



# Нові фармакопейні вимоги до контролю якості вакцин для застосування у ветеринарній медицині

**Кишинець Неля**

**старший науковий співробітник** відділу ДФУ,  
**керівник наукових напрямів ДФУ:**  
*«Біологічні методи аналізу та їх статистична обробка»,*  
*«Монографії та загальні тексти на біологічні лікарські*  
*засоби»,* **координатор наукових напрямів ДФУ:**  
*«Лікарські засоби для застосування у ветеринарній*  
*медицині»* та *«Мікробіологічні методи аналізу»*



## Вакцини для застосування у ветеринарній медицині

- Ця монографія поширюється на **вакцини для застосування у ветеринарній медицині: бактеріальні вакцини та бактеріальні анатоксини, вірусні вакцини, векторні вакцини**
- Вакцини для застосування у ветеринарній медицині — препарати, що містять антигенні речовини та застосовуються для індукції специфічної та активної імунної реакції проти захворювання, викликаного бактеріями, токсинами, вірусами, грибами або паразитами.







## Вакцини для застосування у ветеринарній медицині

- Якщо імунобіологічний лікарський засіб для застосування у ветеринарній медицині призначений для використання в поодиноких випадках, певні випробування можна виключити **або застосувати адаптований протокол випробувань** за умови, що буде отриманий відповідний дозвіл уповноваженого органу.
- Антигени можуть бути отримані за допомогою біотехнології (**було рекомбінантної ДНК**). Можуть бути додані придатні ад'юванти для збільшення імунізуючих властивостей вакцин.
- **Вилучено:**
- **Анатоксини можуть бути:**
  - — рідкі;
  - — осаджені галунами або іншим придатним агентом;
  - — очищені та/або адсорбовані на алюмінію фосфат, алюмінію гідроксид, кальцію фосфат або інший адсорбент, зазначений у монографії.





- 1.2. *ВІРУСНІ ВАКЦИНИ*
- Вірусні вакцини виготовляють культивуванням вірусів у придатних культурах клітин (5.2.4), тканинах, мікроорганізмах, курячих ембріонах або, якщо немає інших можливостей, в організмі живих тварин або іншими придатними способами. Штам вірусу, який використовують, може бути **отриманий або** модифікований генно-інженерними методами **або синтезований**. Вірусні вакцини — або рідкі, **заморожені**, або ліофілізовані препарати з одного або більше вірусів, вірусних субодиниць або пептидів.
- Живі вірусні вакцини виготовляють із вірусів атенуйованих штамів або з природною низькою вірулентністю для видів-мішеней.
- Інактивовані вірусні вакцини отримують інактивацією вірусів валідованими методами.
- **Збір вірусів (накопичені живі та інактивовані віруси) може бути очищений і концентрований.**
- 2. **ВИРОБНИЦТВО**
- **Де доречно, планування виробництва має забезпечувати випуск кінцевої вакцини, що буде відповідати національним програмам із ліквідації хвороб.**



