2.3.19.10. ВАКЦИНЫ И АНАТОКСИНЫ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая общая фармакопейная статья распространяется на иммунологические (иммунобиологические) лекарственные препараты – вакцины и анатоксины, содержащие антигены, способные индуцировать у человека специфический иммунный ответ против возбудителя (возбудителей) инфекции, либо вырабатываемого им токсина или антигена.

Иммунный ответ включает активацию врожденных и адаптивных (клеточных, гуморальных) звеньев иммунной системы. Вакцины и анатоксины должны иметь приемлемую иммуногенную активность и безопасность для человека при применении в соответствии со специально разработанной схемой.

Вакцины могут содержать: целые микроорганизмы (бактерии, вирусы или паразиты), инактивированные химическими или физическими методами, сохранившие соответствующие иммуногенные свойства; или целые живые микроорганизмы, по природе авирулентные или обработанные для ослабления вирулентности при сохранении соответствующих иммуногенных свойств; или антигены, экстрагированные из микроорганизмов или секретируемые ими, или полученные путем генной инженерии, или химическим синтезом. Антигены могут быть использованы в их естественном состоянии или могут быть детоксицированы или иным образом модифицированы химическими или физическими методами, а также могут быть агрегированы, полимеризованы или конъюгированы для усиления иммуногенности. Анатоксины содержат детоксицированные токсины.

Вакцины и анатоксины могут содержать адъювант. Если антиген адсорбирован на минеральном адъюванте, вакцины и анатоксины относят к категории «адсорбированных».

Вакцины могут быть представлены в лекарственных формах:

- растворы (для инъекций, приёма внутрь или назального введения);
- суспензии и эмульсии для инъекций;
- лиофилизаты для приготовления растворов для инъекций или для назального введения, а также суспензий для инъекций, накожного скарификационного нанесения или ингаляций;
- таблетки.

Анатоксины могут быть представлены в лекарственных формах:

- растворы для инъекций;
- суспензии для инъекций.

Бактериальные вакцины, содержащие целые клетки, представляют собой лиофилизаты или суспензии различной степени мутности в виде бесцветных, или почти бесцветных жидкостей. Они могут быть адсорбированными.

Содержание живых или инактивированных бактерий определяют сравнением с Международным стандартным образцом мутности или, если применимо, определяют прямым подсчетом клеток, или в случае живых бактерий – подсчетом жизнеспособных бактерий (*Номер Определение концентрации клеток микроорганизмов)*.

Бактериальные вакцины, содержащие бактериальные компоненты, представляют собой суспензии или лиофилизаты. Могут быть адсорбированными. Содержание антигена определяют подходящей валидированной методикой количественного определения.

Бактериальные анатоксины производят из токсинов, уменьшая их токсичность до приемлемого уровня или полного её удаления физическими или химическими методами с сохранением соответствующих иммуногенных свойств. Токсины получают из определенных штаммов микроорганизмов. Способ производства должен обеспечивать сохранение антигенной активности анатоксина и гарантировать отсутствие реверсии токсических свойств. Очистку анатоксинов проводят до и (или) после детоксикации. Очищенные бактериальные анатоксины представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости. Адсорбированные анатоксины представляют собой суспензии.

Вирусные вакцины производят из вирусов, выращенных в организме животных, в эмбрионах яиц, в подходящей культуре клеток или тканей или полученных при культивировании генетически модифицированных клеток. Вирусные вакцины представляют собой жидкости различной степени мутности или лиофилизаты. Вирусные вакцины могут быть адсорбированными. Вакцины в жидких лекарственных формах и лиофилизированные вакцины после восстановления могут быть окрашены, если в среде для культивирования был использован индикатор pH, например, феноловый красный.

Синтетические антигенные вакцины представляют собой прозрачные или бесцветные жидкости. Концентрацию компонентов обычно выражают содержанием специфических антигенов.

