2.3.19.20. ВАКЦИНЫ ДЛЯ ВЕТЕРИНАРНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Общая фармакопейная статья распространяется на вакцины и анатоксины для ветеринарного применения.

Положения данной общей фармакопейной статьи также применимы к компонентам комбинированных вакцин, описанным в частной фармакопейной статье. При необходимости, в положения вносят соответствующие изменения, согласно указаниям общих фармакопейных статей *номер Оценка безопасности ветеринарных вакцин и иммунных сывороток и номер Оценка эффективности ветеринарных вакцин и иммунных сывороток*.

Если вакцина для ветеринарного применения предназначена для незначительного использования, могут быть исключены определенные испытания или адаптированы их методики при условии согласования с уполномоченным органом.

1.ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Вакцины для ветеринарного применения представляют собой лекарственные препараты для ветеринарного применения, содержащие антигены или нуклеиновые кислоты (ДНК или РНК), кодирующие антигены. Вакцины вводят для индуцирования специфического активного иммунного ответа против заболеваний, вызываемых бактериями, токсинами, вирусами, грибами и паразитами.

Вакцины для ветеринарного применения, обеспечивают формирование активного иммунитета, который может передаваться пассивно через материнские антитела против иммуногенов, которые они содержат или которые они кодируют, а иногда и против антигенно родственных организмов.

Вакцины для ветеринарного применения могут содержать: живые или инактивированные микроорганизмы (бактерии, грибы); вирусы; паразитов; антигены или вещества, вырабатываемые этими организмами (например, токсины), ослабленные при сохранении всех или части их антигенных свойств; нуклеиновые кислоты, кодирующие антиген или антигены, также в состав вакцины могут входить комбинации этих компонентов. Антигены или нуклеиновые кислоты могут быть получены с помощью биотехнологии (в том числе, включая генную инженерию).

Вакцины для ветеринарного применения незначительного использования, как правило, предназначены:

– для профилактики заболеваний редко встречающихся или ограниченных географической зоной;

– для животных (в том числе птиц и рыб), не используемых для производства пищевой продукции.

В состав вакцин для ветеринарного применения могут быть включены подходящие адъюванты для усиления их иммуногенности.

1.1 БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ВАКЦИНЫ

Бактериальные вакцины для ветеринарного применения, включая бактериальные анатоксины, получают из культур микроорганизмов, выращенных на подходящих твердых или жидких питательных средах, или другими подходящими способами. Используемый штамм бактерий может быть модифицирован методами генной инженерии. Идентичность, антигенную активность и чистоту каждой используемой бактериальной культуры тщательно контролируют.

Бактериальные вакцины для ветеринарного применения, содержащие инактивированные или живые бактерии или их антигенные компоненты представляют собой лиофилизаты или суспензии.

Бактериальные анатоксины для ветеринарного применения получают из токсинов снижая их токсичность до минимального уровня или полного ее устранения физическими или химическими методами при сохранении достаточной иммуногенной активности. Токсины получают из отобранных штаммов определенных микроорганизмов, выращенных в подходящих средах или используют другие методы, например, химический синтез.

Бактериальные анатоксины для ветеринарного применения представляют собой прозрачные или слегка опалесцирующие жидкости. Адсорбированные анатоксины представляют собой суспензии или эмульсии. Некоторые анатоксины могут быть лиофилизированы. При отсутствии иных указаний, требования, приведенные в данной общей фармакопейной статье к бактериальным вакцинам, также распространяются на бактериальные анатоксины и лекарственные препараты, содержащие комбинацию бактериальных клеток и анатоксинов.

1.2. ВИРУСНЫЕ ВАКЦИНЫ

Вирусные вакцины для ветеринарного применения производят путем выращивания вирусов в подходящих культурах клеток (*номер Культуры клеток для производства вирусных вакцин для ветеринарного применения*) или тканей, в микроорганизмах, эмбрионах яиц или, при отсутствии других возможностей, в живых животных или другими подходящими методами.

Штамм используемого вируса может быть получен или модифицирован с помощью генной инженерии или синтезирован. Вирусные вакцины представляют собой жидкости различной степени мутности или лиофилизаты из одного или более штаммов вирусов, вирусных субъединиц или пептидов.

Живые вирусные вакцины для ветеринарного применения получают из вирусов с ослабленной вирулентностью или с естественной низкой вирулентностью для целевых видов животных. Инактивированные вирусные вакцины получают из вирусов, которые подвергают обработке в соответствии с утвержденной процедурой инактивации.

Биомасса как живого, так и инактивированного вируса может быть очищена и концентрирована.