- **2-1. ВХІДНИЙ МАТЕРІАЛ (ДФУ 2.3)**
- Монографії встановлюють комплекс заходів, які сукупно дають прийнятну гарантію відсутності в кінцевому лікарському засобі сторонніх інфекційних агентів. Ці заходи включають:
  - 1) виробництво у межах системи посівних серій та системи посівних клітин, зде це можливо застосувати;
  - 2) всебічне випробування посівних серій та посівних клітин на сторонні агенти;
  - 3) вимоги до ВПФ-стад, які використовують для забезпечення субстратами для виробництва вакцин;
  - 4) випробування субстанцій тваринного походження, які, де це можливо, мають пройти процедуру інактивації.
- Субстанції тваринного походження, які використовують у виробництві вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають відповідати вимогам, наведеним в статті (5.2.5). Інші субстанції, які використовують під час виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають відповідати вимогам Фармакопеї (якщо є відповідні підхожі монографії) та мають бути виготовлені в умовах, що виключають забруднення (контамінацію) вакцин.
- **2-1-1. Системи для культивування.** Культури клітин, які використовують у виробництві вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають відповідати вимогам, наведеним у статті (5.2.4).
- Якщо монографія посилається на стада курей, вільні від патогенної мікрофлори (ВПФ, SPF), ці стада мають відповідати вимогам, наведеним у статті (5.2.2).
- Для виробництва інактивованих вакцин, коли вакцинні мікроорганізми вирошені в курячих ембріонах, такі ембріони одержують або з ВПФ-стада (5.2.2), або із благополучних неВПФ-стад (5.2.13). Може бути необхідним підтвердження ефективності процесів інактивації певних потенційних забруднювачів (контамінантів). Для виробництва головної посівної серії та для всіх пасажів мікроорганізму до та включаючи робочу посівну серію використовують яйця з ВПФ-стад (5.2.2).
- Якщо під час виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині неможливо уникнути використання тварин або їхніх тканин, ці тварини мають бути вільні від патогенної мікрофлори, властивої як вихідним видам, так і тваринам-мішеням, для яких рекомендується застосування даної вакцини.



- 2-1. *ВХІДНИЙ МАТЕРІАЛ* (проект ДФУ 2.6)
- 2.1.1. **Субстрати для виробництва.** Культури клітин, які використовують у виробництві вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають відповідати вимогам загальної статті (5.2.4).
- Якщо вакцинні мікроорганізми вирощують із використанням курячих ембріонів, такі ембріони одержують або зі стад курей, які вільні від патогенної мікрофлори (ВПФ, SPF) (5.2.2), або з благополучних не ВПФ-стад (5.2.13).
- Якщо вакцинні мікроорганізми вирощують із використанням ембріонів іншої птиці, окрім курей, застосовують **вимоги розділу 4.1.1.2.3 «Тварини» статті (5.2.5)** до птиці, від якої одержують яйця (ембріони).
- Якщо під час виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині неможливо уникнути використання тварин або їхніх тканин, застосовують **вимоги розділу 4.1.1.2.3 «Тварини» статті (5.2.5)**.
- Загальні вимоги щодо регулювання наявності сторонніх агентів у субстратах для виробництва наведені в загальній статті **«Регулювання сторонніх агентів у імунологічних лікарських засобах для застосування у ветеринарній медицині» (5.2.5)**.





- 2.1.2. Живильні середовища, які використовують для культивування посівної культури та у виробництві. Живильні середовища, які використовують для приготування посівної культури та у виробництві, готують відповідно до стандартних рецептів. **Живильне середовище вважається вихідним матеріалом, і його склад описують у процесах виробництва.** Необхідно реєструвати якісний та кількісний склад усіх живильних середовищ, що використовують. **(вилучено Якщо середовище або інгредієнти заявлені як патентовані, це зазначається і наводиться відповідний їх опис).** Якщо інгредієнти тваринного походження, зазначають вид, з регіону і країну походження вихідного матеріалу, і вони мають відповідати вимогам, наведеним у загальній статті (5.2.5). Документують процеси приготування живильного середовища, яке використовують, включно з методом стерилізації.
- Зазвичай вводиться обмеження на використання антибіотиків у процесах виробництва рідин для культур клітин та інших живильних середовищ, інокулятив яєць і матеріалів, які зібрані з тканин і курячих ембріонів.
- Під час розробки вакцини будь-яке додавання антибіотиків оцінюється з урахуванням їх типу, числа антибіотиків і кількості кожного антибіотика.



