**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

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

**Вакцина паротитно-коревая ФС**

**культуральная живая,**

**лиофилизат для приготовления**

**раствора для подкожного введения Вводится впервые**

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину паротитно-коревую культуральную живую (лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения), которая представляет собой препарат, содержащий аттенуированные вакцинные штаммы вируса эпидемического паротита (ЭП) Ленинград-3 (Л-3) и вируса кори Ленинград-16 (Л-16), выращенные на первичной культуре фибробластов эмбрионов перепелов (ФЭП). Активными веществами препарата являются: вирус кори – не менее 1000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50) и вирус ЭП – не менее 20000 (4,3 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50) .

В состав препарата входят вспомогательные вещества.

ПРОИЗВОДСТВО

Производство вакцины должно осуществляться с соблюдением установленных требований к правилам надлежащей организации производства и контроля качества лекарственных препаратов на всех этапах производства, в основе которого заложена система посевных вирусов. В качестве субстрата для накопления вируса используют первичную культуру ФЭП.

Производственные штаммы.Производственные штаммы должны быть идентифицированы с помощью документов, которые должны включать сведения о происхождении штамма, методе аттенуации и уровне пассажа, на котором аттенуация была подтверждена результатами клинических испытаний. С помощью соответствующих лабораторных методов и клинических испытаний на восприимчивых к кори и ЭП людях должно быть доказано, что штаммы, используемые в производстве вакцины, безопасны и иммуногенны.

Производственный штамм вируса кори, приготовленный из вакцинного штамма Л-16, и производственный штамм вируса ЭП, приготовленный из вакцинного штамма Л-3, депонированы в официальной Государственной коллекции вирусов.

Производственные штаммы в процессе хранения должны быть проверены на генетическую стабильность не реже 1 раза в 5 лет.

\*Испытание на присутствие микоплазм производственного штамма, а также посевного вируса, клеточной культуры, сыворотки крупного рогатого скота, вирусных сборов и других материалов в процессе производства проводят в соответствии с ОФС «Испытание на присутствие микоплазм».

Посевной вирус. Должен обладать теми же характеристиками, что и штамм, из которого он получен. Каждая серия посевного вируса должна быть идентифицирована как вирус кори (ЭП) с помощью соответствующих методов.

Каждая серия посевного вируса должна быть проверена на остаточную нейровирулентность в тесте на обезьянах по ОФС «Оценка специфической безопасности производственных штаммов и посевных вирусов кори, паротита и краснухи».

**Описание.** Лиофилизат – однородная пористая масса, гигроскопична. Цвет лиофилизата указывают в нормативной документации. Определение проводят визуально.

Восстановленный препарат – прозрачная жидкость. Цветность восстановленного препарата указывают в нормативной документации. Определение проводят визуально в проходящем свете в сравнении с растворителем для вакцин.

**Подлинность.** Должен содержать вирусы кори и ЭП. Определяют в реакции нейтрализации на культуре клеток *Vero*. Подлинность вируса в вакцине устанавливают на основании нейтрализации цитопатогенного действия (ЦПД) на клетки *Vero* каждого из компонентов вакцины специфической иммунной коревой/паротитной сывороткой.

Нейтрализация отдельных компонентов вакцины при определении специфической активности вирусов может служить испытанием на подлинность. Определение проводят по разделу «Специфическая активность».

**Время растворения.** Вакцина должна растворяться в течение 3 мин при внесении в ампулу 0,5 мл растворителя для вакцин на дозу. Определение проводят визуально.

**Механические включения.** Должны отвечать требованиям, указанным в ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и в глазных лекарственных формах».

**рН.** От 7, 2 до 7,8. Определение проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Потеря в массе при высушивании.** Не более 2,0 %. Определение проводят гравиметрическим методом в соответствии с ОФС «Потеря в массе при высушивании».

**Бычий сывороточный альбумин**. Не более 50 нг в одной прививочной дозе. Определение проводят методом иммуноферментного анализа на образце готовой серии в соответствии с ОФС «Метод иммуноферментного анализа».

**Стерильность.** Не должен содержать бактерий и грибов.Определение проводят методом прямого посева или мембранной фильтрации с использованием тиогликолевой среды при двух температурных режимах инкубирования в соответствии с ОФС «Стерильность».

**Присутствие микоплазм.** Не должен содержать микоплазм**.** Испытание проводят в соответствии с ОФС «Испытание на присутствие микоплазм».

\* При отсутствии микоплазменной контаминация при входном контроле сырья и материалов и на всех контрольных точках в технологическом процессе, испытание готовой серии препарата на присутствие микоплазм может быть исключено.

А**номальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Испытание проводят биологическим методом на белых мышах и на морских свинках обоего пола в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Тест-доза восстановленного препарата для внутрибрюшинного введения мышам и подкожного введения морским свинкам - одна прививочная доза в объеме 0,5 мл.

**Специфическая активность.** Прививочная доза (0,5 мл) должна содержать не менее 1000 (3,0 lg) тканевых цитопатогенных доз (ТЦД50)вируса кори и не менее 20000 (4,3 lg) ТЦД50 вируса ЭП с преобладанием паротитного компонента не менее, чем на 0,9 lg ТЦД50.

Титр вируса определяют в каждой из 5 ампул серии готового препарата по ЦПД вируса на культуре клеток *Vero*. Каждый образец вакцины должен иметь специфическую активность не ниже регламентированной, в противном случае проводят повторный контроль специфической активности дополнительных 5 образцов, результат которого считают окончательным. Минимально регламентированное содержание вируса в прививочной дозе должно сохраняться в течение всего срока годности.

Одновременно с определением титра вируса в образцах серии проводят титрование стандартного образца (СО) активности вируса кори и ЭП. Одну ампулу каждого стандартного образца титруют три раза для подтверждения достоверности каждого количественного определения активности.

Учет результатов проводят по ЦПД с помощью инвертированного микроскопа (увеличение: объектив 10× – окуляр 10×) в сроки, указанные в нормативной документации.

Наибольшее разведение вакцины, вызывающее ЦПД в 50 % лунок с зараженной клеточной культурой, принимают за титр вируса. Титр вируса в вакцине рассчитывают по методу Рида и Менча или Спирмена-Кербера.

При титровании вакцины в лунки планшетов вносят по 0,1 мл каждого разведения вакцины, т.е. объем, в 5 раз меньший, чем объем прививочной дозы. Для расчета активности вируса в прививочной дозе к титру вируса, рассчитанному в lg ТЦД50/0,1мл, добавляют постоянную величину, равную

lg 5, т.е. 0,7.

Критерии приемлемости результатов:

– диапазон доверительного интервала (Р=0,95) среднего значения титра СО, определенного при трехкратном титровании 1 ампулы, должен быть в пределах ± 0,3 lg ТЦД50;

– титр вируса в СО не должен отличаться более, чем на 0,5 lg ТЦД50 от  аттестованного значения.

**Термостабильность.** Должен быть термостабильным. Испытание проводят, определяя специфическую активность при одновременном титровании 5 образцов вакцины, инкубированных при температуре (37 ± 1) °С в течение 7 сут и 5 образцов вакцины, хранившихся при температуре от 2 до 8 °С. Препарат считают прошедшим испытание, если средняя геометрическая величина титра каждого вирусного компонента после прогревания снижается не более, чем на 1 lg.

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

**Хранение.** При температуре от 2 до 8 оС в соответствии с ОФС «Хранение лекарственныхсредств».