1.3 ВЕКТОРНЫЕ ВАКЦИНЫ

Векторные вакцины для ветеринарного применения представляют собой жидкости или лиофилизаты. Векторные вакцины получают из одного или нескольких видов живых репликативно-компетентных или с дефектом репликации микроорганизмов (бактерий, вирусов или грибов) не патогенных или с низкой патогенностью для целевого вида животных. В микроорганизмы вводят один или более генов, кодирующих антигены, определяющих иммунный ответ.

1.4. ДНК- и РНК-вакцины

ДНК- и РНК-вакцины для ветеринарного применения представляют собой жидкости или лиофилизаты. ДНК- и РНК-вакцины для ветеринарного применения состоят из нуклеиновых кислот и вспомогательных веществ, стабилизирующих нуклеиновые кислоты, например, буферных растворов, липидов и других подходящих веществ. Экспрессия нуклеотидной последовательности, кодирующей патоген-специфический антиген (антигены), который вызывает иммунный ответ против соответствующего патогена. Синтезирующиеся в ответ на введение ДНК- или РНК вакцин антитела специфичны в отношении антигенов патогенов (бактерии, грибы, вирусы, паразиты), кодируемых генами, входящими в состав вакцин.

2. ПРОИЗВОДСТВО

Общие положения. Производственный процесс должен обеспечивать выпуск лекарственного препарата для ветеринарного применения, соответствующего утвержденным требованиям.

Соответствие требованиям подтверждают исследованиями безопасности и эффективности, проведенными на сериях лекарственного препарата для ветеринарного применения в процессе разработки, сопровождаемой стратегией его контроля.

Подходящие испытания представлены ниже по тексту и в частных фармакопейных статьях. Проведение всех испытаний описанных в общей фармакопейной статье не является обязательным условием для подтверждения соответствия фармакопее перед выпуском готового лекарственного препарата. Используемые испытания *in vivo* могут быть заменены на испытания *in vitro* если профиль лекарственного препарата для ветеринарного применения определен конкретным набором параметров, включая содержание антигена и (или) антигенную активность, подтверждающих стабильность получения серий препарата эквивалентных конечным сериям, соответствующих критериям фармакопеи. За исключением вакцин на основе нуклеиновых кислот, где параметры включают содержание и качество нуклеиновой кислоты.

При разрешении уполномоченного органа, определенные испытания могут быть исключены, например, если при валидации подтверждено, что процесс производства стабильно обеспечивает получение продукта, выдерживающего все испытания.

Технология производства вакцины для ветеринарного применения не должна мешать реализации национальных программ по борьбе и искоренению болезней.

2.1. ИСХОДНОЕ СЫРЬЕ И ИСХОДНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

2.1.1. Субстраты для культивирования

Субстраты для производства должны соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи *2.3.19.24. Требования к клеточным культурам для производства вакцин для ветеринарного применения.*

Если вакцинные организмы выращивают в куриных эмбрионах, то яйца должны быть получены или из стада кур, не содержащих определенных патогенов (*2.3.19.4*) или стада здоровых кур, не имеющих категории СПФ (*5.2.13*).

Если вакцинные организмы выращивают в яйцах с эмбрионами, отличных от куриных, применяют требования общей фармакопейной статьи *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения, раздел 4.1.1.2.3.* В качестве животных следует рассматривать птиц, от которых получены яйца.

Если при производстве вакцины для ветеринарного применения невозможно избежать использования животных или тканей животных применяют требования общей фармакопейной статьи *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения, раздел 4.1.1.2.3.*

Общие требования к управлению присутствием посторонних агентов в субстратах для производства приведены в общей фармакопейной статье *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения.*

2.1.2. Питательные и культуральные среды, используемые для подготовки посевных культур и для производства.

Питательные и культуральные среды относят к исходному сырью, их состав указывают в описании производственного процесса. Среды, используемые для подготовки посевных культур и для производства, готовят в соответствии с установленной процедурой. Качественный и количественный состав всех используемых сред должен быть задокументирован. Информация о компонентах, полученных от животных должна включать вид животного, регион или страну происхождения и должна соответствовать

критериям, описанным в общей фармакопейной статье *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения*. Весь процесс подготовки используемых питательных и культуральных сред, включая процедуры стерилизации, документируют.

Использование антибиотиков при производстве вакцин для ветеринарного применения обычно допускают для жидкостей для культивирования клеток и питательных сред, посевного материала, яиц и материала, полученного из животных (например, тканей, фекалий) и эмбрионов яиц.

При разработке вакцины для ветеринарного применения любое использование антибиотиков оценивают с учетом типа, количества и объема антибиотиков.

2.1.3. Посевные культуры

2.1.3.1. Бактериальная посевная культура

Общие требования. Указывают род и вид (серотип, если применимо) бактерий, используемых при производстве вакцины для ветеринарного применения. Для производства вакцин для ветеринарного применения используют систему посевных культур, если применимо. Главную посевную культуру испытывают, как описано ниже. Для каждой главной посевной культуры необходимо вести учет условий хранения. Для идентификации каждой главной посевной культуре присваивают идентификационный номер.