- 2.1.3. Посівні серії
  - 2.1.3.1. Бактеріальні посівні серії
    - 2.1.3.1.1. Загальні вимоги. Зазначають рід і вид (і різновиди, де доречно) бактерій, які використовують для вакцин. Бактерії, які використовують у виробництві, де це можливо, вирощують у системах посівних серій. Кожну головну посівну серію випробовують, як наведено нижче. Записують (*вилучено походження, дату виділення, історію пасажів (включаючи методи очищення та характеристики)*) умови зберігання кожної головної посівної серії. Кожній **головній посівній** серії надається специфічний код для ідентифікації.
    - 2.1.3.1.3. Ідентичність і чистота. Потрібно продемонструвати, що кожна **головна** посівна серія містить лише ті види та штами бактерій, які зазначені. Записують короткий опис методу ідентифікації кожного штаму за **його** біохімічними, серологічними та **морфологічними показниками або іншими відповідними характеристиками** і відмінності, наскільки це можливо, від споріднених штамів, а також зметоду визначення чистоти штаму. (*вилучено Якщо головна посівна серія містить будь-які живі мікроорганізми, що відрізняються від зазначених видів і штамів, вона не може бути використана у виробництві вакцин*)





- 2.1.3.2. *Вірусні посівні серії*
- 2.1.3.2.1. Загальні вимоги. Віруси, які використовують у виробництві, вирощують у системі посівних серій. Кожна головна посівна серія випробовується, як наведено нижче. Записують (*вилучено* походження, дату виділення, історію пасажів (включаючи методи очищення та характеристики)) умови зберігання кожної головної посівної серії. Кожній **головній посівній серії** надається специфічний код для ідентифікації. Зазвичай у виробництві вакцин використовують головну посівну серію вірусу, що пройшла не більше 5 пасажів, **якщо не обґрунтовано інше**. У випробуваннях на головну посівну серію, наведених нижче, може бути використаний **випробовуваний матеріал, що зазвичай пройшов не більше 5 пасажів від головної посівної серії на момент початку випробування, якщо немає інших зазначень**.
- 2.1.3.2.2. Розмноження. Розмноження головної посівної серії та всі подальші пасажі проводять у клітинах, курячих ембріонах або тваринах, придатність яких для виробництва вакцин була встановлена, (*вилучено (див. вище)*) і використовуючи, де це застосовується, субстанції тваринного походження, що витримують вимоги, наведені в загальній статті (5.2.5).
- 2.1.3.2.5. Мікоплазми (2.6.7). Головна посівна серія має відповідати вимогам випробування на відсутність мікоплазм (*вилучено метод культивування та метод індикаторної культури клітин*).



- 2.1.3.2. *Вірусні посівні серії (продовження)*
- 2.1.3.2.6. Відсутність сторонніх вірусів. **Загальні вимоги щодо регулювання наявності сторонніх агентів у головній посівній серії наведені у загальній статті (5.2.5).**
- *(повністю вилучено текст попередньої версії)*
- **2.1.4. Субстанції.** Де це можливо, субстанції, що використовують для виробництва вакцин для застосування у ветеринарній медицині, мають відповідати вимогам відповідних монографій та загальним вимогам щодо регулювання наявності сторонніх агентів, наведеним у загальній статті (5.2.5). Субстанції готують так, щоб уникнути забруднення (контамінації) вакцини.
- 2.2. *ВИБІР СКЛАДУ ВАКЦИН І ВИБІР ВАКЦИННОГО ШТАМУ*
- Під час вибору загального складу вакцини та вакцинного штаму, який буде введений до вакцини, важливими аспектами оцінювання, які потрібно враховувати, є безпечність, ефективність і стабільність.
- *(було Під час вибору складу та вакцинного штаму важливими аспектами оцінювання є безпечність, ефективність і стабільність. )*



