МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ФАРМАКОПЕЙНАЯ СТАТЬЯ**

|  |
| --- |
|  |

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Вакцина для профилактики кори, паротита, краснухи и ветряной оспы, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения** |  | **ФС** |
|  |  |  |
| **Vaccinum ad prophylaxim morbillorum, parotitidis, rubeollae et varicellae, lyophilisatum pro solutione pro injectione intramusculari et subcutanea** |  | **Вводится впервые** |

|  |
| --- |
|  |

Настоящая фармакопейная статья распространяется на вакцину для профилактики кори, паротита, краснухи и ветряной оспы, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения в комплекте с растворителем (вода для инъекций).

Вакцина представляет собой лиофилизированный комбинированный препарат, содержащий живые аттенуированные вакцинные штаммы вируса кори (*Schwarz*), вируса эпидемического паротита (далее паротита) (*RIT4385*, производный *Jeryl Lynn*), краснухи (*Wistar* RA27/3) и ветряной оспы (*Oka*), культивируемые раздельно в культуре клеток куриных эмбрионов (вирусы кори и паротита) и в диплоидных клетках человека *MRC-5* (вирусы краснухи и ветряной оспы).

Вакцина не содержит консервантов и сывороточного альбумина человека.

Препарат должен соответствовать ОФС «Вакцины и анатоксины», ОФС «Лиофилизаты» и нижеприведенным требованиям.

**ПРОИЗВОДСТВО**

Производство вакцины должно осуществляться с соблюдением установленных требований к правилам надлежащей организации производства и контроля качества лекарственного препарата на всех этапах производственного процесса, в основе которого заложена система посевных вирусов. В качестве субстрата для накопления вирусов кори и паротита используют первичную культуру фибробластов куриных эмбрионов (ФЭП); для накопления вирусов краснухи и ветряной оспы используют диплоидные клетки человека MRC-5. Качество исходного сырья и материалов, используемых в производстве, должно быть подтверждено соответствующими документами.

*Производственные штаммы*

Производственные штаммы должны быть идентифицированы спомощью документов, содержащих сведения о происхождении штаммов, методе аттенуации и уровне пассажа, на котором аттенуация была подтверждена результатами клинических испытаний безопасности и иммуногенности используемых штаммов. Производственные штаммы в процессе хранения должны проверяться на генетическую стабильность не реже 1 раза в 5 лет.

**Описание.** Однородная пористаямасса или порошок от белого с оттенком до светло-розового цвета.

Восстановленный препарат. Прозрачная жидкость от розово-оранжевого до розового цвета. Определяют визуально.

**Подлинность.** Должен содержать вирусы кори, паротита, краснухи и ветряной оспы.

Метод: реакция нейтрализации цитопатического действия вирусов.

Определение подлинности проводится одновременно с определением специфической активности. Разность титров при сравнительном анализе титра испытуемого образца, в котором вирус предварительно нейтрализовали антисывороткой, с титром образца вакцины, в котором не проводили предварительную нейтрализацию вируса, должна быть не менее 1,2 lg.

Подлинность вирусов кори и паротита устанавливают в реакции нейтрализации на культуре клеток *Vero* после предварительной нейтрализации вирусов кори и паротита специфическими иммунными сыворотками одновременно с определением специфической активности.

Подлинность вируса краснухи устанавливают в реакции нейтрализации на культуре клеток *RK-*13 после предварительной нейтрализации вируса краснухи специфической иммунной сывороткой одновременно с определением специфической активности.

Подлинность вируса ветряной оспы устанавливают в реакции нейтрализации на культуре диплоидных клеток человека *MRC-5.* Титр нейтрализованного испытуемого образца сравнивают с титром образца вакцины, который не нейтрализовали антисывороткой.

**Время растворения.** Не более 2 мин. Препарат должен растворяться в 0,5 мл растворителя (воды для инъекций) при постоянном встряхивании при температуре 18 – 22 ºС. Определение проводят визуально в соответствии с ОФС «Лиофилизаты».

**рН.** От 6,9 до 7,7 (в восстановленном препарате)**.** Испытание проводят потенциометрическим методом в соответствии с ОФС «Ионометрия».

**Механические включения** (в восстановленном препарате).Препарат должен соответствовать требованиям ОФС «Видимые механические включения в лекарственных формах для парентерального применения и в глазных лекарственных формах».

**Вода.** Не более 2,5 %. Определение проводят методом кулонометрического титрования по К. Фишеру в соответствии с ОФС «Определение воды».

**Стерильность.** Должен быть стерильный. Определение проводят в соответствии с ОФС «Стерильность» методом мембранной фильтрации.

**Аномальная токсичность.** Должен быть нетоксичным. Определение проводят в соответствии с ОФС «Аномальная токсичность». Тест - доза 0,5 мл для мышей при внутрибрюшинном введении и для морских свинок при подкожном введении.