Комбинированные вакцины – многокомпонентные лекарственные препараты, в состав которых входят различные антигены, которые применяют одновременно. Различные антигенные компоненты предназначены для защиты от различных штаммов или типов одного микроорганизма и (или) против различных микроорганизмов. Комбинированная вакцина выпускается производителем либо в виде одного жидкого или лиофилизированного лекарственного препарата, либо в виде набора, состоящего из нескольких компонентов с инструкцией по смешиванию перед применением.

При отсутствии частной фармакопейной статьи на комбинированную вакцину она должна соответствовать требованиям частных фармакопейных статей на каждый компонент с соответствующими модификациями, утвержденными уполномоченным органом.

Адсорбированные вакцины представляют собой суспензии, которые могут образовывать осадок.

ПРОИЗВОДСТВО

ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Производство вакцин и анатоксинов должно быть валидировано с целью подтверждения стабильности произведенных серий, сопоставимых с сериями, имеющими доказанную клиническую эффективность и безопасность. Должны быть установлены спецификации продукта, а также внутрипроизводственные характеристики. Специфические требования к производству, включая внутрипроизводственный контроль качества в процессе производства, указывают в частных фармакопейных статьях. При соответствующем обосновании и разрешении уполномоченного органа, определенные испытания могут быть исключены, например, если при валидации подтверждено, что процесс производства стабильно обеспечивает получение продукта, выдерживающего соответствующие испытания.

Производство вакцин и анатоксинов должно быть основано на системе посевных культур (микроорганизмов вакцинных штаммов) и (или) банков клеток. Методы производства должны обеспечивать поддержание соответствующих иммуногенных свойств, получение безопасных лекарственных препаратов и предотвращать их контаминацию посторонними агентами.

Материалы животного или человеческого происхождения, используемые в производстве вакцин и анатоксинов, должны выдерживать требования общей фармакопейной статьи 2.3.1.13 *Вирусная безопасность* вместе с более специфическими требованиями по вирусной безопасности, приведенными в общих фармакопейных статьях *номер Стада кур для производства и контроля качества вакцин, не содержащие определенных патогенов, номер Требования к клеточным культурам - субстратам производства биологических лекарственных препаратов, номер Испытания на посторонние агенты в вирусных вакцинах,* и в частных фармакопейных статьях.

При отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа, при производстве лекарственных препаратов, количество пассажей вируса или пересевов

бактерий от главной посевной культуры, не должно превышать количество, использованное при производстве лекарственного препарата, который в клинических испытаниях продемонстрировал удовлетворительные результаты по безопасности, эффективности и иммуногенности.

Вакцины и анатоксины, если применимо, не должны содержать компоненты, вызывающие токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у человека. Допускается добавление соответствующих вспомогательных веществ, в том числе стабилизаторов или адъювантов. Пенициллин и стрептомицин не применяют ни на одной из стадий производства, а также не добавляют в конечный продукт. При соответствующем обосновании и разрешении уполномоченного органа может быть использована главная посевная культура микроорганизмов, выращенная на питательных средах, содержащих пенициллин или стрептомицин.

Воспроизводимость производства – важная характеристика в производстве вакцин и анатоксинов. В частных фармакопейных статьях на вакцины и анатоксины приводятся пределы для различных испытаний, проводимых в ходе производства и для лекарственного препарата. Пределы могут быть выражены в виде максимальных и минимальных значений (допустимого диапазона), или максимального, или минимального допустимого значения. Соответствие указанным пределам необходимо, но может быть недостаточным для обеспечения постоянства процесса производства конкретной вакцины или анатоксина. Таким образом, производитель должен определить для каждого продукта порядок действий, или предел, или пределы для выпуска (с учетом результатов, полученных для серий, прошедших клинические испытания), которые будут применены для подтверждения постоянства качества лекарственного препарата. Впоследствии эти пределы должны быть уточнены с использованием статистических данных, полученных при производстве.

СУБСТРАТЫ ДЛЯ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Субстраты для культивирования должны соответствовать требованиям общих фармакопейных статей *номер Стада кур, свободные от специфических патогенов для производства и контроля качества вакцин, номер Требования к клеточным культурам - субстратам производства биологических лекарственных препаратов,* или, требованиям, утвержденным уполномоченным органом. Все технологические процессы с банком клеток и далее с культурой клеток проводят в асептических условиях на участке, где не проводятся работы с другими клеточными культурами. Сыворотка и трипсин, используемые для приготовления клеточной суспензии, должны быть свободны от посторонних агентов.