2.1.3.1.2. Культивирование

Перед началом производства должно быть определено минимальное и максимальное количество пассажей главной посевной культуры. Методы, используемые для подготовки посевной культуры и суспензий для посева, методы инокуляции посевного материала, титр и концентрация инокулятов, а также используемые среды должны быть задокументированы. Отсутствие изменений в характеристиках посевного материала (например, диссоциация или антигенность) после пассажей должно быть подтверждено. Условия хранения каждой партии посевной культуры документируют.

2.1.3.1.3. Идентификация и чистота

Наличие только указанного вида и штамма бактерии должно быть подтверждено в каждой серии главного посевного материала. Должно быть представлено краткое описание метода идентификации каждого штамма по его биохимическим, серологическим, морфологическим или другим соответствующим характеристикам и максимально возможного его отличия от родственных штаммов, а также метод определения чистоты штамма. Должна быть учтена генетическая и фенотипическая характеристика, если применимо.

2.1.3.2. Посевная культура вирусов

2.1.3.2.1. Общие требования

Производство основано на системе посевных культур вирусов. В производстве не используют вирус, полученный более пяти пассажей от главной посевной культуры, при отсутствии других указаний.

Указывают род и вид (серотип, если применимо) бактерий, используемых при производстве вакцины для ветеринарного применения. Главную посевную культуру испытывают, как описано ниже. Для каждой главной посевной культуры необходимо вести учет условий хранения. Для идентификации каждой главной посевной культуре присваивают идентификационный номер.

Если главную посевную культуру культивируют в постоянно инфицированном материале с исходными клетками, то следующие исследования проводят на соответствующем объёме вируса, полученного из инфицированного материала с исходными клетками.

Если соответствующие испытания на разрушенных клетках уже были проведены для подтверждения пригодности главной посевной культуры, повторное проведение этих испытаний не требуется.

2.1.3.2.2. Культивирование вируса

Главную посевную культуру и все последующие пассажи культивируют на субстратах, которые, как было доказано, подходят для производства вакцин для ветеринарного применения, и, где применимо, с использованием материалов животного происхождения, которые отвечают требованиям, изложенным в общей фармакопейной статье *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения.*

2.1.3.2.3. Идентификация

Подлинность подтверждают идентификацией каждого вакцинного штамма подходящим методом и, по возможности, определяют его отличия от родственных штаммов. При необходимости, следует учитывать генетические и фенотипические характеристики.

2.1.3.2.4. Бактерии и грибы

Главный посевной материал должен соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи *2.1.6.1. Стерильность*.

2.1.3.2.5. Микоплазмы

Главный посевной материал должен соответствовать требованиям общей фармакопейной статьи *2.1.6.25. Испытание на микоплазмы*.

2.1.3.2.6. Отсутствие посторонних вирусов

Общие требования к контролю отсутствия посторонних вирусов в сериях главного посевного материала приведены в общей фармакопейной статье *номер Определение вирусной контаминации в вирусных вакцинах для ветеринарного применения.*

2.1.4. *Вспомогательные* в*ещества*

Если применимо, вещества, используемые для производства вакцин для ветеринарного применения, должны соответствовать требованиям частных фармакопейных статей и общим требованиям по контролю отсутствия посторонних агентов, приведенным в общей фармакопейной статье *номер Управление рисками контаминации посторонними агентами иммунологических лекарственных препаратов для ветеринарного применения.* При использовании вспомогательных веществ необходимо применять меры для предотвращения контаминации лекарственных препаратов для ветеринарного применения.

2.2. ВЫБОР СОСТАВА ВАКЦИНЫ

При принятии решения об антигенном составе вакцины для ветеринарного применения и о составе вакцины в целом (количество и качество вспомогательных веществ) необходимо учитывать безопасность, эффективность и стабильность разрабатываемого лекарственного препарата.

2.2.1. Исследования безопасности и эффективности

Основные требования к оценке безопасности и эффективности приведены в общих фармакопейных статьях *номер Оценка безопасности ветеринарных вакцин и иммунных сывороток, номер Оценка эффективности ветеринарных вакцин и иммунных сывороток,* которые могут быть уточнены или дополнены требованиями частных фармакопейных статей.

2.2.1.1. Активность и иммуногенность

Целью испытания активности и иммуногенности является:

– определение минимально допустимой вакцинирующей способности вакцины для ветеринарного применения, которая должна быть гарантирована в течение всего срока хранения (годности);

– хорошо контролируемые экспериментальные исследования, как правило, являются частью общей демонстрации эффективности вакцины для ветеринарного применения.

Для решения этих целей могут быть использованы методы, применяемые для исследования активности и иммуногенности готового лекарственного препарата.

