.

Приготовление разведений испытуемой вакцины. Разведения вакцины готовят аналогично СО.

Растворы СО и испытуемой вакцины вводят мышам подкожно по 0,5 мл. Каждое разведение вакцины вводят 10 мышам. Через 10 сут после вакцинации проводят внутрибрюшинное заражение 16 -18 ч культурой штамма *S. tyрhi* ТУ-2 № 4446 в дозе, составляющей не менее 3 LD50. Культуру выращивают на мясо-пептонном агаре.

Ориентировочную дозу LD50 тест-культуры для заражения устанавливают предварительным титрованием за 3 сут перед заражением иммунизированных мышей на той же партии животных.

В день заражения подопытных мышей повторно определяют LD50. Учет гибели испытуемых и контрольных животных проводят в течение 3–х сут. Вычисление величины LD50 культуры и величины средней иммунизирующей дозы ED50 проводят по модифицированному методу Кербера. Величина ED50 заражающего штамма *S.tyрhi* ТУ-2 № 4446 не должна превышать 50· 106 микробных клеток.

**Количественное определение**. (5 ± 0,1) 109микробных клеток. Определение проводят в сравнении с СО мутности (10 МЕ), откалиброванному по Международному СО мутности и условно принятому за 1·10 9 микробных клеток/мл для микробов кишечной группы.

Для определения оптической плотности сухой препарат растворяют в 5 мл растворителя и перемешивают. Полученную взвесь переносят в пробирку прилагаемую к СО мутности и визуально определяют мутность согласно инструкции по применению.

**Фенол** (в восстановленном препарате).Не более 0,5 мг/мл.Определение проводят спектрофотометрическим методом в соответствии с ОФС «Количественное определение фенола в биологических лекарственных препаратах».

**Точность розлива.** Не более 4 %. В соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм».

**Упаковка и маркировка.** В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств», ОФС «Лекарственные формы» и ОФС «Иммунобиологические лекарственныепрепараты».

**Транспортирование и хранение.**  При температуре от 2 до 8 оС. В соответствии с ОФС «Упаковка, маркировка и транспортирование лекарственных средств» и ОФС «Иммунобиологические лекарственныепрепараты».

|  |
| --- |
|  |
|  |