ПОСЕВНАЯ КУЛЬТУРА / БАНК КЛЕТОК

Главную посевную культуру микроорганизмов идентифицируют по архивным данным, включая информацию о происхождении и последующих манипуляциях. Необходимо проведение дополнительных исследований для подтверждения отсутствия посторонних микроорганизмов и нежелательных веществ в главной или рабочей посевной культуре микроорганизмов или банке клеток.

ПИТАТЕЛЬНЫЕ И КУЛЬТУРАЛЬНЫЕ СРЕДЫ

Питательные и культуральные среды должны быть, насколько это возможно, свободны от компонентов, вызывающих токсические, аллергические или другие нежелательные реакции у человека. Если включение таких компонентов в состав среды необходимо, должно быть доказано, что количество, в котором они присутствуют в лекарственном препарате, уменьшено до уровня, обеспечивающего его безопасность. Культуральные среды, используемые для культивирования клеток, могут содержать подходящие сыворотки животных (но не сыворотку человека). Среды, которые используют для культивирования клеток в период размножения вируса, не должны содержать сыворотки, при отсутствии других указаний. Культуральная среда может содержать

индикатор pH, например, феноловый красный, и одобренные антибиотики в минимальной эффективной концентрации, однако предпочтительнее, чтобы среды, используемые в производстве вакцин, не содержали антибиотиков.

КУЛЬТИВИРОВАНИЕ И СБОР БИОМАССЫ

Культивирование и сбор биомассы проводят в установленных условиях. Чистоту биомассы микроорганизмов подтверждают подходящими испытаниями в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье.

КОНТРОЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Контрольные клетки для вакцин, производимых на клеточной культуре, культивируют и испытывают в условиях, практически идентичных тем, которые используются для производственной культуры клеток, включая использование тех же серий культуральной среды и режим замены среды.

КОНТРОЛЬНЫЕ ЭМБРИОНЫ

Для живых вакцин, производимых с использованием птичьих эмбрионов, контрольные эмбрионы инкубируют и испытывают, как указано в соответствующей частной фармакопейной статье.

ОЧИСТКА

При необходимости используют валидированные процедуры очистки.

ИНАКТИВАЦИЯ

Для производства инактивированных вакцин используют валидированные процедуры инактивации, с подтвержденной эффективностью и стабильностью. Если доказана потенциальная возможность контаминации биомассы микроорганизмов, например, для вакцин, произведенных с использованием эмбрионов от здоровых птиц, но не из стад, не содержащих определенных патогенов, процесс инактивации также валидируют с использованием модельных инфекционных агентов, репрезентативных для потенциальных контаминирующих агентов. Испытания на эффективность инактивации проводят после процесса инактивации как можно раньше.

БЕЛКИ-НОСИТЕЛИ

Бактериальные полисахаридные вакцины могут быть конъюгированы с белками-носителями для повышения их иммуногенности и обеспечения возможности индукции иммунного ответа у младенцев. Белки-носители должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи *номер Белки-носители для производства конъюгированных полисахаридных вакцин для медицинского применения*.

ИСПЫТАНИЕ НА СТЕРИЛЬНОСТЬ ПРОМЕЖУТОЧНЫХ ПРОДУКТОВ, КОТОРЫЕ ПРЕДШЕСТВУЮТ ГОТОВОМУ НЕРАСФАСОВАННОМУ ПРОДУКТУ

Частные фармакопейные статьи на вакцины и анатоксины могут предусматривать испытания на стерильность промежуточных продуктов.

При соответствующем обосновании и разрешении уполномоченного органа, для промежуточных продуктов испытание на стерильность может быть заменено испытанием на бионагрузку с низким пределом загрязнения на основании результатов испытаний серий и валидации процесса, в случае если в дальнейшем процессе производства проводится стерилизующая фильтрация.