2.2.1.2. Безопасность и эффективность

При разработке вакцины для ветеринарного применения для каждого рекомендуемого способа введения необходимо продемонстрировать безопасность и эффективность.

Ниже приведен неполный список способов введения:

- внутримышечный;
- подкожный;
- внутривенный;
- окулярный;
- пероральный;
- назальный;
- в перепонку крыла;
- внутрикожный;
- внутрибрюшинный;
- в оплодотворенное яйцо (*in ovo)*.

В основном, используют следующие методы введения:

- инъекционные;
- выпаивание;
- спрей-метод (распыление в воздухе);
- закапывание в глаза;
- скарификация;
- имплантация;
- погружение в раствор.

В частных фармакопейных статьях может быть представлена информация, что испытание проводят для каждой категории животных целевого вида, для которого рекомендован или может быть рекомендован препарат для ветеринарного применения.

Ниже приведен неполный перечень категорий, которые необходимо учитывать.

Млекопитающие:

- беременные животные или небеременные животные;
- животные, выращиваемые в основном для разведения;
- животные, выращиваемые в основном для производства продуктов питания;
- животные минимального возраста или размера, рекомендуемого для вакцинации.

Птица:

- птица, выращиваемая в основном для производства яиц;
- птица, выращиваемая в основном для производства мяса;
- птица до яйцекладки;
- птица в период яйцекладки.

Рыба:

- маточное стадо;
- рыба, выращиваемая в основном для производства продуктов питания.

2.2.2. Антимикробные консерванты

Антимикробные консерванты применяют для предотвращения:

– контаминации и порчи вакцин для ветеринарного применения;

– побочных эффектов от контаминации, возникшей во время использования вакцины для ветеринарного применения, если предполагаемое время его применения не более 10 ч после вскрытия.

Антимикробные консерванты не включают в состав лиофилизированных вакцин для ветеринарного применения, но, при необходимости, с учетом максимального рекомендуемого срока хранения после восстановления, они могут быть включены в состав

разбавителя (растворителя) для многодозовых лиофилизированных вакцин для ветеринарного применения.

Однодозовые жидкие вакцины для ветеринарного применения не должны содержать антимикробных консервантов. При разрешении уполномоченным органом допустимо включение антимикробных консервантов, в случаях, если один и тот же лекарственный препарат расфасовывают и в однодозовые, и в многодозовые упаковки и применяют только для категорий, не предназначенных для производства пищевых продуктов.

При производстве многодозовых жидких вакцин необходимость применения антимикробного консерванта определяют с учетом возможной контаминации во время использования и максимального рекомендуемого срока хранения после вскрытия упаковки.

На стадии фармацевтической разработки вакцины для ветеринарного применения должна быть доказана эффективность антимикробного консерванта в течение срока хранения (срока годности) лекарственного препарата.

Эффективность антимикробного консерванта оценивают, как описано в общей фармакопейной статье *2.3.1.1. Эффективность антимикробных консервантов*, и, кроме того, испытуемые образцы исследуют через определенные промежутки времени в течение предполагаемого срока хранения. Если не могут быть выполнены ни критерии А, ни критерии Б, то к вакцинам для ветеринарного применения применяют следующие критерии:

Для бактерий:

- количество бактерий не должно увеличиваться через 24 ч и 7 сут;
- уменьшение числа жизнеспособных микроорганизмов на три логарифма через 14 сут;
- отсутствие роста через 28 сут;

Для грибов:

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

Добавление антибиотиков в качестве антимикробных консервантов недопустимо.

2.2.3. Стабильность

Для обоснования предполагаемого срока хранения необходимо подтвердить стабильность вакцины для ветеринарного применения. Для подтверждения используют методы титрования вирусов, подсчета бактерий или испытания активности, проводимые через регулярные промежутки времени в течение трех месяцев после истечения срока хранения в выборках из не менее трех серий вакцины для ветеринарного применения при хранении в рекомендуемых условиях. Также необходимо представить результаты испытаний на содержание влаги (вода) для лиофилизированных лекарственных препаратов для ветеринарного применения, исследований физических свойств адъюванта, химических свойств компонентов адъюванта и антимикробных консервантов, а также значения pH, если применимо.

Если применимо, проводят испытания стабильности вакцины для ветеринарного применения, восстановленной в соответствии с предлагаемыми рекомендациями.

Изменения в результатах, полученных в ходе исследования стабильности, учитывают при определении состава вакцины для ветеринарного применения и проведении всех необходимых испытаний при выпуске для обеспечения соответствия лекарственного препарата установленному сроку хранения (сроку годности).

2.2.4. Состав

Минимальное содержание антигенов, нуклеиновых кислот, титра вируса или количества бактерий, приемлемое с точки зрения эффективности (т.е. дающее удовлетворительные результаты при исследованиях эффективности), устанавливают при фармацевтической разработке. Состав адъюванта и его характеристики устанавливают на основе минимального значения и результатов исследований стабильности.