**Специфическая активность**

Прививочная доза (0,5 мл) должна содержать:

⃰ не менее 3,0 lg ТЦД50 вируса кори и краснухи;

⃰ не менее 4,4 lg ТЦД50 вируса паротита.

 ⃰ ⃰ не менее 3,3 lg БОЕ вируса ветряной оспы.

⃰ ТЦД50 – доза, инфицирующая 50 % культуры клеток с цитопатическим действием в 50 % клеток монослоя.

⃰⃰⃰ ⃰ БОЕ –бляшкообразующая единица.

**Специфическая активность вируса кори и паротита**

Определение проводят методом титрования и инкубации последовательных разведений испытуемого препарата на культуре клеток ***Vero*.** После инкубации планшетов с раститрованными образцами испытуемого препарата проводят учет результатов титрования под микроскопом по цитопатическому действию вируса на клетки для определения титра вируса.

Титр вируса вычисляют по методу Рида и Менча и выражают в lg ТЦД50./0,5 мл. При определении активности компонентов исследуемой серии включают испытания двух флаконов внутреннего контроля комбинированной вакцины и определяют активность каждого компонента в обоих флаконах.

⃰ Перед испытанием проводят предварительную нейтрализацию вируса кори ( паротита) специфическими иммунными сыворотками.

 ⃰ ⃰Нейтрализация вирусов краснухи и ветряной оспы не требуется, так как они не влияют на результат титрования вирусов кори и паротита.

*Критерии достоверности полученных результатов.*

1. В лунках с отрицательным контролем в течение периода наблюдения отсутствуют цитотоксические, цитопатические или иные патоморфологические изменения.

2. Разность между теоретическим титром вируса кори (паротита) внутреннего контроля и средним титром вируса кори (паротита) внутреннего контроля, полученным при данном титровании, менее 0,5 lg ТЦД50/дозе;

3. Разность между титрами компонентов в двух флаконах внутреннего контроля не превышает 0,5 lg.

***Специфическая активность вируса краснухи***

Определение проводят методом титрования образца и инкубации последовательных разведений испытуемого препарата на чувствительной трехсуточной культуре клеток ***RK-13***, выращенных на микропланшете. При определении активности краснушного компонента исследуемой серии включают испытания двух флаконов внутреннего контроля комбинированной вакцины, в которых определяют активность вируса краснухи.

Интерференции с вирусом паротита избегают путем нейтрализации его специфической иммунной сывороткой. Нейтрализация вируса кори и ветряной оспы не требуется. Для облегчения учета титра вируса краснухи культуру с раститрованной вакциной и внутренним стандартом заражают вирусом везикулярного стоматита (ВВС). Вирус краснухи подавляет размножение ВВС, поэтому в лунках, содержащих вирус краснухи, отсутствует цитопатическое действие. Микроскопическое наблюдение цитопатического эффекта позволяет определить 50 % цитопатической дозы. Титр вируса краснухи вычисляют по методу Рида и Менча и выражают в lg ТЦД50.

*Критерии достоверности полученных результатов*(аналогичны указанным в разделе «Специфическая активность вируса кори и паротита»).

***Специфическая активность вируса ветряной оспы***

Определение проводят методом титрования на чувствительной культуре клеток ***MRC-5*** путем подсчета бляшек на монослое данной культуры клеток.  Оптимальные разведения препарата, содержащего вирус ветряной оспы инокулируют на стабильных слоях клеток MRC-5. После инкубации в течение 7 сут при температуре (37±1) ºС и выявлении вируса при помощи специфической реакции окрашивания, производят подсчет лизисных бляшек, образование которых вызвано размножением вируса. Одновременно проводят титрование референс-вакцины с известной специфической активностью, принятой за внутренний контроль.

 ⃰ Нейтрализация вируса ветряной оспы не требуется, так как он не влияет на титрование вирусов кори и паротита.

Специфическую активность вируса ветряной оспы выражают в логарифмических единицах (lg) бляшкообразующих единиц (БОЕ) на единицу объема.

**Термостабильность.** Допускается снижение титра каждого вирусного компонента в образцах испытуемого препарата после прогревания не более чем на 1,0 lg.

Проводят испытания методом сравнения среднего титра исходного препарата со средним титром образца, прогретого при температуре (23 ±1) ºС для вируса ветряной оспы в течение 7 сут и при температуре (37±1) ºС для вирусов кори, краснухи и паротита в течение 7 сут.

⃰ Испытания проводят после прогревания препарата до его восстановления.

**Содержание неомицина сульфата.** Не более 25 мкг/доза. Определение проводят методом радиальной диффузии в агар в соответствии с ОФС «Определение антимикробной активности антибиотиков методом диффузии в агар» или другим подходящим валидированным методом.

**Хранение.** При температуре от 2 до 8 оС в соответствии с ОФС «Хранение лекарственных средств». Не замораживать.