Необходимыми предварительными условиями являются фильтрация через удерживающий бактерии фильтр промежуточного продукта перед хранением, установление допустимых пределов бионагрузки для этой предварительной фильтрации и создание соответствующих условий, предотвращающих загрязнение и рост

микроорганизмов во время хранения промежуточного продукта.

ГОТОВЫЙ НЕРАСФАСОВАННЫЙ ПРОДУКТ

Готовый нерасфасованный продукт готовят смешиванием ингредиентов вакцин и (или) анатоксинов в асептических условиях. Для вакцин, выпускаемых в форме лиофилизатов и таблеток и не предназначенных для парентерального применения, готовый нерасфасованный продукт готовят смешиванием ингредиентов в подходящих условиях.

Адъюванты. В состав вакцины могут быть включены один или более адъювантов с целью потенциирования и (или) модулирования иммунного ответа на антиген (антигены), Адъюванты могут входить в состав готовой вакцины, или поставляться отдельно. Для стабильного производства вакцин, адъюванты должны иметь соответствующие характеристики, подтвержденные испытаниями, как отдельно, так и в сочетании с антигеном (антигенами). Требования к качеству каждого адъюванта устанавливают в отдельности и в комбинации с антигеном (антигенами).

Адсорбенты в качестве адъювантов. Для получения адсорбированных вакцин могут быть использованы алюминия гидроксид, алюминия фосфат, кальция фосфат или другие подходящие адсорбенты, которые готовят в специальных условиях, обеспечивающих надлежащее физическое состояние и адсорбционные свойства.

В случае использования адсорбента в качестве адъюванта, который образуется *in situ* в процессе производства вакцин, устанавливают требования к качеству каждого компонента и образующегося комплекса антигена с адсорбентом.

Спецификации качества предназначены, прежде всего, для контроля:

- качественного и количественного химического состава;
- физической формы и связанной с ней адсорбирующей способности, где это является важным, и особенно в случаях, когда адсорбент используют в качестве адъюванта;
- возможных взаимодействий между адъювантом и антигеном;
- чистоты, включая содержание бактериальных эндотоксинов, и микробиологическую чистоту;
- любых других критических обоснованных параметров.

При разработке лекарственного препарата устанавливают стабильность каждого адъюванта отдельно или в комбинации с антигеном (антигенами), особенно для критических параметров.

Антимикробные консерванты. Антимикробные консерванты используют для предотвращения порчи или возникновения побочных эффектов при применении вакцин вследствие их микробного загрязнения. Антимикробные консерванты не используют в составе лиофилизатов. Антимикробные консерванты, как правило, не используют в составе препаратов, представляющих собой жидкие лекарственные средства в однодозовых упаковках. Необходимость введения консерванта в состав жидких лекарственных форм в многодозовых упаковках определяется с учетом подверженности вакцины контаминации во время применения и максимального рекомендованного периода применения после вскрытия первичной упаковки. При использовании антимикробного консерванта, должно быть подтверждено отсутствие снижения безопасности и эффективности вакцины. Использование антибиотиков в качестве антимикробных консервантов не допустимо.

На стадии разработки должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта в течение срока годности вакцины.

Эффективность антимикробного консерванта должна оцениваться в соответствии с общей фармакопейной статьей *2.3.1.1 Эффективность антимикробных консервантов*. Если не могут быть выполнены требования ни критерия А, ни критерия В, при соответствующем обосновании к вакцинам и анатоксинам применимы следующие критерии:

- количество бактерий не должно увеличиваться через 24 ч и 7 суток, через 14 суток десятичный логарифм снижения количества бактерий должен составлять не менее 3; через

28 суток количество бактерий не должно увеличиваться;

- количество грибов не должно увеличиваться через 14 и 28 суток.