Максимальное содержание антигена, титра вируса или количества бактерий, приемлемое с точки зрения безопасности, устанавливают при фармацевтической разработке. Данные критерии применяют и для живых вакцин.

2.3. ПРОИЗВОДСТВО ВАКЦИНЫ

Методы производства, отличающиеся в зависимости от типа вакцины для ветеринарного применения, должны обеспечивать сохранение структурной целостности и иммуногенности антигена, отсутствие контаминации посторонними агентами и стабильный выпуск серий постоянного качества.

Методы получения ДНК- или РНК-вакцин для ветеринарного применения, должны поддерживать целостность и функциональность нуклеиновых кислот, обеспечивать производство серий постоянного качества.

Для каждой конкретной вакцины для ветеринарного применения устанавливают внутрипроизводственный контроль и контроль лекарственного препарата, чтобы проверить стабильность производственного процесса и качество лекарственного препарата от серии к серии. Результаты должны находиться в установленных пределах для конкретного лекарственного препарата.

2.3.1. Культивирование и сбор бактериальной и вирусной биомассы

Каждый штамм поливалентной вакцины для ветеринарного применения культивируют и собирают по отдельности. Для рабочей посевной культуры используют подходящие для производства среды или субстраты. Условия всех этапов культивирования описывают и контролируют путем регистрации соответствующих параметров, например, температуры, значения pH, мутности и насыщения кислородом.

Результаты должны находиться в установленных пределах для конкретного лекарственного препарата.

В процессе производства, где это возможно, контролируют скорость роста бактерий или вирусов подходящими методами, полученные значения документируют. Результаты должны находиться в установленных пределах. Антиген может быть инактивирован, очищен и (или) концентрирован.

2.3.2. Инактивация

Для производства инактивированных вакцин для ветеринарного применения используют валидированные процедуры инактивации. При проведении испытаний на полноту инактивации важно учитывать возможность физической защищённости организмов от инактивации в условиях производства.

2.3.2.1. Кинетика инактивации

Испытание кинетики инактивации проводят один раз для конкретного производственного процесса, как описано ниже. В производственных условиях должно быть показано, что инактивирующий агент и процедура инактивации инактивируют вакцинный микроорганизм. Необходимо получить адекватные данные о кинетике инактивации. Время, инактивации, как правило, составляет не более 67 % от продолжительности стадии инактивации в технологическом процессе. Максимальный титр вакцинного микроорганизма, на который нацелен выбранный метод инактивации, устанавливают на основании данных о кинетике инактивации.

2.3.2.2. Остаточные инактивирующие и детоксицирующие компоненты

В ходе каждого производственного цикла проводят соответствующие испытания, подтверждающие, что инактивирующий или детоксицирующий агент был удален, нейтрализован или доведен до приемлемого остаточного уровня.

При использовании в качестве инактивирующего агента соединения азиридина для его нейтрализации можно использовать тиосульфат натрия с последующим определением остаточного содержания в инактивированной биомассе после инактивации.

При использовании в качестве инактивирующего агента формальдегида, проводят испытания на определение содержания свободного остаточного формальдегида, согласно указаниям раздела *3. Испытание серии.*

2.3.2.3. Полнота инактивации и детоксикации

Испытания на полноту инактивации или детоксикации проводят сразу после процедуры инактивации или детоксикации или после последующих технологических этапов, повышающих чувствительность испытания (например, концентрирования). Валидация метода испытания на остаточный живой вирус, бактерии или на детоксикацию должна быть сосредоточена на уровне обнаружения живого вируса, бактерий или токсина.

2.3.2.3.1. Бактериальные вакцины

Выбранный метод для испытания должен быть пригодным для испытуемой бактериальной вакцины для ветеринарного применения (должно быть не менее двух пассажей на разных питательных средах). Определяют рост в производственной среде или, если для производства использовалась твердая среда, в подходящей жидкой среде или в среде, указанной в частной фармакопейной статье. Бактериальная вакцина для ветеринарного применения выдерживает испытание если отсутствуют жизнеспособные микроорганизмы.

2.3.2.3.2. Бактериальные анатоксины

Выбранный метод для испытания должен быть пригодным для определения токсина или токсинов и быть наиболее чувствительным из доступных методов.

2.3.2.3.3. Вирусные вакцины

Выбранный метод для испытания должен быть пригодным для испытуемой вирусной вакцины (используют не менее двух пассажей на культуре клеток или в эмбрионах яиц при отсутствии подходящего чувствительного метода испытания проводят на животных).

Количество образцов клеточных культур, яиц или животных должно быть достаточным для обеспечения надлежащей чувствительности метода.

