**Вакцина чумная молекулярная ФС**

**микроинкапсулированная,**

**лиофилизат для приготовления**

**суспензии для подкожного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину чумную молекулярную микроинкапсулированную, лиофилизат для приготовления суспензии для подкожного введения, представляющую собой очищенные рекомбинантные антигены F1 с молекулярной массой 17 кДа и V с молекулярной массой 37 кДа в микрокапсулах размером от 1 до 30 мкм.

1 доза (0,5 мл) вакцины содержит рекомбинантные антигены F1 и V в равных количествах от 25 до 30 мкг.

В состав вакцины входят вспомогательные вещества.

Препарат выпускается в комплекте с растворителем.

ПРОИЗВОДСТВО

Технологический процесс производства вакцины чумной молекулярной микроинкапсулированной заключается в выделении очищенных рекомбинантных антигенов F1 и V. Для получения рекомбинантного антигена F1 используют штамм ~~-~~ *Yersinia pseudotuberculosis-* продуцент иммуногенного полипептида Cafl*,* для получения рекомбинантного антигена V - используют штамм *Escherichia coli,* продуцент иммуногенного полипептида LcrV (G113).

Производственные штаммы: *E. coli и Y.pseudotuberculosis ~~-~~* должны обладать типичными культурально-морфологическими, биохимическими и серологическими свойствами. Производственные штаммы хранятся в Государственных коллекциях патогенных микроорганизмов и клеточных культур.

Для защиты антигенов от повреждающего действия в процессе изготовления и хранения вакцины, увеличения их защитной эффективности и увеличения времени нахождения в организме вакцинируемого в процессе иммунизации применяется процесс микроинкапсулирования.

Работу с производственными штаммами проводят в соответствии с Санитарными правилами по безопасности работы с микроорганизмами III-IV групп патогенности и возбудителями паразитарных болезней, действующими на территории РФ. Работу с контрольным штаммом проводят в соответствии с санитарными правилами по безопасности работы с микроорганизмами I – II групп патогенности.

Все стадии производственного процесса должны осуществляться в соответствии с надлежащими требованиями, действующими на производстве и соответствовать требованиям ОФС «Вакцины и анатоксины».

ИСПЫТАНИЯ

**Описание**.Пористая масса серовато-белого цвета.

Восстановленный препарат. Гомогенная суспензия серовато - белого цвета без посторонних примесей, осадков или хлопьев. Определение проводят визуально.

**Подлинность.** Должны выявляться: антиген F1 с молекулярной массой 15-19 кДа и V антиген с молекулярной массой 34-39 кДа. Определение проводят по разделу «Содержание антигенов F1и V».

**Содержание антигенов**. F1 и V. В одном флаконе вакцины должны содержаться очищенные рекомбинантные антигены F1 – 75-90 мкг и V – 75-90 мкг. Определение проводят методом электрофореза в полиакриламидном геле (ПААГ) с натрия додецилсульфатом (ДСН) в восстанавливающих условиях в соответствии с ОФС «Электрофорез в полиакриламидном геле». В нормативную документацию, при необходимости, вносят дополнительные сведения по проведению испытания указанным методом или другим валидированным методом.

**Время растворения**. В течение 3 мин. Препарат должен растворяться в 1,8 мл воды при постоянном встряхивании. Определение проводят по ОФС «Суспензии» и ОФС «Иммунобиологические лекарственные препараты».

**Седиментационная устойчивость**. Суспензия не должна расслаиваться в течение 5 мин. Определение проводят визуально в соответствии с ОФС «Суспензии». Для проведения испытаний используют 5 флаконов препарата.

**Проходимость через иглу.** Суспензия должна свободно приходить в шприц через иглу № 0,8 · 40. Определение проводят в соответствии с ОФС «Суспензии». Для проведения испытаний используют 5 флаконов препарата.

**рН**. От 7,0 до 7,4. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия». Испытания проводят с использованием 5 флаконов препарата. Содержимое каждого флакона растворяют в 1,8 мл воды и после встряхивания и растворения в течение 3 мин объединяют в одну пробу.

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 4 %. Определение проводят весовым методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании». Для проведения испытания используют 6 флаконов.

**Однородность массы.** От 0,025 до 0,033 г. Для определения используют не менее 20 флаконов, каждый флакон взвешивают с точностью до 0,001 г и рассчитывают среднюю массу. Определение проводят в соответствии с ОФС «Однородность массы дозированных лекарственных форм». Препарат считают выдержившим испытание, если содержимое не более 2-х флаконов превышают отклонение от средней массы.

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

**Специфическая безопасность**. Должна быть безопасной. Испытания проводят на 5 белых мышах массой 18 -20 г и 5 морских свинках массой 250 – 300 г. Вакцину вводят подкожно во внутреннюю поверхность верхней трети бедра каждого животного. Наблюдение проводят в течение 7 сут.

Препарат считают безопасным, если в течение срока наблюдения не погибнет ни одно животное, а признаки интоксикации проявляются не более, чем у одного животного.

В случае гибели или проявления признаков интоксикации более чем у двух животных испытания повторяют на таком же количестве животных. Если при повторном контроле наблюдается аналогичная гибель животных и/или проявление признаков интоксикации, препарат считают не выдержавшим испытание.

**Специфическая активность (иммуногенность).** Вакцина должна предохранять от гибели не менее 70 % белых мышей и морских свинок при заражении штаммом *Yersinia pestis* 231 дозой 10 -30 LD50.

Испытания проводят на 10 беспородных белых мышах массой 18 – 20 г и 10 морских свинках массой 180 – 220 г. Вакцину в объеме 0,25 мл вводят подкожно в область внутренней поверхности трети правого бедра. Через 21 сут проводится повторная иммунизация вакциной по той же схеме.

На 50 сутки после первой иммунизации животных заражают подкожно в область внутренней поверхности верхней трети левого бедра культурой вирулентного штамма *Y.pestis* 231 в дозе 20 LD50, в объеме 0,2 мл суспензии для белых мышей и 0,5 мл для морских свинок. В качестве контроля используют группы неиммунизированных животных (по 5 особей), заражая их в дозе 1 DCL штамма *Y.pestis* 231. Зараженные белые мыши из контрольной группы должны погибнуть в период с 2 по 14 сутки, а зараженные морские свинки – с 5 по 21 сут после введения вакцины.

Методики учета результатов испытаний, подготовки заражающего штамма *Y.pestis* 231, определения LD50 должны быть изложены в нормативной документации.

**Тиомерсал.** От 60 до 120 мкг/мл. Определение проводят одним из подходящих методов в соответствии с ОФС «Количественное определение тимомерсала в биологических лекарственных препаратах».

**Алюминий.** От 0,051 до 0,086 мг/мл. Определение проводят комплексонометрическим методом в соответствии с ОФС «Определение ионов алюминия в сорбированных биологических препаратах».

**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».