Стабильность промежуточных продуктов. В ходе производства вакцин и анатоксинов на разных стадиях получают промежуточные продукты, хранение которых возможно в течение длительного времени. Такими промежуточными продуктами являются:

- посевные культуры и банки клеток;
- живые или инактивированные биомассы микроорганизмов;
- очищенные биомассы, которые могут содержать токсины или анатоксины, полисахариды, бактериальные или вирусные суспензии;
- очищенные антигены;
- адсорбированные антигены;
- конъюгированные полисахариды;
- готовые нерасфасованные продукты;
- лекарственные препараты, в укупоренной первичной упаковке, хранящиеся при температуре ниже установленной при исследованиях стабильности лекарственного препарата, и предназначенные для выпуска без проведения повторного количественного определения.

Для промежуточных продуктов (кроме тех, которые не предназначены для длительного хранения) проводят испытания стабильности в заданных условиях хранения для выявления ожидаемой степени деструкции. Для готового нерасфасованного продукта, изучение стабильности может быть проведено на репрезентативных образцах при условиях, эквивалентных предполагаемым условиям хранения. При необходимости, на основании данных изучения стабильности для всех промежуточных продуктов (кроме посевных культур и банков клеток) устанавливают срок хранения, применимый к данным условиям хранения.

ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ

Готовый нерасфасованный продукт разливают в асептических условиях в стерильные первичные упаковки с контролем первого вскрытия, которые укупоривают таким образом, чтобы предотвратить контаминацию, если необходимо, то после лиофилизации. Для вакцин, не представляющих собой растворы и не предназначенных для парентерального введения, готовый нерасфасованный продукт расфасовывают при подходящих условиях в стерильные первичные упаковки с контролем первого вскрытия. При соответствующем обосновании и разрешении уполномоченного органа отдельные испытания могут быть выполнены на готовом нерасфасованном продукте при подтверждении, что последующий производственный процесс не влияет на качество лекарственного препарата по этим показателям.

Описание. Если иное не обосновано и не разрешено уполномоченным органом, каждая первичная упаковка (флакон, шприц или ампула) лекарственного препарата должна быть проверена визуальным или инструментальным методом на соответствие внешнего вида.

Степень адсорбции. Для адсорбированных вакцин и анатоксинов требования к степени адсорбции в спецификации на выпуск устанавливают по результатам контроля серий лекарственного препарата, использованных в клинических исследованиях, при отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа. Обобщенные данные по стабильности вакцин и анатоксинов должны подтвердить, что в конце срока годности лекарственного препарата, его степень адсорбции не ниже значений, установленных для серий, использованных в клинических исследованиях.

Термическая стабильность. Если в частной фармакопейной статье на живую аттенуированную вакцину присутствует указание на проведение испытания термической устойчивости, данное испытание проводят на лекарственном препарате с целью прослеживания постоянства содержания от серии к серии чувствительных к температуре

вирусных или бактериальных частиц. Условия проведения испытания указывают в частных фармакопейных статьях. Испытания можно не проводить при посерийном контроле при обосновании и разрешении уполномоченного органа. Обоснование должно быть основано на подтверждении стабильности производства по следующим параметрам: постоянство выхода биомассы микроорганизмов, соотношение количества инфекционных вирусов или жизнеспособных бактерий до и после лиофильного высушивания, активность (количественное определение) при выпуске, стабильность лекарственного препарата, изученного в обоснованных условиях, термическая стабильность. При значительных изменениях в процессе производства антигена (антигенов) или состава лекарственного препарата, необходимо повторное проведение испытания.

Стабильность. На этапе разработки должно быть подтверждено сохранение активности лекарственного препарата в течение срока годности; при этом оценивают снижение активности в рекомендованных условиях хранения. Значительное снижение активности, даже в допустимых пределах, указанных в спецификации, может указывать на непригодность вакцины или анатоксина.

Срок годности. При отсутствии других указаний, срок годности устанавливают от момента проведения количественного определения или с момента начала первого количественного определения для комбинированных вакцин. Для вакцин, хранящихся при температуре ниже той, которая использовалась при испытаниях стабильности, и предназначенных для выпуска без повторного количественного определения, срок годности рассчитывают от даты окончания хранения при низкой температуре. Если для конкретной вакцины или анатоксина количественное определение не проводят, срок годности отсчитывают от даты утверждения испытания, характеризующего стабильность лекарственного препарата или, при отсутствии этого, от даты лиофилизации или от даты заполнения первичной упаковки. Для комбинированных вакцин, компоненты которых находятся в отдельных первичных упаковках, срок годности устанавливают по компоненту, у которого дата истечения срока годности наступает раньше.