Для проведения испытаний на клеточных культурах используют не менее 150 $см^2$ монослоя клеточной культуры и инокулируют не менее 1,0 мл инактивированного вируссодержащего материала. Вирусная вакцина для ветеринарного применения выдерживает испытание, если не обнаружено признаков присутствия живого вируса или микроорганизмов.

2.3.3. Готовый нерасфасованный продукт и лекарственный препарат

Готовый нерасфасованный продукт получают объединением одного или более сборов антигена или нуклеиновой кислоты, соответствующих установленным требованиям, с добавлением вспомогательных веществ, например, стабилизаторов, антимикробных консервантов и разбавителя (растворителя). Сборы живых микроорганизмов (антигенов) проверяют на чистоту. Любые другие типы антигенов и все используемые субстанции для фармацевтического применения должны быть стерильными, если иное не разрешено уполномоченным органом. Компоненты вакцины смешивают в соответствии с утвержденным составом. Готовый нерасфасованный продукт расфасовывают асептически с сублимационной сушкой или без нее в стерильные закрывающиеся первичные упаковки, для предотвращения контаминации, если иное не указано в частной фармакопейной статье или не разрешено уполномоченным органом.

Для вакцин, выпускаемых не в жидкой лекарственной форме и предназначенных только для непарентерального применения, при согласовании с уполномоченным органом готовый нерасфасованный продукт может быть распределен и (или) расфасован в соответствующих условиях в подходящие упаковки с защитой от несанкционированного вскрытия.

2.4. ПРОИЗВОДСТВЕННЫЕ ИСПЫТАНИЯ

2.4.1. Содержание антигена

Основу вакцины составляют антигены. Содержание антигенов в биомассе или в вирусном сборе определяют до или после инактивации и (или) последующей обработки, если применимо.

2.4.2. Содержание нуклеиновой кислоты

Содержание нуклеиновой кислоты представляет собой основу состава ДНК- или РНК-вакцин для ветеринарного применения. Содержание нуклеиновой кислоты определяют подходящим методом на соответствующей стадии производственного процесса.

2.4.3. Активность серии

Целью испытания активности серии является подтверждение соответствия каждой серии вакцины для ветеринарного применения, требованиям испытания раздела *Активность и Иммуногенность.*

Если испытание, описанное в разделе *Активность или Иммуногенность*, не используют для рутинных исследований, в ходе фармацевтической разработки устанавливают испытание для определения активности серии.

Критерии приемлемости для испытаний активности серии, устанавливают путем корреляции с испытанием, описанным в разделе *Активность*. Если испытание активности серии описано в частной фармакопейной статье, его приводят в качестве примера испытания, считающимся подходящим после установления его сопоставимости с испытанием активности, могут быть использованы другие методы испытания, подтверждающие активность серии.

Для живых вакцин для ветеринарного применения в качестве испытания активности серии обычно используют метод определения титра вируса или количества микроорганизмов.

Для инактивированных вакцин для ветеринарного применения рекомендуется разработка методов *in vitro* при условии, что:

– определяют и контролируют ключевые параметры производственного процесса;

– проводят внутрипроизводственный контроль (включая количественное определение антигена после инактивации и (или) концентрирования, если применимо) и испытаний для подтверждения состава конкретного лекарственного препарата;

Для ДНК- или РНК-вакцин для ветеринарного применения в испытаниях должен быть показан соответствующий уровень функциональной активности.

Содержание антигена

Количество соответствующего антигена в одной дозе, определенное подходящим методом, не должно быть значительно ниже, чем в серии вакцины, которая показала удовлетворительные результаты при испытании активности.

Содержание нуклеиновых кислот

Концентрация соответствующих нуклеиновых кислот в одной дозе, определенная подходящим методом, не должна иметь значительных отличий от серии вакцины для ветеринарного применения, которая дала удовлетворительные результаты при испытании активности.

Адъювант

Если проводится испытание на содержание антигена и вакцина для ветеринарного применения содержит адъювант, подлинность адъюванта определяют подходящими химическими методами, а испытания адъюванта проводят в соответствии с описанием в разделе *3. Испытания серий*. Качественные и количественные характеристики адъюванта должны соответствовать (не должны иметь значительных отличий) серии вакцины с удовлетворительными результатами испытания, описанном в разделе *Активность*.

2.5. СТАБИЛЬНОСТЬ В ПРОИЗВОДСТВЕННОМ ПРОЦЕССЕ

В процессе производства вакцины для ветеринарного применения на разных стадиях производства получают промежуточные продукты, предполагаемые условия и продолжительность хранения которых зависит от данных о стабильности.

3. ИСПЫТАНИЯ СЕРИИ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

В частных фармакопейных статьях указывают испытания, необходимые для конкретного лекарственного препарата.