- 2.3.2. **Інактивація.** Інактивовані вакцини — це вакцини, піддані валідованим процесам інактивації. (*вилучено* **Випробування кінетики інактивації, наведене нижче, проводиться одноразово для даного виробничого процесу. Решта вимог цього розділу застосовна для кожного виробничого циклу.**) Під час проведення випробування з інактивації важливо врахувати можливість того, що за умов виробництва мікроорганізми можуть бути фізично захищені від інактивувальної речовини.
- 2.3.2.1. **Кінетика інактивації.** **Випробування кінетики інактивації, наведене нижче, проводять одноразово для цього виробничого процесу.** Потрібно продемонструвати, що за умов виробництва інактивувальний агент і процедури здатні інактивувати вакцинні мікроорганізми. Мають бути одержані відповідні дані з кінетики інактивації. Зазвичай час, необхідний для інактивації, не повинен перевищувати 67 % тривалості процесу інактивації. Зважаючи на дані кінетики інактивації встановлюють максимальний титр мікроорганізмів вакцин, які можуть бути інактивовані обраним методом.
- 2.3.2.2. **Залишкові кількості інактивантів та детоксикантів.** Для кожного виробничого процесу чи валідації потрібно провести відповідні випробування, які продемонструють, що інактиванти або детоксиканти видалені, або їх вміст нейтралізований, або знижений до прийнятного залишкового рівня.





- 2.3.2. Інактивація. (продовження)
- 2.3.2.3. Залишкові кількості живих вірусів/бактерій та/або випробування на детоксикацію. Для кожного виробничого процесу після закінчення процесів інактивації та/або детоксикації негайно проводять випробування на повноту інактивації та/або детоксикації, (вилучено і, де застосовується, проводять нейтралізацію та/або видалення інактивуючих та/або детоксуючих агентів) або після наступних етапів процесу, що підвищує чутливість випробування (наприклад, етап концентрації). Валідація випробування на залишкові кількості живих вірусів/бактерій або випробування на детоксикацію має бути сфокусована на визначенні рівня живих вірусів/бактерій або токсинів
- .
- 2.3.2.3.1. Бактеріальні вакцини. Вибране випробування має бути придатне для виявлення вакцинних бактерій і...
- 2.3.2.3.3. Вірусні вакцини. Вибране випробування має бути придатне для виявлення вакцинних вірусів і має ...
- Було для використовуваних бактеріальних/вірусних вакцин



- 3. ВИПРОБУВАННЯ СЕРІЇ
- ... Для випробування щодо безпечності використовують одне або кілька випробувань, які наведені в загальній статті (5.2.6)...
- ... Рекомендації щодо заміни методів *in vivo* методами *in vitro* у випадках, коли пряме порівняння між собою неможливе, можна знайти у загальній статті (5.2.14) ...
- ... В індивідуальному порядку за згодою уповноваженого органу вибір і необхідність проведення певних випробувань кінцевої серії можуть бути переглянуті, в разі якщо внутрішньовиробничі випробування можуть продемонструвати, що готовий лікарський засіб відповідає вимогам монографії, або якщо проведені альтернативні фармакопейним методам інші валідовані випробування ...
- 3.1. Ідентифікація. Антигени ідентифікують придатними методами. (вилучено такими як ампліфікація нуклеїнових кислот (2.6.21). Для інактивованих вакцин випробування ідентифікації може бути поєднане з випробуванням на активність серії)
- 3.9. Сторонні агенти. Вакцина має бути вільна від сторонніх агентів (5.2.5).
- (повністю вилучено текст попередньої версії)



- Регулювання сторонніх агентів у імунобіологічних лікарських засобах для застосування у ветеринарній медицині (5.2.5).
- (проєкт - ДФУ 2.6)
  
- Рекомендації щодо заміни методів *in vivo* методами *in vitro* у випадках, коли пряме порівняння між собою неможливе, можна знайти у загальній статті (5.2.14).





# Дякую за увагу

<http://sphu.org/>

ДП “Фармакопейний центр”

[ph.ukr.spc.biol@gmail.com](mailto:ph.ukr.spc.biol@gmail.com)

[nelkish@gmail.com](mailto:nelkish@gmail.com)

Кишинець Неля