В течение периода срока годности вакцины и анатоксины должны храниться в указанных условиях.

Испытания на животных. Испытания вакцин и анатоксинов должны проводиться с использованием наименьшего количества животных и сведением к минимуму причиняемой боли, страданий, стресса и повреждений, длительно ухудшающих здоровье. Оценка результатов испытаний в частной фармакопейной статьи должна проводиться с учетом этих положений. Например, если животное проявляет положительную реакцию, подтверждающую инфицирование, или демонстрирует типичную клиническую картину заболевания, при получении достаточного количества положительных результатов, зараженные животные должны быть как можно скорее подвержены эвтаназии или получить лечение для предотвращения излишних страданий. Могут быть использованы альтернативные методы для подтверждения соответствия требованиям частной фармакопейной статьи. Применение таких испытаний предпочтительно, если это приводит к замене или сокращению использования животных или уменьшению их страданий. Рекомендации по замене методов *iv vivo* на методы *in vitro,* если прямое сравнение невозможно, представлены в общей фармакопейной статье *номер Замена методов in vivo на методы in vitro для контроля качества вакцин.*

ИСПЫТАНИЯ

Вакцины и анатоксины должны выдерживать испытания, указанные в частных фармакопейных статьях и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата, включающие, если применимо, следующие:

pH (*2.1.2.3*). Лекарственные препараты (при необходимости после восстановления) должны соответствовать требованиям, указанным в частной фармакопейной статье и (или)

нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

Адъюванты. Если лекарственный препарат содержит адъювант, его количество определяют в соответствии с указаниями в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата. Содержание адъюванта должно быть в допустимых пределах относительно заявленного количества (см. также испытания на алюминий и кальций).

Алюминий (*Номер*). Не более 1,25 мг алюминия (Al) в одной дозе для человека, при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата. Испытания проводят для лекарственных препаратов, содержащих алюминий.

Кальций. Не более 1,25 мг кальция (Ca) в одной дозе при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата. Испытания проводят для лекарственных препаратов, содержащих кальций.

Свободный формальдегид (*2.1.4.18*.). Не более 0,2 г/л свободного формальдегида в лекарственном препарате при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата. Испытания проводят для лекарственных препаратов, при производстве которых был использован формальдегид.

Фенол (*Номер*). Не более 2,5 г/л фенола в лекарственном препарате при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата. Испытания проводят для препаратов, при производстве которых был использован фенол.

Вода (*2.1.5.12*). Не более 3,0 % (*м/м*) для лиофилизированных вакцин при отсутствии других указаний в частной фармакопейной статье и (или) нормативном документе по качеству лекарственного препарата.

Извлекаемый объём (*2.1.9.9*). Лекарственный препарат в жидкой лекарственной форме должен выдерживать испытание.

Видимые механические включения *(номер).* Лекарственный препарат должен выдерживать испытание.

Бактериальные эндотоксины. При отсутствии другого обоснования и разрешения уполномоченного органа, испытание на бактериальные эндотоксины проводят с использованием подходящего метода (*2.1.6.8*). Содержание бактериальных эндотоксинов должно быть менее установленного предельного содержания для конкретного лекарственного препарата.

ХРАНЕНИЕ. В защищенном от света месте. При отсутствии других указаний, хранят при температуре от 2 °C до 8 °C; не допускается замораживание жидких адсорбированных вакцин и анатоксинов.

МАРКИРОВКА. На упаковке дополнительно указывают:

- названия всех антибиотиков, адъювантов, красителей или стабилизаторов, входящих в состав вакцины;
- названия всех компонентов, способных вызвать неблагоприятное действие, и любые противопоказания относительно применение вакцины.