Отдельные испытания могут быть выполнены на готовом нерасфасованном продукте, а не на сериях, полученных из него. К таким испытаниям относят определение наличия антимикробных консервантов и свободного формальдегида, а также количественное определение активности инактивированных вакцин для ветеринарного применения.

При определенных обстоятельствах (например, при значительных изменениях в производственном процессе, а также при сообщениях о неожиданных побочных реакциях, наблюдаемых «в полевых условиях», или при сообщениях о том, что конечные серии не соответствуют ранее предоставленным данным во время регистрации) могут потребоваться дополнительные испытания, в том числе, испытания на животных. Подобные испытания проводят по согласованию с уполномоченным органом.

Для подтверждения безопасности лекарственного препарата могут быть проведены одно или несколько испытаний, описанных в общей фармакопейной статье *номер Безопасность вакцин и иммунных сывороток для ветеринарного применения.*

К выпуску может быть допущена только серия лекарственного препарата соответствующая каждому из приведенных ниже требований, дополненных или измененных в соответствии с указаниями соответствующей частной фармакопейной статьи.

При необходимости испытания вакцин для ветеринарного применения на животных используют минимальное количество животных с наименьшим причинением им боли, страдания, стресса или долговременного вреда. По окончании исследований животные должны быть подвергнуты эвтаназии, либо лечению.

При подтверждении требованиям частной фармакопейной статье испытания на животных необходимо проводить с учетом следующих положений: 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; использовать 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.*

Все куриные яйца, куры и культуры куриных клеток, используемые в испытаниях на соответствие качества вакцины для ветеринарного применения, должны быть получены из стада кур, не содержащего определенных патогенов (категория СПФ) (*2.3.19.4*).

В условиях надлежащей системы качества, а также, валидированных производственных процессов и средств контроля за ними, необходимость проведения некоторых испытаний может быть пересмотрена при оценке соответствия требованиям фармакопейных статей, согласно разделу *Общие сведения* Фармакопеи Союза.

В каждом конкретном случае, с согласия уполномоченного органа, выбор и необходимость проведения определенных испытаний лекарственного препарата могут быть пересмотрены, при условии, если при испытаниях в процессе производства демонстрируется стабильность и получение готового лекарственного препарата для ветеринарного применения соответствующего требованиям общей фармакопейной статье и частной фармакопейной статье, или могут быть использованы альтернативные методы испытания.

3.1. Идентификация

Подлинность антигена или нуклеиновых кислот входящих в состав вакцины для ветеринарного применения, кодирующие антиген(ы), подтверждают с использованием подходящих методов.

3.2. Физические испытания

Вязкость. Вакцину для ветеринарного применения с масляным адъювантом проверяют на вязкость подходящим методом, установленным для конкретной вакцины. Должна быть подтверждена стабильность эмульсии;

3.3. Химические испытания. Определяют концентрацию вспомогательных веществ, таких как алюминий и консерванты, для подтверждения соответствия пределам, установленным для конкретной вакцины для ветеринарного применения.

3.4. pH (*2.1.2.3*). Если применимо, значение pH определяют в жидких вакцинах для ветеринарного применения и в растворителе (разбавителе) для подтверждения соответствия установленным пределам.

3.5. Вода. Если применимо, в лиофилизированных вакцинах для ветеринарного применения определяют содержание воды, для подтверждения соответствия установленным пределам.

3.6. Формальдегид (*2.1.4.18.*). Проводят испытания вакцин для ветеринарного применения, при производстве которых был использован формальдегид. Содержание свободного формальдегида должно быть не более 0,5 г/л, при отсутствии доказательств безопасности более высокой концентрации. Используют метод Б, если для нейтрализации избытка формальдегида применяли метабисульфит натрия.

3.7. Фенол (*Номер*). Если при производстве вакцины для ветеринарного применения был использован фенол его содержание не должно превышать 5 г/л.

3.8. Бактерии и грибы (*2.1.6.1.*). Вакцины для ветеринарного применения должны выдерживать испытание на стерильность.

Если объем жидкости во флаконе превышает 100 мл, используют метод мембранной фильтрации, если применимо. Если метод мембранной фильтрации не может быть использован, применяют метод прямого посева. Если объем жидкости в каждой упаковке составляет не менее 20 мл, минимальный объем, который должен использоваться для каждой питательной среды, составляет 10 % от содержимого или 5 мл, в зависимости от того, что меньше. Размер выборки для испытания стерильность должен составлять 1% от серии, при этом, минимум четыре упаковки и максимум десять упаковок.

В живых бактериальных и живых грибковых вакцинах для ветеринарного применения должны отсутствовать микроорганизмы, отличных от вакцинных штаммов, отсутствие подтверждают подходящими методами, например, микроскопическим исследованием и инокуляцией подходящей среды.

В живых замороженных или лиофилизированных вирусных вакцинах для ветеринарного применения, полученных из яиц с эмбрионами, предназначенных для непарентерального применения, показатель качества стерильность может быть заменен на показатель качества отсутствие патогенных микроорганизмов с требованием не более одного непатогенного микроорганизма на дозу. Подтверждают подходящими методами: микроскопическим исследованием и инокуляцией в подходящие среды.

3.9. *Посторонние агенты.* Вакцины для ветеринарного применения не должны содержать посторонних агентов.

3.10. Полнота инактивации и (или) детоксикации. Выбранный метод для испытания должен быть пригодным. Вакцины для ветеринарного применения не должны содержать неинактивированные вирусы и бактерии.

Для инактивированных вакцин для ветеринарного применения и бактериальных анатоксинов проводят испытания, описанные в разделе *2.3.2.3.* В тех случаях, когда вспомогательные вещества могут препятствовать проведению испытаний на инактивацию и (или) детоксикацию, испытание проводят в процессе производства на стадии

приготовления серии вакцины для ветеринарного применения, после объединения сборов антигена, но перед добавлением вспомогательных веществ.

Испытания серии вакцины для ветеринарного применения на полноту инактивации или детоксикации можно не проводить при условии, если:

1. перед этапом инактивации исследован титр каждого сбора вирусной или бактериальной биомассы, и не превышает максимального значения, установленного на основе исследований кинетики инактивации;

2. была продемонстрирована высокая чувствительность метода испытания к остаточным живым вирусам или бактериям;

3. каждый сбор вирусной или бактериальной биомассы исследован на наличие остаточных живых вирусов или бактерий и получены удовлетворительные результаты.

Если существует риск возврата к токсичности, проводят испытания на детоксикацию на последней стадии производственного процесса, на которой чувствительность метода испытания не снижается (например, после объединения различных сборов антигена, но до добавления вспомогательных веществ), для подтверждения отсутствия возврата к токсичности.

3.11. Микоплазмы (2.1.6.25). Живые вирусные вакцины для ветеринарного применения должны выдерживать испытание на микоплазмы (культуральный метод).

3.12. Активность. Вакцина для ветеринарного применения должна соответствовать требованиям испытания, указанным в разделе *2.2.1.1.*, при введении рекомендованным способом.

4. ХРАНЕНИЕ

В защищенном от света месте при температуре от 2 °С до 8 °С, если не указано иное. Жидкие препараты для ветеринарного применения нельзя замораживать, если не указано иное.

Срок годности (срок хранения). Если не указано иное, срок годности рассчитывают с начала определения содержания титра вируса или количества бактерий (для живых вакцин для ветеринарного применения) или с начала испытания на активность или иммуногенность (для других вакцин для ветеринарного применения). Для комбинированных вакцин для ветеринарного применения срок годности соответствует сроку годности компонента, чей срок годности истекает первым. Для вакцин для ветеринарного применения, хранящихся производителем при температуре ниже указанной на этикетке, стабильность в течение всего срока хранения подтверждают соответствующими исследованиями. Дату истечения срока годности рассчитывают исходя из срока хранения указанного на этикетке при условии хранения в надлежащих условиях. Срок годности (срок хранения) распространяется только на вакцины для ветеринарного применения, хранящиеся в надлежащих условиях.

5. МАРКИРОВКА

На этикетке указывают:

- лекарственный препарат предназначен для ветеринарного применения;
- объем лекарственного препарата для ветеринарного применения и количество доз в упаковке;
- путь введения;
- тип или типы антигенных веществ или нуклеиновых кислот, кодирующих антиген(ы), а для живых вакцин для ветеринарного применения минимальное и максимальное количество живых бактерий или минимальный и максимальный титр вируса;
- для инактивированных вакцин для ветеринарного применения минимальную активность в международных единицах (если применимо);
- для ДНК- или РНК-вакцин для ветеринарного применения содержание нуклеиновых кислот;

- название всех антимикробных консервантов или других компонентов, добавляемых в вакцину для ветеринарного применения (если применимо);
- название всех компонентов, способных вызвать неблагоприятное действие;
- для лиофилизированных вакцин для ветеринарного применения:
- название или состав и объем добавляемого разбавителя (растворителя) для восстановления;
- срок, в течение которого вакцину для ветеринарного применения необходимо использовать после вскрытия и (или) восстановления;
- для вакцин для ветеринарного применения с масляным адъювантом, предупреждение «в случае случайного введения вакцины человеку необходима срочная медицинская помощь»;
- виды животных, для которых предназначена вакцина для ветеринарного применения;
- показания к применению вакцины для ветеринарного применения;
- любые противопоказания к применению вакцины для ветеринарного применения, включая необходимые предупреждения об опасностях передозировки;.
- дозы, рекомендуемые для разных видов животных.